



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА
ФМБЦ РОССИИ

ISSN 2782-6430

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

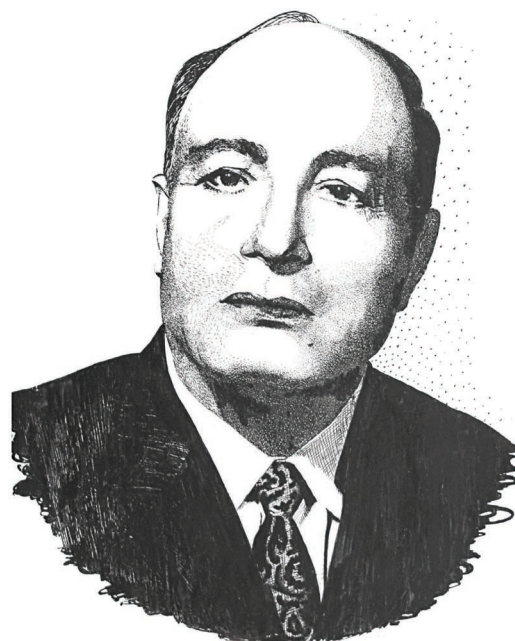
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

CLINICAL BULLETIN

2023

№2



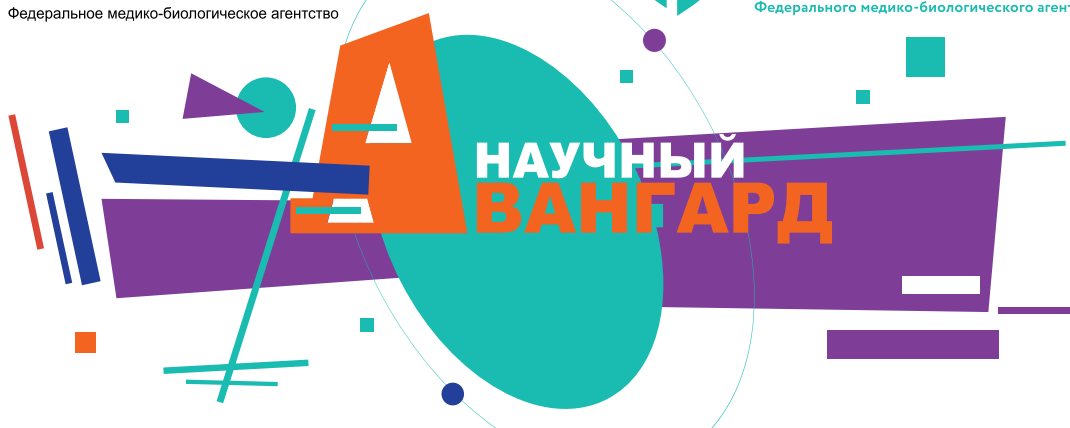


ФМБА России

Федеральное медико-биологическое агентство



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства



18 мая на базе Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования состоялось открытие двухдневной V Научно-практической конференции «Научный авангард» и Межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов.

С приветственным словом к участникам обратился генеральный директор Александр Самойлов, который отметил важность мероприятия, возможность ознакомиться с новейшими достижениями науки, обменяться опытом, установить деловые контакты с коллегами.

Первый проректор МБУ ИНО Валентина Олесова отметила научную активность Университета: за 2022 год было сделано 543 публикации, из них 333 в журналах перечня ВАК, 11 монографий в международных базах, получено 40 патентов, защищено 9 диссертаций. «На этой конференции Вы обсудите 30 докладов в течение 2 дней, треть докладов из других вузов, что подтверждает авторитет Университета», - отметила в своем приветствии Валентина Олесова.



Также на торжественном открытии были вручены дипломы финалистам Конкурса молодых ученых ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Сборник тезисов доклада участников конференции доступен по ссылке:



КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. № 2

Периодичность издания: четыре выпуска в год

Учредитель и издатель:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр Российской Федерации,
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна

Миссия журнала – публикация научных статей и обзоров по проблемам профилактики, диагностики, передовых методов диагностики лечения и реабилитации больных с онкологическими, хирургическими, кардиологическими, неврологическими, гематологическими заболеваниями, травматологии, анестезиологии и реанимации.

Цель журнала – освещение передовых достижений клинической медицины для оказания методической помощи широкому кругу клинических специалистов.

Главный редактор: *Самойлов Александр Сергеевич* – д.м.н., проф., член-корр. РАН;
Заместитель главного редактора: *Олесова Валентина Николаевна* – д.м.н., профессор;
Научный редактор: *Праскурничий Евгений Аркадьевич* – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru

Азимова Ю.Э. – д.м.н., ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии».
Астрелина Т.А. – д.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Ахаладзе Г.Г. – д.м.н., профессор, ФГБУ РНЦ рентгенодиагностики МЗ РФ.
Восканян С.Э. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Дубров В.Э. – д.м.н., профессор, ГОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова».
Ефанов М.Г. – д.м.н., профессор, МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
Журавель С.В. – д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Ионова Е.А. – д.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Казиков В.Ф. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Колбахова С.Н. – к.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Петинати Н.А. – к.м.н., ФГБУ НИИЦ гематологии МЗ РФ.
Попугаев К.А. – д.м.н., доцент, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Рогачева Е.Р. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Рылова Н.В. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Серета А.П. – д.м.н., профессор, ФГБУ НИИЦ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена МЗ РФ.
Синкин М.В. – к.м.н., ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Хабарина Н.В. – д.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Шахнович П.Г. – д.м.н., ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управделами Президента РФ.
Шейх Ж.В. – д.м.н., профессор, ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина» ДЗМ.

Редакционный совет https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru

Джабер Ибрагим (Jaber Ibrahim) – профессор ортопедии и хирургии суставов медицинского факультета Дамасского университета (Сирия).
Дидковский Николай Антонович – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, руководитель лаборатории клинической иммунологии ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России.
Киочи Такаори (Kioichi Takaoi) – MD, PhD, FACS, FMAS(N) IASGO Secretary General Department of Surgery Kyoto University Hospital Kyoto, Japan (Япония).
Котельников Геннадий Петрович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии Самарского государственного медицинского университета.
Кульчицкая Детелина Борисова – д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, сестринского дела с курсом спортивной медицины МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, профессор ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии МЗ РФ.

Никола Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии I Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского.
Ридэн Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, эксперт ГБУЗ НПКЦ диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ, врач радиолог Центрального института диагностической и интервенционной радиологии Клиники г. Людвигсхафен-на-Рейне (Германия). Член ESR, POP.
Стоянович Людмила – MD, PhD, профессор Белградского университета (Сербия).
Федорова Наталья Владимировна – д.м.н., профессор кафедры неврологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.
Фехсе Борис – профессор, доктор медицины, научный руководитель Центра онкологии Междисциплинарной клиники и поликлиники трансплантации стволовых клеток Униклиники Гамбург-Эппендорф (Германия).

Осуществляется контроль заимствований и плагиата. Журнал придерживается политики открытого рецензирования. Все выпуски журнала находятся в открытом доступе. Плата за публикации не взимается.

Электронная версия журнала: <https://klinvest.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>

Правила рецензирования: https://klinvest.fmbafmbc.ru/review_ru

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules_ru

Компьютерная верстка и техническое редактирование Лихачева С.К.

Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: rcdm@mail.ru

Сайт журнала: <http://klinvest.fmbafmbc.ru/>

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре. Рег. номер: ПИ № ФС77-82512 от 23 декабря 2021 г.

Подписано в печать 20.06.2023. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 8.0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2022

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

CLINICAL BULLETIN

Klinicheskii Vestnik

2023. № 2

Frequency of publication: four issues per year

Founder & publisher:

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia

Mission – publication of scientific articles and reviews on the problems of prevention, diagnosis, advanced methods of diagnostics and treatment and rehabilitation of patients with oncological, surgical, cardiological, neurological, hematological diseases, traumatology, anesthesiology and resuscitation.
Purpose – inform about advanced achievements of clinical medicine to provide methodological assistance a wide range of clinical professionals.

Editor-in-Chief: **Samoylov A.S.** – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;Deputy Editor-in-Chief: **Olesova V.N.** – Dr. Sci. Med., Prof.;Deputy Editor-in-Chief for Science: **Praskurnichiy E.A.** – Dr. Sc. (Med.), Prof..Editorial Board https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru**Azimova Ju. Ed.** –

Dr. Sc. (Med.), Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia.

Astrelina T.A. –

Dr. Sc. (Med.), Assoc. Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Ahaladze G.G. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology, Moscow, Russia.

Voskanyan S.E. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Corresponding member of RAS, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Dubrov V.E. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University, Russia.

Efanov M.G. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.S. Loginov MCSC, Moscow, Russia.

Dr. Sc. (Med.), Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Ionova E.A. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Kazakov V.F. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Kolbahova S.N. –

PhD (Med.), Assoc. Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Petinati N.A. –

PhD (Med.), National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia.

Popugayev K.A. –

Dr. Sc. (Med.), Assoc. Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Rogacheva E.R. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Rylova N.V. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Sereda A.P. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., R.R. Vreden Institute of Traumatology and Orthopedics named, Moscow, Russia.

Sinkin M.V. –

PhD (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Dr. Sc. (Med.), Associate Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Shakhnovich P.G. –

Dr. Sc. (Med.), Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation.

Sheikh Zh.V. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Editorial Council https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru**Jaber Ibrahim** –

Professor of the Orthopedics and Joint Surgery of the Medical Faculty of Damascus University

Didkovskiy Nikolay Antonovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Honored doctor of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Clinical Immunology of the FSBI Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of the FMBA of Russia

Kioichi Takaori –

MD, PhD, FACS, FMAS(H) IASGO Secretary General Department of Surgery Kyoto University Hospital Kyoto, Japan

Kotelnikov Gennady Petrovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Academician of RAS, Head of the Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery of the Samara State Medical University

Kulchitskaya Detelina Borisovna –

Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Restorative Medicine, Balneology and Physiotherapy, Nursing with a course of sports medicine of the MBU ICE of A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Professor at the FSBI "National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nikoda Vladimir Vladimirovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Chief scientific officer of the Resuscitation and Intensive Care Department of the First Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky

Riden Tatyana Vladimirovna –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Expert-adviser of the FSBI Scientific and practical clinical center of diagnostics and telemedicine technologies of the Moscow Department of Healthcare, radiologist of the Institute of Diagnostic and Interventional Radiology Clinics in Ludwigshafen am Rhein, Member of the ESR, RSR.

Stoyanovich Lyudmila –

MD, PhD, Professor at the University of Belgrade

Fedorova Nataliya Vladimirovna –

Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Neurology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Fehse Boris –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Scientific director of the The Center for Oncology and the Department of Stem Cell Transplantation of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf

Control is carried out of borrowings and plagiarism. The journal adheres to the policy of open review.
 All issues of the journal are in the public domain. Publication is free of charge.

Electronic version of the journal: <https://klinvest.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>
 Reviews of articles are presented on the NDL website: https://klinvest.fmbafmbc.ru/review_ru
 Requirements: https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules_ru

Computer-aided makeup: Likhacheva S.K.

Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: rdm@mail.ruThe journal website: <http://klinvest.fmbafmbc.ru/>

The journal is registered by ROSKOMNADZOR. Reg. No.: PI No FS77-82512 dated december 23, 2021.

Signed to print 20.06.2023. Format 60×90/8. Offset printing. 8.0 printed sheets. 1000 copies. Order 2022

Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА	5	Применение PRP-терапии при остеоартрите коленного сустава в клинической и спортивной медицине: обзор литературы <i>Самойлов А.С., Рылова Н.В., Симонов Р.А.</i>
ХИРУРГИЯ	13	Оптимизация критериев оценки качества хирургического лечения злокачественных опухолей пищевода и желудка <i>Завьялов А. А., Тырышкин А. И.</i>
ОНКОЛОГИЯ	18	Изменения микрофлоры полости рта и развитие орального мукозита при проведении системной противоопухолевой терапии у больных со злокачественными новообразованиями <i>Пащенко Н.А., Завьялов А. А., Казаков В.Ф., Тырышкин А. И.</i>
	23	Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: обзор литературы и описание клинических случаев <i>Левшин В.Ф., Серова О.Ф., Шутикова Н.В., Седая Л.В.</i>
	28	Применение прямых пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями <i>Грибкова И.В., Завьялов А.А.</i>
	34	Фиброламеллярная карцинома печени: клиническое наблюдение и обзор литературы <i>Мунгиева М.Б., Норжилова Э.Э., Дубова Е.А., Павлов К.А.</i>
НЕВРОЛОГИЯ	38	Деменция. Изменение медицинской терминологии в области когнитивных расстройств, как метод борьбы со стигматизацией <i>Федотова НА, Бриль ЕВ, Зимнякова ОС. Аникина М.А</i>
	42	Суицидальный риск и факторы, способствующие увеличению данного риска <i>Мельченко С.Д.</i>
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ	47	Частота возникновения и течение фибрилляции предсердий на фоне инфекции COVID-19 <i>Мартынова Т.А., Бетуганова А.Т., Барханоева З.А.</i>
	51	Аортальная регургитация в практике терапевта <i>Посохов И.Н.</i>
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	59	Больница особого назначения (к 75-летию больницы №6) <i>Ефимова И.Л.</i>

CONTENTS

SPORTS MEDICINE	5	Application of PRP Therapy for Osteoarthritis of the Knee Joint in Clinical and Sports Medicine: Review Literature <i>Samoilov A.S., Rylova N.V., Simonov R. A.</i>
SURGERY	13	Optimization of Criteria for Assessing the Quality of Surgical Treatment of Malignant Tumors of the Esophagus and Stomach <i>Zavyalov A.A., Tyryshkin A. I.</i>
ONCOLOGY	18	Changes in the Microflora of the Oral Cavity and the Development of Oral Mucositis During Systemic Antitumor Therapy in Patients with Malignant Neoplasms <i>Pashchenko N.A., Zavyalov A.A., Tyryshkin A.I.</i>
	23	Breast Cancer Associated with Pregnancy <i>Levshin V.F., Serova O.F., Shutikova N.V., Gray-haired L.V.</i>
	28	Use of Direct Oral Anticoagulants in Elderly Patients with Cancer <i>Gribkova I.V., Zavyalov A.A.</i>
	34	Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Case Report and Literature Review <i>Mungieva M.B., Norzhilova E.E., Dubova E.A., Pavlov K.A.</i>
NEUROLOGY	38	Dementia. Changing Medical Terminology in the Field of Cognitive Disorders as a Method of Combating Stigma <i>Fedotova N.A., Bril E.V., Zimnyakova O.S., Anikina M.A.</i>
	42	Suicidal Risk and Factors Contributing to an Increase in this Risk <i>Melchenko S.D.</i>
INTERNAL DISEASES	47	Frequency of Occurrence and Course of Atrial Fibrillation on the Background of Covid-19 Infection <i>Martynova T.A., Betuganova A.T., Baranova Z.A.</i>
	51	Aortic regurgitation in the practice of a internist <i>Posokhov I.N.</i>
HEALTHCARE ORGANIZATION	59	Special Purpose Hospital (to the 75th Anniversary of the Hospital №6) <i>Efimova I.L.</i>

А.С. Самойлов, Н.В. Рылова, Р. А. Симонов

ПРИМЕНЕНИЕ PRP-ТЕРАПИИ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА В КЛИНИЧЕСКОЙ И СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

Контактное лицо: Симонов Роман Александрович: roma.simonow2017@yandex.ru

Резюме

Проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы, посвященный отдельным аспектам применения обогащенной тромбоцитами плазмы при остеоартрите коленного сустава. По данной тематике обобщен мировой опыт использования PRP в травматологии и спортивной медицине. Поиск проводился с использованием электронных баз данных Pubmed, MEDLINE, Embase, Scopus, eLIBRARY за период с 2003 г. по 2020 г. Для поиска мы использовали ключевые слова и их сочетания: «обогащенная тромбоцитами плазма», «патология хряща», «остеоартрит коленного сустава», «спортсмены». По результатам исследования установлено, что PRP-терапию можно считать полезным методом лечения пациентов с остеоартритом коленного сустава (КОА). По итогам поиска было найдено 248 статей. Десять исследований соответствовали критериям включения. В доступной литературе опубликовано ограниченное количество достоверных работ. Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы понять краткосрочное и долгосрочное влияние метода PRP на пациентов с КОА.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма, патология хряща, остеоартрит коленного сустава, спортсмены

Для цитирования: Самойлов А.С., Рылова Н.В., Симонов Р.А. Применение PRP-терапии при остеоартрите коленного сустава в клинической и спортивной медицине: обзор литературы // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 05–12. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-05-12

Samoilov A.S., Rylova N.V., Simonov R. A.

Application of PRP Therapy for Osteoarthritis of the Knee Joint in Clinical and Sports Medicine: Review Literature

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Simonov Roman Aleksandrovich: roma.simonow2017@yandex.ru

Abstract

The analysis of data from domestic and foreign literature devoted to certain aspects of the use of platelet-rich plasma in osteoarthritis of the knee joint was carried out. The world experience of using PRP in traumatology and sports medicine is summarized on this topic. The search was carried out using the electronic databases Pubmed, MEDLINE, Embase, Scopus, eLibrary for the period from 2003 to 2020. To search, we used keywords and their combinations: "platelet-rich plasma", "cartilage pathology", "osteoarthritis of the knee joint", "athletes". According to the results of the study, it was found that PRP therapy can be considered a useful method of treating patients with knee osteoarthritis (COA). According to the results of the search, 248 articles were found. Nineteen studies met the inclusion criteria. A limited number of reliable works have been published in the available literature. Further research is needed to understand the short- and long-term effects of PRP on patients with COA.

Keywords: "platelet-rich plasma", "cartilage pathology", "osteoarthritis of the knee joint", "athletes"

For citation: Samoilov AS, Rylova N.V, Simonov R A. Application of PRP Therapy for Osteoarthritis of the Knee Joint in Clinical and Sports Medicine: Review Literature. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:05-12. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-05-12

Введение

Эпидемиология остеоартрита и травм коленного сустава

В структуре спортивного травматизма преобладают травмы и дегенеративно-дистрофические заболевания коленного сустава – около 30% [1, 2]. Отмечается рост травматизма коленного сустава ежегодно приблизительно на 2–3 % [1, 2, 3, 4, 5]. Остеоартрит коленного сустава (КОА) поражает до 40% населения в целом [6] и значительно чаще встречается у вышедших на пенсию элитных спортсменов, при этом показатели распространенности достигают 95% [7].

Эпидемиологическое исследование, опубликованное в журнале Proceedings of the National Aca-

demy of Sciences (PNAS), показало, что заболеваемость КОА среди населения США удвоилась с середины двадцатого века [8]. Глобальное бремя остеоартрита (ОА) коленного сустава по оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2011 г.) сопоставимо с бременем пациентов с сердечными аритмиями, циррозом печени или заболеванием почек IV стадии [9]. На самом деле частота такого рода поражений увеличивается в связи с постоянно растущим интересом к спорту, который, помимо несомненного положительного влияния на здоровье, также является причиной как травматических, так и дегенеративных поражений мышечно-скелетных тканей [10, 11]. В России КОА является одной из главных причин инвалидности [12].

Этиология и патофизиология остеоартрита коленного сустава

Этиология ОА многообразна, наиболее частыми причинами являются травматические повреждения, в том числе в результате хронической травматизации и повышенной профессиональной нагрузки. ОА хорошо поддается профилактике и лечению в молодости. Тем не менее, необходимо учитывать, что у спортсменов КОА развивается в более раннем возрасте, чем у людей не занимающихся спортом [1,2].

Лечение ОА затруднено из-за аваскулярной и аневральной природы суставного хряща, что приводит к низкой регенеративной способности и, следовательно, ограниченному потенциалу заживления сустава [13, 14]. Точный механизм и патофизиология КОА до сих пор неясны; однако ясно, что ОА является результатом длинной цепочки событий, а не просто “износом” сустава [15, 16]. В то время как потеря и разрушение суставного хряща является конечной точкой этого процесса, весь процесс и прогрессирование ОА включает в себя комбинацию механических, клеточных и биохимических процессов [17]. Разрушение сустава, происходящее на ранних стадиях ОА, приводит к дисбалансу медиаторов воспаления сустава, что приводит к дальнейшей дегенерации хряща, дегенерации внеклеточного матрикса, системному воспалению, апоптозу хондроцитов, образованию остеофицитов и ремоделированию кости [17-20].

Особенности современных подходов в лечении КОА

На сегодняшний день не существует окончательных методов лечения ОА, что означает, что лечение фокусируется на способах лечения симптомов пациента и замедления прогрессирования дегенеративного процесса [21]. Таким образом, цели лечения ОА сосредоточены на модификации активности, облегчении боли и скованности, улучшении функции сустава, улучшении качества жизни, коррекции потенциальных деформаций в суставе и отсрочке или избегании необходимости тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭП) [22-24]. Хотя ТЭП эффективно при лечении поздней стадии ОА коленного сустава, по оценкам, 10- и 20-летняя выживаемость эндопротезов составляет примерно 95 и 85% [25, 26]. Так же возможны послеоперационные осложнения. Поэтому крайне важно, чтобы ОА коленного сустава выявлялся и лечился на стадиях, предшествующих тому, как ТЭП станет единственным вариантом. Международное общество остеоартрита (OARSI) рекомендует консервативное лечение, а не хирургическое вмешательство, в качестве решения первой линии лечения КОА, что подчеркивает важность консервативного лечения при лечении КОА [27].

Современные нефармакологические методы лечения пациентов с симптоматическим остеоартритом коленного сустава (КОА) начинаются с обучения пациентов факторам риска развития ОА и самостоятельного управления ими, физических упражнений, снижения веса, физиотерапии и использования ортопедических средств [28, 29]. Фармакологические

варианты включают местные противовоспалительные гели; пероральные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); пероральные добавки, такие как глюкозамин и хондроитинсульфат; и инъекционную терапию [28, 29]. Четыре основных метода инъекционной терапии, используемых в настоящее время, это кортикостероиды, вискоsupplementation гиалуроновой кислотой (HA), обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) и аутологичные мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [30].

Тромбоциты, факторы роста и PRP

Тромбоциты это безъядерные клетки, полученные из мегакариоцитов [31]. Когда тромбоциты активируются, факторы роста, содержащиеся в α -гранулах тромбоцитов, реагируют локализованным, специфичным для конкретного участка образом [22]. Этот процесс происходит быстро, и почти 70% факторов роста, содержащихся в α -грануле, секретируются в течение первых 10 мин [32]. Было показано, что эти факторы роста, наряду с факторами свертывания крови, цитокинами, хемокинами и другими белками, хранящимися в тромбоцитах, стимулируют пролиферацию хондроцитов и хондрогенных МСК, способствуют секреции хондроцитами хрящевого матрикса и уменьшают катаболические эффекты провоспалительных цитокинов [33-37].

Основные факторы роста и семейства факторов роста из PRP, которые участвуют в лечении ОА, включают фактор роста тканей- β (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), костные морфогенетические белки (BMP), фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF) и фактор роста гепатоцитов (HGF). TGF- β был идентифицирован как один из наиболее важных факторов регенерации хряща из-за его роли в пролиферации и дифференцировке хондроцитов [38, 39]. TGF- β индуцирует хондрогенную дифференцировку МСК [40, 41], а также противодействует подавляющим эффектам IL-1, провоспалительного цитокина, ответственного за стимуляцию катаболических факторов и предрасполагающего интракапсулярные структуры к дальнейшей дегенерации [42, 43]. ИФР-1 является важным компонентом процессов в хряще, способствуя митозу хондроцитов и синтезу внеклеточного матрикса [44]. BMP способствует миграции хондроцитов [45], а FGF играет важную роль в восстановлении хряща [33, 44]. PDGF способствует регенерации суставного хряща, увеличивая пролиферацию хондроцитов, и играет важную роль во всех клетках мезенхимального происхождения [46, 47]. VEGF влияет на формирование и регенерацию сосудистой структуры и, как было показано, играет важную роль в восстановлении потока питательных веществ [43, 48].

Обогащенная тромбоцитами плазма (англ. Platelet Rich Plasma - PRP) это аутологичная сыворотка, содержащая высокие концентрации тромбоцитов (по крайней мере, в два раза больше, чем в цельной крови) и получаемая путем пропускания образца крови пациента через центрифугу, которая разделяет

клеточные продукты на основе их различного удельного веса. В обогащенной тромбоцитами плазме содержатся также лейкоциты и эритроциты. После центрифугирования тромбоциты, содержащие в своих альфа-гранулах большое количество факторов роста, вводят внутрисуставно [49,50]. Таким образом PRP индуцирует множество биологических эффектов, обладает противовоспалительным, обезболивающим, пролиферативным, регенеративными свойствами, что обосновывает её применение при дегенеративных и посттравматических заболеваниях суставов [50].

Не все PRP одинаковы, и методы получения не имеют стандартизированного протокола [51]. Научное сообщество рекомендует использовать классификацию DEPA (Dose of injected platelets, Efficiency of production, Purity of the PRP, Activation of the PRP, т. е. Доза вводимых тромбоцитов, эффективность производства, чистота PRP, активация PRP) для оценки получаемых препаратов PRP. По различным данным, доза вводимых тромбоцитов может варьировать от 0,21 до 5,43 млрд клеток. [52]

Интерес к методике PRP со стороны спортивной медицины начался в 2003 году, когда М. Sanchez с соавторами [53] впервые показали ее эффективность при лечении повреждения суставного хряща у футболиста. На сегодняшний день только в США ежегодно инъекции PRP получают не менее 86 000 спортсменов [54]. Учитывая её антикатаболические свойства, в 2010 году она была включена, но затем в 2011 году исключена ВАДА из листа запрещенных препаратов для применения у спортсменов. Высокий интерес к применению PRP при ОА подтверждается проведением в 2018 году не менее 60 зарегистрированных клинических испытаний в Европе и США с благоприятными результатами [55]. Однако с расширением доказательной базы появляется все больше вопросов касательно состава PRP, методики применения для внутрисуставного введения, эффективности в сравнении с другими методами, показаний и пр. Отсюда возникает необходимость суммирования имеющихся на сегодня данных.

Цель

Определение современной доказательной базы эффективности и особенностях применения обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении остеоартрита коленного сустава у спортсменов и у людей, не занимающихся спортом.

Материалы и методы

Проводился поиск статей, опубликованных в период с 2003 по 2020 год в электронных базах данных, включая Pubmed, MEDLINE, Embase, Scopus, eLIBRARY по следующим ключевым словам: «обогащенная тромбоцитами плазма», «патология хряща», «остеоартрит коленного сустава», «спортсмены». Были изучены материалы опубликованных исследований. Материалы статей были включены в литературный обзор, если они удовлетворяли следующим критериям: исследования, в которых изучалось влияние PRP на ОА коленного сустава, и у исследуемых не было в анамнезе операций на колене.

Результаты

Эффективность PRP в сравнении с другими методами лечения КОА.

Лечебная физкультура и PRP

Физические упражнения остаются одним из первых методов лечения, рекомендованных для лечения ОА, и было показано, что они являются безопасным, эффективным методом уменьшения боли и улучшения функции у пациентов с ОА [56]. Однако физические упражнения как метод лечения имеют ограничения. Одним из основных ограничений является то, что физические упражнения связаны с плохим соблюдением требований [57]. Другим ограничением является то, что физические упражнения могут быть болезненными для людей с ОА [58], и было показано, что людям с КОА может быть сложно регулярно заниматься физическими упражнениями [58].

В настоящее время авторам неизвестно о каких-либо исследованиях, сравнивающих физические упражнения с внутрисуставными инъекциями PRP. Но недавнее рандомизированное исследование сравнило инъекцию гиалуроновой кислоты (НА) как отдельно с физическими упражнениями, так и в сочетании с индивидуальной программой упражнений и обнаружило, что, хотя как программа упражнений, так и группы инъекций НА значительно уменьшили симптомы ОА по сравнению с исходными показателями, комбинация инъекции НА и программы упражнений обеспечила наибольшее облегчение боли при 1-месячном наблюдении [59]. Это говорит о том, что существует возможная синергическая взаимосвязь между лечебной физкультурой и инъекционной терапией, и будущие исследования должны проводиться как для сравнения PRP с лечебной физкультурой, так и для изучения эффектов комбинированной программы инъекций PRP и лечебной физкультуры.

НПВП и PRP

Согласно фактическим рекомендациям AAOS по лечению остеоартрита коленного сустава 2013 года, пероральные НПВП были единственным методом лечения, который получил строгую рекомендацию для лечения остеоартрита [60]. Но известно, что продолжение приема НПВП потенциально может привести к серьезным системным побочным эффектам, которые ограничивают их полезность в качестве долгосрочного метода лечения КОА. Сименталь-Мендиа и др. сравнили применение ацетаминофена с инъекциями LP-PRP (англ. Leukocyte-PoorPlatelet-Rich-Plasma - LP-PRP) [61]. Ацетаминофен был выбран потому, что он имеет более низкую частоту побочных эффектов, чем НПВП. Инъекции LP-PRP привели к значительно лучшим результатам, чем лечение ацетаминофеном, причем в группе LP-PRP наблюдалось устойчивое улучшение функции коленного сустава через 24 недели после инъекции [61].

Кортикостероиды и PRP

Применение кортикостероидов продолжает оставаться одним из основных методов лечения

КОА [62]. Недавний обзор Juni и соавт. пришел к выводу, что кортикостероиды обеспечивают небольшую или умеренную пользу по сравнению с плацебо через 4-6 недель после инъекции, небольшой эффект можно наблюдать через 13 недель после инъекции, и никакой разницы не было отмечено через 26 недель после инъекции [63]. Кроме того, пациенты должны быть проинформированы о том, что обострение после инъекций могут возникать у 2-25% пациентов, получающих инъекции кортикостероидов, которые могут длиться в течение нескольких дней [30]. При применении кортикостероидов также сообщалось о редких побочных эффектах со стороны мягких тканей, таких как депигментация кожи, атрофия кожи и некроз подкожно-жировой клетчатки [64]. Также, есть данные о том, что более частое использование инъекций кортикостероидов может привести к разрушению хряща у небольшого числа пациентов (приблизительно 0.7–3.0%) [30].

Jubert и соавт. сравнили однократную инъекцию LP-PRP с однократной инъекцией кортикостероидов у пациентов с поздней стадией ОА [65]. Авторы пришли к выводу, что PRP эффективен в облегчении боли и улучшении функций пациента; однако эффекты PRP были сопоставимы с эффектами кортикостероидов у пациентов с поздней стадией ОА. Форог и др. обнаружили, что однократная инъекция LP-PRP обеспечивает лучшее обезболивание и облегчение симптомов, чем однократная инъекция кортикостероидов [66]. Систематический обзор, проведенный Мехе и др. обнаружили аналогичные результаты, отметив, что PRP был эффективен при лечении ОА до 12 месяцев после инъекции [67]. Однако, на данный момент существует мало доказательств сравнения PRP и кортикостероидов.

Гиалуроновая кислота и PRP

Поскольку гиалуроновая кислота (ГК, HA) является широко используемой инъекционной терапией для пациентов с КОА, во многих исследованиях сравнивались инъекции PRP с вискозосупплементацией HA. Большинство этих исследований продемонстрировали превосходные эффекты PRP по сравнению с HA [32, 70, 71, 72, 73], но три исследования — два из которых были выполнены одним и тем же автором и все с использованием LR-PRP [68, 69, 70] — показали сопоставимые результаты между HA и PRP. Четыре представленных метаанализа использовали общий балл WOMAC для сравнения результатов между PRP и HA, где в трех статьях указывалось, что инъекция PRP была более эффективной, чем инъекция HA. Однако, Дай и соавт. [74] обнаружили, что только через 12 месяцев наблюдения инъекции PRP превосходили инъекции HA, и не было статистической разницы между двумя методами внутрисуставных инъекций через 6 месяцев наблюдения; Коул и др. не обнаружили различий между PRP и HA в уровнях боли WOMAC; однако было обнаружено, что LP-PRP более эффективен, чем ГК, в отношении других результатов, о которых

сообщили пациенты, причем в группе PRP наблюдалось снижение концентрации двух провоспалительных цитокинов через 12 недель [75]. Канчанатаван и др. [76] указали на наличие статистической разницы между PRP и HA по ВАШ и шкале IKDC, при отсутствии различий по шкале Lequesne; и Сюй и соавт. [77] не обнаружили различий в показателях ВАШ, IKDC и Lequesne.

Следует отметить исследование 2012 года, завершённое Filardo et al., которое, несмотря на отсутствие общих различий между HA и LR-PRP, показали, что PRP может быть более эффективным в менее серьезных случаях КОА [78].

Три мета-анализа [76, 77, 74] оценивали нежелательные явления после внутрисуставной инъекции PRP и HA. Все они подтвердили отсутствие статистической разницы в побочных эффектах между двумя группами.

Стволовые клетки и PRP

Лечение стволовыми клетками в последнее время привлекло внимание как метод лечения КОА, причем большинство исследований сосредоточено на мезенхимальных стволовых клетках (МСК). МСК характеризуются тем фактом, что они мультипотентны, что означает, что они обладают способностью потенциально дифференцироваться в остеобласты, адипоциты, хондроциты, миоциты и фибробласты в зависимости от метода стимуляции и их потенциала дифференцировки [79]. Концентрат аспириата костного мозга (ВМАС) является популярным методом доставки МСК, поскольку это один из немногих методов, разрешенных FDA для доставки стволовых клеток из-за его минимально манипулируемой природы [80]. МСК собирают при аспирации костного мозга, обычно из гребня подвздошной кости, и центрифугируют для выделения клеточных компонентов [51]. В то время как стволовые клетки являются захватывающей областью исследований, в литературе мало указаний на использование МСК для лечения КОА [51]. Хотя в литературе имеются некоторые доказательства положительного влияния МСК на КОА [81-83], отсутствуют доказательства уровня I, указывающие на терапию КОА стволовыми клетками. Кроме того, недавнее проспективное плацебо-контролируемое исследование, контролируемое FDA, показало, что через 6 месяцев наблюдения инъекции ВМАС обеспечивали такое же улучшение боли и активности, как физиологический раствор [84]. Сбор стволовых клеток также является более инвазивным, чем простой забор крови, необходимый для PRP, что может увеличить вероятность инфекции или осложнений у пациентов, проходящих терапию МСК.

Поскольку отсутствуют убедительные данные клинических испытаний, подтверждающие использование МСК при КОА, и отсутствуют исследования, непосредственно сравнивающие эффекты PRP и МСК, в настоящее время невозможно рекомендовать терапию МСК вместо инъекций PRP при КОА, пока не будут проведены дальнейшие исследования.

Сочетание PRP-терапии с традиционными методами лечения

PRP-терапия прекрасно сочетается с традиционными методами лечения КОА, такими как использование медицинских препаратов, физиотерапия, лечебная физическая культура, мануальная терапия, массаж. И, что немаловажно, PRP-терапия разрешена к применению стандартами Всемирного антидопингового агентства.

В последние годы все большее число исследований было сосредоточено на рациональности применения PRP в сочетании с НА для лечения КОА, и их механизмы были подробно обсуждены. Экспериментальные исследования, сравнивающие миграционные способности клеток сухожилий и синовиальных фибробластов в чистом растворе PRP и растворе PRP плюс НА, показали, что смешивание PRP с НА может значительно улучшить подвижность клеток [85]. Мармотти обнаружил, что добавление НА к PRP может эффективно стимулировать пролиферацию хондроцитов и улучшать способность к восстановлению хряща [86].

Клиническое применение PRP

Важным компонентом нашего алгоритма лечения остеоартрита коленного сустава является PRP-лечение. Опыт применения PRP-терапии Остеоартроза (ОА) в исследованиях для внутрисуставного введения в коленный сустав показывает эффективность использования различных схем лечения: 2 инъекций с интервалом в 3 недели или 3 инъекции с интервалом в 1 неделю через латеральный парapatеллярный доступ в положении разгибания коленного сустава [88]. Отмечается, что при внутрисуставном введении необходимо применять исключительно LP-PRP (англ. Leukocyte-PoorPlatelet-RichPlasma - LP-PRP), так как при введении LR-PRP значительно увеличивается количество медиаторов воспаления TNF- α , IL-6, интерферона- γ и IL-1 β , что может усилить симптомы воспаления в суставе [89]. Было предложено использовать биологические активаторы для стимуляции тромбоцитов к высвобождению их зернистого содержимого, что привело к созданию богатой фактором роста плазмы PRGF [55]. Фактически, PRGF является конечным продуктом PRP, не содержит лейкоцитов и воспалительных цитокинов. Это делает PRGF более эффективным и уменьшает его побочные эффекты, такие как боль и отек, по сравнению с PRP [70]. В амбулаторных условиях обычно забирается около 15 куб. см крови. Центрифугирование при приготовлении односпиновой PRP занимает около 5 минут. Типичный объем для инъекции составляет от 4 до 6,5 куб. см. Инъекция выполняется после стерильной подготовки из латерального парapatеллярного доступа. Мы не считаем, что ультразвук необходим для введения в коленный сустав в большинстве случаев.

Как правило пациенты получают хорошее обезболивание в течение как минимум 6 месяцев, а обычно в течение года или дольше после трех инъекций. Один из вопросов заключается в том, необходимы ли три инъекции PRP. У нас были случаи,

когда пациенты делали только две из трех инъекций и сообщали о хорошем обезболивании и улучшении функции. Итак, это вопрос, который нуждается в дальнейшем изучении. Возможно, пациентам с менее тяжелым КОА, таким как КЛ 1-й и 2-й степени, требуется всего одна или две инъекции, а более тяжелым КЛ 3-й и 4-й степени требуется три инъекции. Или, может быть, более тяжелым пациентам с КОА требуется четыре, пять или шесть инъекций, чтобы получить максимальное облегчение – еще одна область потенциального изучения.

Факторы, влияющие на результаты лечения

Из проанализированных факторов возраст пациентов оказался наиболее существенным для эффективности лечения с использованием PRP (чем моложе, тем лучше результаты), половая принадлежность отчасти имела значение (для женщин – результаты несколько хуже). Зависимость от стадии заболевания (по шкале Ahlback) имела достоверную значимость только при сравнении II (лучше) и III (хуже) стадий. Зависимости ответа на PRP/ПОРФТ от веса (индекса массы тела) пациента не выявлено [87].

Заключение

Лечебные гемопродукты на основе тромбоцитов и их растворимых факторов получили широкое распространение за последние 20 лет. Практика их применения в спортивной медицине расширяется благодаря доказанному противовоспалительному, обезболивающему, регенеративному действиям, простоте изготовления и применения, отсутствию противопоказаний, в том числе и как допингового средства. В практике лечения ОА коленного сустава PRP и аналогичные гемопродукты хорошо зарекомендовали себя на ранних этапах заболевания вместо хирургического лечения [55, 90].

В то же время данная методика не включена в руководства по лечению заболеваний в связи с нерешенными вопросами стандартизации лекарственной формы и биологической активности. Крайне важно, чтобы будущие клинические исследования проводились более стандартизированным образом, обеспечивая доступность воспроизводимой методологии и сводя к минимуму вариабельность от исследования к исследованию. Это включает методы получения PRP (время и скорость центрифугирования, методология сбора, используемые системы); состав PRP (концентрации тромбоцитов, активирующие агенты, концентрации лейкоцитов, факторы роста и концентрации цитокинов); протоколы инъекций PRP (однократные или многократные инъекции); достаточное клиническое наблюдение (минимум 6 месяцев); и строгие критерии включения/исключения [91]. Эти шаги позволят будущим данным хорошо структурированных клинических испытаний быть более сопоставимыми друг с другом, что углубит наше понимание влияния PRP на процесс остеоартрита. Возрастающая потребность применения PRP вместе с другими средствами лечения КОА создают новые медицинские перспективы.

Выводы

1. Современные исследования показывают большую эффективность PRP в лечении ОА коленного сустава в долгосрочной перспективе ($> = 12$ мес.) в сравнении с альтернативными инъекционными методиками лечения.
2. Существует возможная синергическая взаимосвязь между лечебной физкультурой и инъекционной терапией, и будущие исследования должны проводиться как для сравнения PRP с лечебной физкультурой, так и для изучения эффектов комбинированной программы инъекций PRP и лечебной физкультуры.
3. Комбинация PRP и НА может извлечь выгоду из их различных биологических механизмов, тем

самым играя положительную роль в лечении КОА. 4. При внутрисуставном введении необходимо применять исключительно плазму с низким содержанием лейкоцитов LP-PRP.

5. Биологические активаторы для получения PRGF повышают эффективность методики и уменьшают его побочные эффекты в лечении КОА.

6. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить наилучшие схемы применения PRP.

7. Научных данных по использованию методики PRP у молодых спортсменов, в том числе подросткового возраста, с КОА или при заболеваниях и повреждениях, являющихся причиной развития вторичного КОА пока недостаточно, что требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Chahla J., Stone J., Mandelbaum B.R. How to Manage Cartilage Injuries? // *Arthroscopy*. 2019. Vol. 35, N 10. P. 2771–2773.
2. Ding C., Cicuttini F., Scott F. [et al.]. Natural history of knee cartilage defects and factors affecting change // *Arch. Int. Med.* 2006. Vol. 166, N 6. P. 651–658.
3. Hoburg A., Löer I., Körsmeier K. [et al.]. Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation Is an Effective Treatment at Midterm Follow-up in Adolescents and Young Adults // *The Orthopaedic J. of Sports Medicine*. 2019. Vol. 7, N 4. DOI 10.1177/2325967119841077.
4. Mor A., Grijota M., Norgaard M. [et al.]. Trends in arthroscopy- documented cartilage injuries of the knee and repair procedures among 15–60-year-old patients // *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2015. Vol. 25, N 4. P. e400–407. DOI 10.1111/sms.12330.
5. Zamborsky R., Danisovic L. Surgical Techniques for Knee Cartilage Repair: An Updated Large-Scale Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Arthroscopy*. 2020. Vol. 36, N 3. P. 845–858. DOI 10.1016/j.arthro.2019.11.096.
6. Michael JW-P, Schlüter-Brust KU, Eysel P (2010) The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Aerzteblatt Online* 107:152–162
7. Gouttebauge V, Inklaar H, Backx F, Kerkhoffs G (2015) Prevalence of osteoarthritis in former elite athletes: a systematic overview of the recent literature. *Rheumatol Int* 35:405–418
8. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Maijanen H, Woods RJ, Lieberman DE. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(35):9332–9336. doi: 10.1073/pnas.1703856114.
9. Mather RC III, Koenig L, Kocher MS, Dall TM, Gallo P, Scott DJ, Bach BR Jr, Spindler KP (2013) Societal and economic impact of anterior cruciate ligament tears. *J Bone Joint Surg Am* 95:1751–1759
10. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy*. 1997;13(4):456–60.
11. Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee*. 2007;14:177–82.
12. Ortopedija: nacional'noe rukovodstvo/ Pod red. S. P. Mironova, G. P. Kotelnikova. – 2-e izd., pererabotannoe i dop. – M. : GJeOTAR- Media, 2013.
13. Hafezi-Nejad N., Zikria B., Eng J. [et. al.]. Predictive value of semi-quantitative MRI-based scoring systems for future knee replacement: data from the osteoarthritis initiative // *Skelet. Radiol*. 2015. Vol. 44. P. 1655–1662.
14. Shirazi R., Shirazi-Adl A. Computational biomechanics of articular cartilage of human knee joint: effect of osteochondral defects // *J Biomech*. 2009. Vol. 42, N 15. P. 2458–2465. DOI 10.1016/j.jbiomech.2009.07.022.
15. Ayhan Egemen. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World Journal of Orthopedics*. 2014;5(3):351. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.351.
16. Laver L, Marom N, Dnyanesh L, Mei-Dan O, Espregueira-Mendes J, Gobbi A. PRP for degenerative cartilage disease: a systematic review of clinical studies. *Cartilage*. 2016;8:341–364. doi: 10.1177/1947603516670709.
17. Jang S, Kim J, Cha S. Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2012;23:573–580. doi: 10.1007/s00590-012-1037-5.
18. Pearle AD, Warren RF, Rodeo SA. Basic science of articular cartilage and osteoarthritis. *Clin Sports Med*. 2005;24:1–12. doi: 10.1016/j.csm.2004.08.007.
19. Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier J, Roughley P. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:351–384. doi: 10.1016/j.berh.2008.02.001.
20. Moussa M, Lajeunesse D, Hilal G, El Atat O, Haykal G, Serhal R, et al. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Exp Cell Res*. 2017;352:146–156.
21. Murray I, Benke M, Mandelbaum B. Management of knee articular cartilage injuries in athletes: chondroprotection, chondrofacilitation, and resurfacing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;24:1617–1626. doi: 10.1007/s00167-015-3509-8.
22. LaPrade R, Dragoo J, Koh J, Murray I, Geeslin A, Chu C. AAOS research symposium updates and consensus. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24:e62–e78. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00086.
23. Zlotnicki J, Geeslin A, Murray I, Petrigliano F, LaPrade R, Mann B, et al. Biologic treatments for sports injuries II think tank—current concepts, future research, and barriers to advancement, part 3. *Orthop J Sports Med*. 2016;4:232596711664243. doi: 10.1177/2325967116642433.
24. Kanchanatanawan Wichan, Arirachakaran Alisara, Chaijenkij Kornkit, Prasathaporn Niti, Boonard Manusak, Piyapittayanun Peerapong, Kongtharvonskul Jatupon. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2015;24(5):1665–1677. doi: 10.1007/s00167-015-3784-4.
25. Campbell K, Erickson B, Saltzman B, Mascarenhas R, Bach B, Cole B, et al. Is local viscosupplementation injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015;31:2036–2045.e14. doi: 10.1016/j.arthro.2015.03.030.
26. Patil S, McCauley J, Pulido P, Colwell C. How do knee implants perform past the second decade? Nineteen- to 25-year followup of the press-fit condylar design TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;473:135–140. doi: 10.1007/s11999-014-3792-6.
27. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra S, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
28. Zhang W, Robertson J, Jones A, Dieppe P, Doherty M. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1716–1723. doi: 10.1136/ard.2008.092015.
29. Wang P, Yang L., Li H., Lei Z., Yang X., Liu C., Jiang H., Zhang L., Zhou Z., Reinhardt J.D., He C. Effects of whole-body vibration training with quadriceps strengthening exercise on functioning and gait parameters in patients with medial compartment knee osteoarthritis: a randomised controlled preliminary study. *Physiotherapy*. 2016;102(1):86–92. doi: 10.1016/j.physio.2015.03.3720.
30. Levy D, Petersen K, Scalley Vaught M, Christian D, Cole B. Injections for knee osteoarthritis: corticosteroids, Viscosupplementation, platelet-rich plasma, and autologous stem cells. *Arthroscopy*. 2018;34:1730–1743. doi: 10.1016/j.arthro.2018.02.022.
31. Machlus K, Thon J, Italiano J. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes

- mediating platelet formation. *Br J Haematol.* 2014;165:227–236. doi: 10.1111/bjh.12758.
32. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91:411–417. doi: 10.1097/PHM.0b013e3182aab72.
 33. Sánchez-González D, Méndez-Bolaina E, Trejo-Bahena N. Platelet-rich plasma peptides: key for regeneration. *Int J Pept.* 2012;2012:1–10. doi: 10.1155/2012/532519.
 34. Ludwig Hilary C., Birdwhistell Kate E., Brainard Benjamin M., Franklin Samuel P. Use of a Cyclooxygenase-2 Inhibitor Does Not Inhibit Platelet Activation or Growth Factor Release From Platelet-Rich Plasma. *The American Journal of Sports Medicine.* 2017;45(14):3351–3357. doi: 10.1177/0363546517730578.
 35. Cole B, Seroyer S, Filardo G, Bajaj S, Fortier L. Platelet-rich plasma: where are we now and where are we going? *Sports Health.* 2010;2:203–210. doi: 10.1177/1941738110366385.
 36. Watson S, Bahou W, Fitzgerald D, Ouweland W, Rao A, Leavitt A. Mapping the platelet proteome: a report of the ISTH Platelet Physiology Subcommittee. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2098–2101. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01550.x.
 37. Xie Xuetao, Zhang Changqing, Tuan Rocky S. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Research & Therapy.* 2014;16(1):204. doi: 10.1186/ar4493.
 38. Khoshbin Amir, Leroux Timothy, Wasserstein David, Marks Paul, Theodoropoulos John, Ogilvie-Harris Darrell, Gandhi Rajiv, Takhar Kirat, Lum Grant, Chahal Jaskarndip. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Systematic Review With Quantitative Synthesis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery.* 2013;29(12):2037–2048. doi: 10.1016/j.arthro.2013.09.006.
 39. Zhu Y, Yuan M, Meng H, Wang A, Guo Q, Wang Y, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthr Cartil.* 2013;21:1627–1637. doi: 10.1016/j.joca.2013.07.017.
 40. Nöth Ulrich, Rackwitz Lars, Heymer Andrea, Weber Meike, Baumann Bernd, Steinert Andre, Schütze Norbert, Jakob Franz, Eulert Jochen. Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in collagen type I hydrogels. *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* 2007;83A(3):626–635. doi: 10.1002/jbm.a.31254.
 41. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;19:516–527. doi: 10.1007/s00167-010-1306-y.
 42. Nasi S, Ea H, So A, Busso N. Revisiting the role of interleukin-1 pathway in osteoarthritis: interleukin-1 α and -1 β , and NLRP3 inflammasome are not involved in the pathological features of the murine meniscectomy model of osteoarthritis. *Front Pharmacol* 2017;8: 10.3389/fphar.2017.00282.
 43. Whitney K, Liebowitz A, Bolia I, Chahla J, Ravuri S, Evans T, et al. Current perspectives on biological approaches for osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1410:26–43. doi: 10.1111/nyas.13554.
 44. Zhao L, Kaye AD, Abd-Elshayed A. Stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a comprehensive review. *Pain Physician.* 2018;21:229–241.
 45. Braun H, Wasterlain A, Dragoo J. The use of PRP in ligament and meniscal healing. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2013;21:206–212. doi: 10.1097/JSA.0000000000000005.
 46. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;19:516–527. doi: 10.1007/s00167-010-1306-y.
 47. Yin Wen-Jing, Xu Hai-Tao, Sheng Jia-Gen, An Zhi-Quan, Guo Shang-Chun, Xie Xue-Tao, Zhang Chang-Qing. Advantages of Pure Platelet-Rich Plasma Compared with Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma in Treating Rabbit Knee Osteoarthritis. *Medical Science Monitor.* 2016;22:1280–1290. doi: 10.12659/MSM.898218.
 48. Deasy B, Feduska J, Payne T, Li Y, Ambrosio F, Huard J. Effect of VEGF on the regenerative capacity of muscle stem cells in dystrophic skeletal muscle. *Mol Ther.* 2009;17:1788–1798. doi: 10.1038/mt.2009.136.
 49. Le A. D. K., Enweze L., DeBaun M. R., Dragoo J. L. Platelet-Rich-Plasma // *ClinicsinSportsMedicine.* 2019. Vol. 38, № 1. P. 17–44. doi:10.1016/j.csm.2018.08.001
 50. Everts P., Onishi K., Jayaram P., Lana J. F., Mautner K. Platelet-Rich-Plasma: NewPerformanceUnderstandingsandTherapeuticConsiderationsin 2020 // *InternationalJournalofMolecularSciences.* 2020. Vol. 21, № 20.
 51. Chahla J, Mandelbaum B. Biological treatment for osteoarthritis of the knee: moving from bench to bedside—current practical concepts. *Arthroscopy.* 2018;34:1719–1729. doi: 10.1016/j.arthro.2018.01.048.
 52. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices / J. Magalon, A.L. Chateau, B. Bertrand, ML Louis et al. // *BMJ Open Sport – Exercise Medicine.* – 2015. – Q2(1). – 0. 60.
 53. Sanchez M, Azofra J, Anitua E, Andia I, Padilla S, Santisteban J, Mujika I. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report // *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2003. Vol.35. P. 1648-1652.
 54. Scully D, Matsakas A. Current insight into the potential misuse of platelet-based applications for doping in sports // *International Journal of Sports Medicine.* 2019. Vol.40. P. 427-433.
 55. Gato-Calvo L, Magalhaes J, Ruiz-Romero C, Blanco FJ, Burguera EF. Platelet-rich plasma: review of current evidence // *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2019. Vol.10. P.1-18.
 56. Quicke J, Foster N, Thomas M, Holden M. Is long-term physical activity safe for older adults with knee pain?: a systematic review. *Osteoarthr Cartil.* 2015;23:1445–1456. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.002.
 57. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in woman. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1992;116:535–539. doi: 10.7326/0003-4819-116-7-535.
 58. Lazaridou A, Martel M, Cornelius M, Franceschelli O, Campbell C, Smith M, et al. The association between daily physical activity and pain among patients with knee osteoarthritis: the moderating role of pain catastrophizing. *Pain Medicine.* 2018. 10.1093/pm/pny129.
 59. Saccomanno M, Donati F, Careri S, Bartoli M, Severini G, Milano G. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections and exercise-based rehabilitation programme, administered as isolated or integrated therapeutic regimens for the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;24:1686–1694. doi: 10.1007/s00167-015-3917-9.
 60. Campbell K, Saltzman B, Mascarenhas R, Khair M, Verma N, Bach B, et al. Does intra-articular platelet-rich plasma injection provide clinically superior outcomes compared with other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy.* 2015;31:2213–2221. doi: 10.1016/j.arthro.2015.03.041.
 61. Simental-Mendía M, Vilchez-Cavazos J, Peña-Martínez V, Said-Fernández S, Lara-Arias J, Martínez-Rodríguez H. Leukocyte-poor platelet-rich plasma is more effective than the conventional therapy with acetaminophen for the treatment of early knee osteoarthritis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016;136:1723–1732. doi: 10.1007/s00402-016-2545-2.
 62. Osterman C, McCarthy M, Cote M, Beitzel K, Bradley J, Polkowski G, et al. Platelet-rich plasma increases anti-inflammatory markers in a human coculture model for osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2015;43:1474–1484. doi: 10.1177/0363546515570463.
 63. Richards M, Maxwell J, Weng L, Angelos M, Goltzarian J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Phys Sportsmed.* 2016;44:101–108. doi: 10.1080/00913847.2016.1168272.
 64. MacMahon P, Eustace S, Kavanagh E. Injectable corticosteroid and local anesthetic preparations: a review for radiologists. *Radiology.* 2009;252:647–661. doi: 10.1148/radiol.2523081929.
 65. Joshi Jubert N, Rodríguez L, Reverté-Vinaixa M, Navarro A. Platelet-rich plasma injections for advanced knee osteoarthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Orthop J Sports Med.* 2017;5(2):232596711668938. doi: 10.1177/2325967116689386.
 66. Forogh B, Mianehsaz E, Shoaee S, Ahadi T, Raissi GR, Sajadi S. Effect of single injection of platelet-rich plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. *J Sports Med Phys Fitness.* 2016;56(7–8):901–908.
 67. Meheux C, McCulloch P, Lintner D, Varner K, Harris J. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a systematic review. *Arthroscopy.* 2016;32:495–505.
 68. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz M, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;20:2082–2091. doi: 10.1007/s00167-011-1837-x.
 69. Louis M, Magalon J, Jouve E, Bornet C, Mattei J, Chagnaud C, et al. Growth factors levels determine efficacy of platelets rich plasma injection in knee osteoarthritis: a randomized double blind noninferiority trial compared with viscosupplementation. *Arthroscopy.* 2018;34:1530–1540.e2. doi: 10.1016/j.arthro.2017.11.035.
 70. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli M, Cenacchi A, Fornasari P, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no supe-

- riority versus viscosupplementation. *Am J Sports Med.* 2015;43:1575–1582. doi: 10.1177/0363546515582027.
71. Görmeli G, Görmeli C, Ataoglu B, Çolak C, Aslantürk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;25:958–965. doi: 10.1007/s00167-015-3705-6.
 72. Duymus T, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas F. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;25:485–492. doi: 10.1007/s00167-016-4110-5.
 73. Vaquerizo Víctor, Plasencia Miguel Ángel, Arribas Ignacio, Seijas Roberto, Padilla Sabino, Orive Gorka, Anitua Eduardo. Comparison of Intra-Articular Injections of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) Versus Durolane Hyaluronic Acid in the Treatment of Patients With Symptomatic Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery.* 2013;29(10):1635–1643. doi: 10.1016/j.arthro.2013.07.264.
 74. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy.* 2017;33(3):659–70. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2016.09.024>.
 75. Cole B, Karas V, Hussey K, Merkow D, Pilz K, Fortier L. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: a prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2016;45:339–346. doi: 10.1177/0363546516665809.
 76. Kanchanatawan W, Arirachakaran A, Chaijenkij K, et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(5):1665–77. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3784-4>.
 77. Xu Z, Luo J, Huang X, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in pain and self-report function in knee osteoarthritis: a best-evidence synthesis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017;96(11):793–800. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000746>.
 78. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz M, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;20:2082–2091. doi: 10.1007/s00167-011-1837-x.
 79. Hurley Eoghan T., Yasui Youichi, Gianakos Arianna L., Seow Dexter, Shimozone Yoshiharu, Kerkhoffs Gino M. M. J., Kennedy John G. Limited evidence for adipose-derived stem cell therapy on the treatment of osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 2018;26(11):3499–3507. doi: 10.1007/s00167-018-4955-x.
 80. Chahla J, Piuze N, Mitchell J, Dean C, Pascual-Garrido C, LaPrade R, et al. Intra-articular cellular therapy for osteoarthritis and focal cartilage defects of the knee. *J Bone Joint Surg.* 2016;98:1511–1521. doi: 10.2106/JBJS.15.01495.
 81. Koh Y, Choi Y. Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. *Knee.* 2012;19:902–907. doi: 10.1016/j.knee.2012.04.001.
 82. Kim J, Lee G, Jung G, Kim C, Kim T, Park J, et al. Clinical outcome of autologous bone marrow aspirates concentrate (BMAC) injection in degenerative arthritis of the knee. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology.* 2014;24:1505–1511. doi: 10.1007/s00590-013-1393-9.
 83. Centeno C, Pitts J, Al-Sayegh H, Freeman M. Efficacy of autologous bone marrow concentrate for knee osteoarthritis with and without adipose graft. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1–9. doi: 10.1155/2014/370621.
 84. Shapiro S, Kazmerchak S, Heckman M, Zubair A, O'Connor M. A prospective, single-blind, placebo-controlled trial of bone marrow aspirate concentrate for knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2016;45:82–90. doi: 10.1177/0363546516662455.
 85. Anitua E, Sanchez M, De la Fuente M, Zaldueño MM, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates tendon and synovial fibroblasts migration and improves the biological properties of hyaluronic acid. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(9):1657–1665. doi: 10.1007/s00167-011-1697-4.
 86. Marmotti A, Bruzzone M, Bonasia DE, Castoldi F, Rossi R, Piras L, Maiello A, Realmuto C, Peretti GM. One-step osteochondral repair with cartilage fragments in a composite scaffold. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(12):2590–2601. doi: 10.1007/s00167-012-1920-y.
 87. Lin KY, Yang CC, Hsu CJ, Yeh ML, Renn JK. Intra-articular injection of platelet-rich plasma is superior to hyaluronic acid or saline solution in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, triple-parallel, placebo-controlled clinical trial. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery.* 2019;35(1):106–117.
 88. Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, Seijas R, Cuscó X, Garcia-Ballobó M. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011;131(3):311–7.
 89. Carballo C. B., Nakagawa Y., Sekiya I., et al. Basic science of articular cartilage // *ClinSportsMed* 2017. Vol. 36, № 3. P. 413–425.
 90. Cook CS, Smith PA. Clinical update: why PRP should be your first choice for injection therapy in treating osteoarthritis of the knee // *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine.* 2018. Vol. 11. P. 583–592.
 91. Chahla J, Cinque M, Piuze N, Mannava S, Geeslin A, Murray I, et al. A call for standardization in platelet-rich plasma preparation protocols and composition reporting. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99:1769–1779. doi: 10.2106/JBJS.16.01374.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 25.03.2023. **Принята к публикации:** 26.04.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 25.03.2023. **Accepted for publication:** 26.04.2023

А. А. Завьялов, А. И. Тырышкин

ОПТИМИЗАЦИЯ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

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

Контактное лицо: Завьялов Александр Александрович: azavialov@fmbcfmba.ru

Резюме

Введение. Рак желудка и пищевода являются одними из наиболее агрессивных и распространенных злокачественных новообразований в России. Оперативное лечение рассматривается, как один из важнейших этапов комплексной терапии у этой категории пациентов. Оценка качества оказания медицинской помощи пациентам онкологического профиля является важнейшей составляющей в развитии современного здравоохранения. Для полноценного анализа возможно использование составных критериев (textbook outcomes) — интегративных показателей измерения качества, отражающих «идеальный» исход лечения. Целью данного исследования явилось изучение возможности применения новых подходов к оценке качества и эффективности малоинвазивных и роботизированных операций при раке пищевода и желудка.

Материалы и методы. Поиск научных сообщений выполняли с использованием PubMed и системы Google по ключевым словам. Временной интервал 2017-2022 гг. Оценивали результаты использования составного критерия качества для определения эффективности применения хирургического вмешательства при раке пищевода и желудка. Особое внимание уделяли материалам об эффективности малоинвазивных и роботизированных операций.

Результаты. Использование «суммирующих» параметров качества дает новые возможности для определения эффективности и безопасности новых внедряемых хирургических технологий. Составной критерий (textbook outcome) успешно использовался в сравнительном анализе при внедрении минимально инвазивной технологии выполнения эзофагэктомии и гастрэктомии у пациентов со злокачественными новообразованиями соответствующих локализаций. Определяется непосредственная связь показателей составных критериев на уровне медицинских учреждений с исходами проведенного противоопухолевого лечения.

Выводы.

1. Многоуровневая оценка применяемых алгоритмов лечения и достигнутых исходов, обеспечит значительный прогресс в разработке предиктивных технологий выбора эффективных стратегий индивидуализированной терапии рака пищевода и желудка.

2. Оптимизация системы контроля качества лечебно-диагностического процесса позволит повысить эффективность и качество специализированного противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, рак желудка и пищевода, хирургическое лечение, гастрэктомия, критерии оценки качества

Для цитирования: Завьялов А. А., Тырышкин А. И. Оптимизация критериев оценки качества хирургического лечения злокачественных опухолей пищевода и желудка // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 13–17. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-13-17

А. А. Zavialov, A. I. Tyryshkin

Optimization of Criteria for Assessing the Quality of Surgical Treatment of Malignant Tumors of the Esophagus and Stomach

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Zavialov Alexandr Alexandrovich: azavialov@fmbcfmba.ru

Abstract

Introduction. Cancer of the stomach and esophagus is one of the most aggressive and common malignant neoplasms in Russia. Surgical treatment is considered as one of the most important stages of complex therapy in this category of patients. Assessment of the quality of medical care for cancer patients is an essential component in the development of modern health care. For a full-fledged analysis, it is possible to use composite criteria (textbook outcomes) - integrative indicators for measuring quality, reflecting the "ideal" outcome of treatment.

The purpose of this study was to study the possibility of applying new approaches to assessing the quality and effectiveness of minimally invasive and robotic operations for cancer of the esophagus and stomach.

Materials and Methods. Scientific reports were searched using PubMed and the Google keyword system. Time frame 2017-2022. The results of using a composite quality criterion to determine the effectiveness of the use of surgical intervention in cancer of the esophagus and stomach were evaluated. Particular attention was paid to materials on the effectiveness of minimally invasive and robotic operations.

Results. The use of "summing" quality parameters provides new opportunities to determine the effectiveness and safety of new surgical technologies being introduced. A composite criterion (textbook outcome) was successfully used in a comparative analysis when introducing a minimally invasive technology for performing esophagectomy and gastrectomy in patients with

malignant neoplasms of the corresponding localizations. The direct relationship between the indicators of composite criteria at the level of medical institutions and the outcomes of antitumor treatment is determined.

Conclusions.

1. A multilevel assessment of the applied treatment algorithms and achieved outcomes will ensure significant progress in the development of predictive technologies for choosing effective strategies for individualized therapy for esophageal and gastric cancer.
2. Optimization of the quality control system of the treatment and diagnostic process will improve the efficiency and quality of specialized antitumor treatment.

Keywords: *quality of medical care, cancer of the stomach and esophagus, surgical treatment, gastrectomy, quality assessment criteria*

For citation: Zavialov AA, Tyryshkin AI. Optimization of Criteria for Assessing the Quality of Surgical Treatment of Malignant Tumors of the Esophagus and Stomach. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:13-17. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-13-17

Введение

Рак желудка и пищевода являются одними из наиболее агрессивных и распространенных злокачественных новообразований в России. [1]

Снижение частоты возникновения локо-регионарного рецидива и отдаленного метастазирования после хирургического лечения рака желудка, возможно за счет улучшения методов дооперационной диагностики, планирования технических приемов операции и объема проведенной лимфодиссекции [2]

Оценка качества оказания медицинской помощи пациентам онкологического профиля является важнейшей составляющей в развитии современного здравоохранения. Для полноценного анализа возможно использование составных критериев (textbook outcomes) — интегративных показателей измерения качества, отражающих «идеальный» исход лечения.

Определяется непосредственная связь показателей составных критериев на уровне медицинских учреждений и исходами после проведенного противоопухолевого лечения. Данные критерии определяются как достоверные индикаторы результативности онкологической помощи [3].

Медианы выживаемости при оказании медицинской помощи больным раком пищевода и желудка, полностью отвечающей целевым характеристикам составного критерия качества, могут существенно увеличиваться [4].

На практике, результаты лечения существенно зависят не только от характеристик опухолевого процесса, но и в значительной мере от качества выполненного хирургического лечения.

С 2017 года в практику европейского аудита хирургической онкологической помощи при опухолях пищевода и желудка определены следующие параметры:

- 1) достижение радикальности операции;
- 2) негативные края резекции;
- 3) отсутствие осложнений во время операции;
- 4) диссекция и исследование не менее 15 лимфатических узлов;
- 5) отсутствие тяжелых послеоперационных осложнений;
- 6) отсутствие повторного хирургического вмешательства;

7) отсутствие повторной госпитализации в отделение интенсивной терапии;

8) не наблюдалось длительного пребывания в клинике (более 21 дня);

9) не зарегистрировано послеоперационной летальности;

10) отсутствие повторной госпитализации после выписки из стационара в период ≤ 30 дней.

Указанные элементы послужили основой для выбора инструментов и форм проведения последующих исследований качества оказания онкологической помощи [5].

Составные критерии являются целевым стандартом в установлении эффективности и безопасности применения новейших хирургических методик и подходов. Эти же компоненты оцениваются при использовании малоинвазивных и роботизированных операций по поводу опухолей гастро-интестинального тракта [6]. Их применение признано успешным при оценке качества хирургического лечения пациентов с различной онкопатологией: забрюшинные саркомы, опухоли печени и поджелудочной железы и др.

Целью данного исследования явилось изучение возможности применения составных критериев качества для оценки эффективности малоинвазивных и роботизированных операций при раке пищевода и желудка.

Материалы и методы

Оценивали результаты использования составного критерия качества для определения эффективности применения малоинвазивных и роботизированных операций при раке пищевода и желудка.

Поиск научных сообщений выполняли с использованием PubMed и системы Google по следующим ключевым словам: «esophageal cancer», «gastric cancer», «surgery», «textbook outcome» и др. Временной интервал 2017-2022 гг.

Результаты

Достижение высокого качества, оказываемой хирургической помощи при злокачественных новообразованиях (ЗНО), является важным фактором, определяющим исходы лечения [7]. Традиционные оценки качества удаления желудка (гастрэктомии)

основаны на анализе ближайших и отдаленных результатов. Такой подход максимально корректен, но при этом не полностью учитываются многогранные аспекты хирургической помощи в периоперационном периоде. Использование «суммирующих» параметров качества дает новые возможности для определения эффективности и безопасности новых внедряемых хирургических технологий.

Использование интегративного критерия, в опубликованном исследовании Roh et. al., 2021, позволило провести высокотехнологичную оценку исходов лечения у пациентов после гастрэктомии, выполненной с применением лапароскопической и роботизированной методик (рис. 1).

Достижение всех условий составного критерия было отмечено в 70,3% (50 из 74) в группе пациентов, получавших лечение с использованием роботизированного подхода и в 75,7% (56 из 74) случаев при лапароскопической методике проведения операции (статистически значимых различий нет, $p = 0,579$).

Недостижение составного критерия, обусловлено развитием тяжелых послеоперационных осложнений, отмечавшихся в равных долях до 13% в обеих группах. Отдаленные результаты оперативного лечения (общая и безрецидивная выживаемость) в обеих группах пациентов были равнозначны.

Следует отметить, что продолжительность операции с применением роботизированной техники оказывалась статистически значимо выше [8].

Таким образом, составной критерий являлся независимым прогностическим маркером выживаемости пациентов после гастрэктомии.

Использование комбинированных оценок качества помогает объективизировать эффективность и безопасность новых внедряемых медицинских методик. В настоящее время, все большее распространение получают минимально инвазивные подходы к выполнению технически сложных обширных хирургических операций. Это способствует более раннему восстановлению пациентов.

Составной критерий (textbook outcome) успешно использовался в сравнительном анализе при внедрении минимально инвазивной технологии выполнения эзофагэктомии и гастрэктомии у пациентов со злокачественными новообразованиями соответствующих локализаций [9].

Применение минимально инвазивного подхода позволяло пациентам, перенесшим эзофагэктомию и гастрэктомию, иметь значительно большую вероятность достижения условий составного критерия при ($p = 0,01$ и $0,001$ соответственно). При этом достижение условий составного критерия служило независимым предиктором лучшей отдаленной выживаемости (повышение показателей

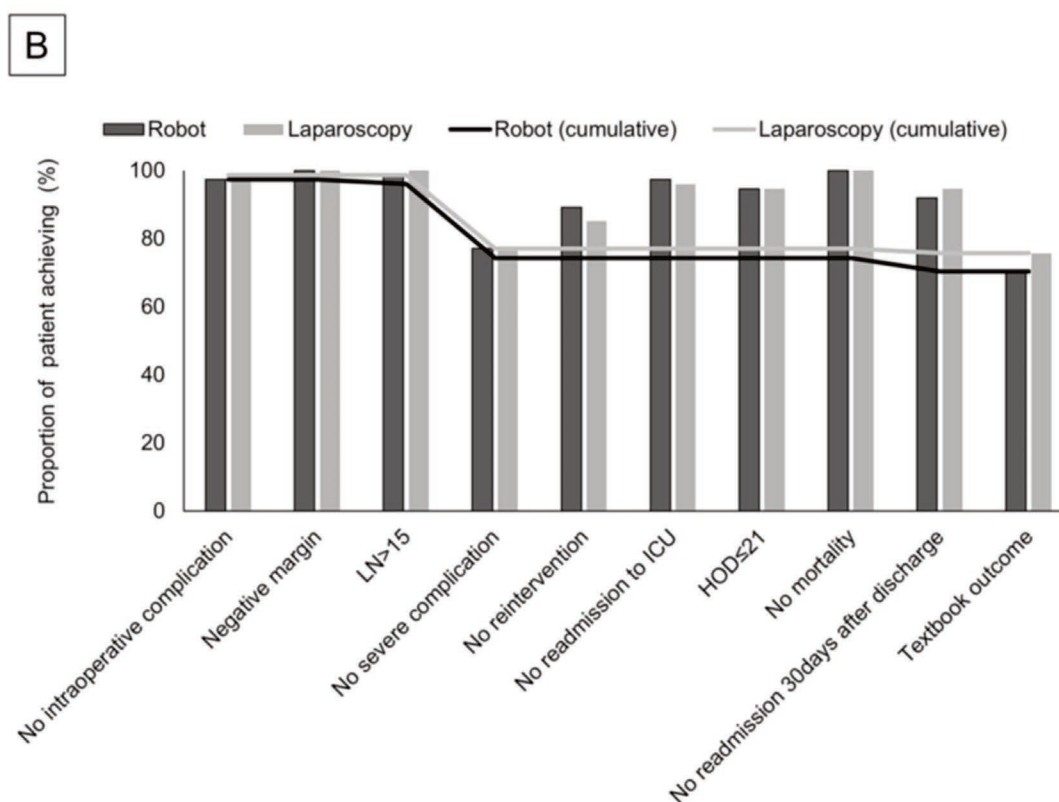


Рис. 1. Параметры оценки, составного интегративного критерия, после гастрэктомии. (адаптировано из: Roh et. Al. 2021 [8], Creative Commons licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Fig. 1. Evaluation parameters, composite integrative criterion, after gastrectomy

на 32% и 37% среди больных раком пищевода и желудка соответственно).

В своем исследовании Levy J. 2020 et. al. [4] изучили возможности применения составного критерия для получения более развернутых оценок качества. Условия составного критерия были достигнуты лишь в 22,8% случаев. Основными причинами недостижения комбинированного показателя являлись неадекватность диссекции лимфатических узлов с последующим их исследованием (у 46,1% пациентов) и развитие тяжелых осложнений (у 31,7% пациентов). Авторы отметили необходимость корректировки первичных данных в зависимости от репрезентативности статистических наблюдений при генерировании цифровых значений составного критерия.

Обсуждение и выводы

Комбинированные критерии (textbook outcome) могут быть модифицированы и адаптированы для применения в клинико-экономическом анализе инновационных технологий в реальной практике.

Их использование также возможно с целью получения стандартизованных сравнительных характеристик качества онкологической практики между различными медицинскими организациями.

Еще одним преимуществом составного критерия может являться возможность его применения для определения перспективных моделей организации онкологической помощи, включающих ее централизацию, специализацию, распределение потоков пациентов в отдельных звеньях сети здравоохранения.

Вместе с тем, для выбора действенных мер по совершенствованию специализированных противоопухолевых технологий необходимо получение максимально детализированных, разносторонних оценок качества, включая оценки по отдельным параметрам в составе суммирующего индикатора.

Более широкое использование составных критериев оценки позволяют максимально эффективно выявлять медицинские организации, не соблюдающие основные принципы качественной онкохирургической практики. Вместе с тем, остаются открытыми вопросы, касающиеся корреляции цифровых значений составного критерия с показателями долгосрочных исходов, такими как выживаемость и качество жизни онкологических больных в отдаленном периоде, поскольку компонентами составного критерия часто являются краткосрочные результаты.

Проведенные исследования с выполнением анализа больших медицинских регистрационных данных, показывают, что достижение составного критерия действительно может коррелировать, в определенной степени, с лучшей отсроченной выживаемостью пациентов.

До сего времени опубликовано лишь незначительное число научных работ, посвященных восприятию пациентами компонентов составного критерия, когда выбор его элементов осуществляется с учетом субъективных предпочтений и ощущений пациента. Такой персонализированный подход приведет к появлению составных критериев оценки исходов, сообщаемых пациентами (составные PROMs и PREMs). И что более важно, к созданию комплексных критериев основанных на экспертном мнении врачей и индивидуализированных предпочтениях пациента.

Новые подходы к многоуровневой оценке применяемых алгоритмов и стандартов лечения обеспечат значительный прогресс в разработке предиктивных технологий выбора эффективных стратегий индивидуализированной терапии рака.

Очевидно, что регистрация расширенного спектра медицинских данных на протяжении всего периода жизни каждого онкологического больного позволит одновременно модернизировать систему контроля качества лечебно-диагностического процесса и сделать ценные выводы об эффективности внедряемых алгоритмов специализированного противоопухолевого лечения.

Для решения огромного круга задач по контролю качества необходимо обратиться и к проблемам организации регистрации и обработки обсервационных данных в медицинских информационных системах. При этом необходимо учитывать самые разнообразные характеристики и факторы (социоэкономические, психосоциальные, клинико-демографические; PROMs и PREMs; нежелательные явления и многое другое).

Выводы:

1. Многоуровневая оценка применяемых алгоритмов лечения и достигнутых исходов, обеспечит значительный прогресс в разработке предиктивных технологий выбора эффективных стратегий индивидуализированной терапии рака пищевода и желудка.
2. Оптимизация системы контроля качества лечебно-диагностического процесса позволит повысить эффективность и качество специализированного противоопухолевого лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2022. Книга с авторами.
2. Давыдов, М. И. Энциклопедия хирургии рака желудка Российский онкологический науч. центр им. Н. Н. Блохина РАМН. - Москва : Эксмо, 2011. - 532 с.
3. Aquina CT, Hamad A, Becerra AZ, Cloyd JM, Tsung A, Pawlik TM, et al. Is Textbook Oncologic Outcome a Valid Hospital-Quality Metric after High-Risk Surgical Oncology Procedures? *Ann Surg Oncol*. Published online August 2021. doi:10.1245/s10434-021-10478-0
4. Levy J, Gupta V, Amirazodi E, Allen-Ayodabo C, Jivraj N, Jeong Y, et al. Textbook Outcome and Survival in Patients With Gastric Cancer: An Analysis of the Population Registry of Esophageal and Stomach Tumours in Ontario (PRESTO). *Ann Surg*. 2022;275(1):140-148. doi:10.1097/SLA.0000000000003849
5. Busweiler LAD, Wijnhoven BPL, van Berge Henegouwen MI, Heneman D, van Grieken NCT, Wouters MWJM, et al. Early outcomes

- from the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit. *Br J Surg.* 2016;103(13):1855-1863. doi:10.1002/bjs.10303
6. Kalff MC, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS. Textbook outcome for esophageal cancer surgery: an international consensus-based update of a quality measure. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* 2021;34(7). doi:10.1093/dote/doab011
7. Butterworth JW, Boshier PR, Mavroveli S, Van Lanschot JB, Sasako M, Reynolds J V, et al. Challenges to quality assurance of surgical interventions in clinical oncology trials: A systematic review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2021;47(4):748-756. doi:10.1016/j.ejso.2020.10.002
8. Roh CK, Lee S, Son SY, Hur H, Han SU. Textbook outcome and survival of robotic versus laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer: a propensity score matched cohort study. *Sci Rep.* 2021;11(1):15394. doi:10.1038/s41598-021-95017-3
9. Bolger JC, Al Azzawi M, Whooley J, Bolger EM, Trench L, Allen J, et al. Surgery by a minimally invasive approach is associated with improved textbook outcomes in oesophageal and gastric cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2021;47(9):2332-2339. doi:10.1016/j.ejso.2021.03.240

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 28.02.2023. **Принята к публикации:** 22.03.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 28.02.2023. **Accepted for publication:** 22.03.2023

Н.А. Пашенко, А.А. Завьялов, В.Ф. Казаков, А.И. Тырышкин

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА И РАЗВИТИЕ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СИСТЕМНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

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

Контактное лицо: Тырышкин Александр Игоревич: Voltaman98@mail.ru

Резюме

Представленная статья посвящена проблеме взаимосвязи микрофлоры полости рта и орального мукозита (ОМ), индуцированного системной противоопухолевой терапией у больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО). В материале освещаются современные представления о составе нормальной микробиоты полости рта, её изменениях при химиотерапевтическом лечении.

Показано, что нормальная оральная микробиота включает в себя представителей таких родов, как *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella* и др. При этом, подчёркивается, что, даже несмотря на существование современных молекулярно-генетических методик и формирование базы данных оральной микробиоты, всё ещё сложно определить роль отдельных таксономических единиц в гомеостазе полости рта.

Существующие исследования изменений качественного и количественного состава оральной микрофлоры на фоне лекарственной противоопухолевой терапии продемонстрировали, что лечение ассоциировано со значительными изменениями микробиологического ландшафта полости рта. Отмечается увеличение количества Грамм-отрицательной анаэробной условно-патогенной флоры и снижение представительства протективной комменсальной флоры. Продемонстрировано, что компоненты бактериальной клетки могут модулировать местные реакции макроорганизма через систему Toll-like рецепторов, действуя при этом разнонаправленно.

Освещён также ряд нерешённых фундаментальных вопросов, связанных с местом оральной микробиоты в патогенезе ОМ.

Ключевые слова: *оральный мукозит, микрофлора полости рта, оральный дисбиоз, системная противоопухолевая терапия, ЗНО, химиотерапия*

Для цитирования: Пашенко Н.А., Завьялов А.А., Казаков В.Ф., Тырышкин А.И. Изменения микрофлоры полости рта и развитие орального мукозита при проведении системной противоопухолевой терапии у больных со злокачественными новообразованиями // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 18–22. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-18-22

N.A. Pashchenko, A.A. Zavialov, Kazakov V.F., A.I. Tyryshkin

Changes in the Microflora of the Oral Cavity and the Development of Oral Mucositis During Systemic Antitumor Therapy in Patients with Malignant Neoplasms

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Tyryshkin Aleksandr Igorevich: Voltaman98@mail.ru

Abstract

This paper is devoted to the problem of the relationship between the oral microflora and oral mucositis (OM) induced by systemic anti-tumour therapy in patients with malignant neoplasms (MN). The paper covers current views on the composition of the normal oral microbiota and its changes during chemotherapeutic treatment.

It is shown that normal oral microbiota includes representatives of such genera as *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella* and others. It is emphasized that even despite the existence of modern molecular genetic techniques and the formation of a database of oral microbiota, it is still difficult to determine the role of individual taxonomic units in oral homeostasis.

Existing studies of changes in the qualitative and quantitative composition of oral microflora against the background of anti-cancer therapy have demonstrated that treatment is associated with significant changes in the oral microbiological landscape, namely increasing the number of Gram-negative anaerobic opportunistic pathogenic flora and decreasing representation of protective commensal flora. It is demonstrated that bacterial cell components can modulate local macroorganism reaction through the system of Toll-like receptors, thus acting multidirectionally.

A number of unresolved fundamental questions relating to the place of the oral microbiota in the pathogenesis of OM have also been highlighted.

Keywords: *oral mucositis, oral microflora, oral dysbiosis, systemic anticancer therapy, neoplasia, chemotherapy*

For citation: Pashchenko NA, Zavialov AA, Kazakov VF, Tyryshkin AI. Changes in the Microflora of the Oral Cavity and the Development of Oral Mucositis During Systemic Antitumor Therapy in Patients with Malignant Neoplasm. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:18-22. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-18-22

Введение

В 2020 году Global Cancer Observatory оценило онкологическую заболеваемость во всем мире в 19,3 миллиона новых случаев [1]. В терапии многих пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) может потребоваться использование традиционных химиотерапевтических средств отдельно или в сочетании с хирургическим или лучевым лечением [2]. Кроме того, в последние годы всё большее значение приобретают новые таргетные противоопухолевые препараты, демонстрирующие чрезвычайно успешные результаты. Использование этих методов может приводить к побочным эффектам, среди которых одним из наиболее частых является оральная мукозит. Его частота у пациентов с солидными опухолями, получающих химиотерапию, составляет от 20 до 40%, в то время как у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, от 60 до 80% [3]. Острая боль в пораженной области, неадекватное питание/недоедание и обезвоживание являются наиболее частыми симптомами, связанными с мукозитом. Данные симптомы могут повлиять на график планируемого введения новых доз противоопухолевых препаратов, вплоть до восстановления здоровья полости рта.

Таким образом, серьезной проблемой является не только прогрессирование онкологического заболевания и ухудшение качества жизни пациентов, но и важные экономические последствия возникающих нежелательных эффектов [4]. В настоящее время не существует единой достаточно эффективной профилактической стратегии или метода лечения оральной мукозита, все сводится к проведению симптоматической терапии. Поэтому изучение патофизиологических механизмов развития оральной мукозита ставит целью поиск альтернатив существующим методам профилактики и/или лечения данного осложнения.

Несмотря на известный цитотоксический эффект противоопухолевых препаратов на клетки слизистой оболочки полости рта, было высказано предположение, что микробиота полости рта может оказывать значительное влияние на развитие стоматита [5]. Оральная микрофлора определяется как набор различных микроорганизмов, населяющих полость рта и в основном представленных бактериями, а также простейшими, грибами и вирусами. Отношения между этими микроорганизмами и хозяином основаны на комменсализме и обеспечивают функционирование защитного барьера полости рта [6]. Следовательно, изменение баланса его компонентов может запускать патологические процессы в полости рта человека [7]. Предполагается, что системные противоопухолевые методы лечения, такие как химиотерапия, иммунотерапия или таргетная терапия, могут приводить к изменениям микробиома полости рта пациентов, и впоследствии дисбиоз может стать одной из причин развития оральной мукозита.

Состав нормальной микрофлоры полости рта: современный взгляд

Изучение микробиоты полости рта имеет длительную историю и представляет всё больший ин-

терес для исследователей. В 2007 году был запущен проект «Микробиом человека», который по аналогии с проектом «Геном человека» ставит перед собой цель достичь прорыва в области биологии, биотехнологии и медицинских наук, тем самым обеспечив дальнейшее развитие персонализированной медицины [8].

Микробиом человека – это особое экологическое сообщество комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, находящихся внутри человеческого организма и на его теле. Растёт признание того, что человеческий микробиом является частью множества генетических и метаболических взаимодействий, которыми можно управлять для улучшения здоровья или предотвращения болезней у людей.

Для целей настоящего обзора мы ограничим обсуждение орального микробиома в основном бактериальной составляющей, хотя, мы по-прежнему помним о роли других микроорганизмов в области здоровья и болезней человека [9-10].

На данный момент существует целый ряд методик, позволяющих произвести оценку качественного и количественного состава оральной микрофлоры: от классического бактериологического исследования до современных молекулярно-генетических методов.

В 1880-х работы Роберта Коха и его последователей привели к разработке новых методов бактериологического исследования, что позволило выделить и сохранить чистые бактериальные культуры. С тех пор были разработаны сложные методы культивирования клеток для выделения, идентификации и функционального анализа различных видов бактерий. Эти методы, например, ВАСТЕС в сочетании с идентификацией видов с помощью масс-спектрометрии позволяют идентифицировать или выделять бактерии из сложных сред, таких как кровь [11].

За последние два десятилетия мы стали свидетелями разработок новых технологий для взятия проб ротовой полости и анализа микробиоты полости рта. Методы секвенирования, которые эволюционировали от секвенирования по Сэнгеру до современного высокопроизводительного секвенирования следующего поколения (NGS) устранили необходимость систематического культивирования, знаменуя переход от одномерного анализа к многомерному метагеномному подходу. Эти технологии преодолевают недостатки, связанные с идентификацией бактерий с помощью традиционных методов культивирования, поскольку менее половины оральных видов бактерий было успешно культивировано *in vitro* [12].

Одним из первых высокотехнологичных исследований нормальной микрофлоры полости рта была работа Aas et al (2005 год), которые использовали секвенирование гена 16S рРНК для идентификации видов бактерий [13]. В совокупности был выделен 141 бактериальный таксон на видовом уровне из девяти участков полости рта пяти здоровых субъектов. Позже, используя технологию пиросеквенирования, Keijser et al. охарактеризовали оральный микробиом образцов слюны и наддесневого зубного налета 71 и 98 здоровых добровольцев соответственно [14]. Это

исследование продемонстрировало непредвиденно большое количество флотипов на уровне видов, а именно 3621 для зубного налета и 6888 для слюны. Однако стоит отметить, что последующие исследования не показали такого широкого разнообразия микробиоты полости рта. Так, Vik et al. в 2010 году идентифицировали только 247 флотипов видового уровня из объединенных образцов поддесневого зубного налета у 10 здоровых испытуемых [15].

Дальнейшие исследования, в том числе с использованием секвенирования клональной библиотеки генов 16S рРНК или методов пиросеквенирования, обеспечили более полное изучение бактериального микробиома полости рта и выявили более 600 флотипов на уровне видов [16]. Эти и другие исследования привели к созданию всеобъемлющей, но не исчерпывающей Базы данных микробиома полости рта человека (HOMD; www.homd.org) [17]. Однако несмотря на разнообразие и значительный объем полученных данных, до сих пор не существует четкого понимания того, что можно считать нормальной микробиотой полости рта.

Можно сказать, что имеется значительный объем данных, представляющих информацию о том, что характеризует оральный микробиом здорового человека. Так, показано, что основными родами, представленными в здоровой полости рта, являются *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella* и некоторые другие неклассифицированные роды обитающие в разных участках полости рта. [18]. Кроме того, для «ядра» здоровой бактериальной микробиоты полости рта было описано 78 других родов и 34 таксона более высокого порядка [19].

Всё ещё не вполне ясно, какие из таксономических единиц вносят наибольший вклад в поддержание или, наоборот, дестабилизацию функционального гомеостаза полости рта. Ожидается, что развитие технологий молекулярно-генетических исследований позволит научному сообществу в будущем более предметно ответить на существующие вопросы о микробиоте полости рта. В настоящее время продолжают масштабные исследования, которые ставят перед собой цель идентифицировать компоненты оральной микробиоты, среди которых могут быть потенциальные бактериальные патогены, важные непатогенные комменсальные или мутуалистические виды. Так, считается, что более 50% микроорганизмов полости рта представлены неидентифицированными и некультивируемыми видами [20]. Кроме того, при изучении здоровья и заболеваний полости рта, возникают следующие вопросы: целесообразно ли поддерживать гомеостаз микробиоты полости рта и какие методы могут быть использованы для этого.

Если наличие здорового микробиома снижает вероятность развития такого заболевания, как ассоциированный с химиотерапией оральный мукозит, оценка состояния микробиоты имеет значительную прогностическую ценность. Так, вероятно, будет доступна более персонализированная оценка риска

развития орального мукозита у пациентов, получающих то или иное системное противоопухолевое лечение. Поэтому необходимо определить не только спектр заболеваний, возникающих в ротовой полости на фоне проведения лекарственного противоопухолевого лечения, но и идентифицировать состав оральной микробиоты, в том числе на основании данных об экспрессии различных генов в полости рта. Также изучение данной сферы, вероятно, позволит определить микробиомные паттерны, связанные с более эффективным и быстрым восстановлением здоровья полости рта.

Изменения микробиоты полости рта у пациентов, получающих лекарственную противоопухолевую терапию.

Нарушение сообществ микробиома, способствующее росту патобионтов, может негативно повлиять на способность тканей слизистой оболочки оставаться интактными во время противоопухолевого воздействия. Правдоподобие этой гипотезы было продемонстрировано на животной модели кишечного мукозита, при котором цисплатин вызывал значительные изменения в кишечном микробиоме, но восстановление кишечной микробиоты через желудочный зонд с фекальными гранулами способствовало заживлению индуцированного цисплатином мукозита [21]. Вполне возможно, что подобные события происходят и в полости рта, где химиотерапия может вызывать нарушения микробиома, влияющие на восприимчивость тканей полости рта к мукозиту.

На данный момент в научном сообществе нет консенсуса относительно вопроса, как химиотерапия изменяет среду полости рта. Различные исследования с использованием микробиологических методов с ограниченной способностью обнаружения указывают на изменения микробиоты полости рта во время лечения рака [22]. В монографии Mougeot et al. [23] отмечается, что несмотря на развитие технологий молекулярно-генетического исследования, до сих пор существует недостаток длительных, хорошо контролируемых исследований, в которых используется высокочувствительное высокопроизводительное секвенирование для характеристики изменений микробиома полости рта во время химиотерапии. Авторы монографии сообщают о 17 исследованиях, в которых изучалась микробиота полости рта до, во время или после лечения рака, при этом не сообщалось об оценке орального мукозита (ОМ) или определении корреляции бактериальных сдвигов с выраженностью симптомов ОМ из-за небольшого размера выборки или других ограничений. Большинство этих исследований опиралось на методы культивирования для идентификации видов бактерий. Несмотря на различия в экспериментальном плане, технике выделения и идентификации, время отбора проб и вид противоопухолевого лечения, изменения относительного количества бактерий из родов *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Staphylococcus* демонстрировались чаще всего.

Изменения микробиома полости рта во время химиотерапии могут быть результатом нарушения различных компонентов, участвующих в поддержании этих сообществ в комменсальном состоянии. Было высказано предположение, что химиотерапия нарушает выделение слюны, одного из наиболее важных защитных механизмов в полости рта [24]. Связанная с химиотерапией миелосупрессия также может приводить к созданию более благоприятной среды для размножения вредных микроорганизмов полости рта. Другие виды лечения, связанные с химиотерапией, такие как антибиотикотерапия, также могут влиять на микробиом полости рта. Кроме того, было показано, что противоопухолевые препараты обладают антимикробной активностью и потенциально могут способствовать изменениям микробиома во время химиотерапии [25].

В одном из высокотехнологичных исследований [26], в ходе которого изучалось влияние химиотерапии на основе 5-ФУ и доксорубина на микробиом полости рта, были продемонстрированы следующие результаты. Тяжесть орального мукозита была связана с 5-ФУ, парадоксально повышенным слюноотделением и более высоким количеством гранулоцитов в полости рта. Бактериом ротовой полости был нарушен во время химиотерапии, и, хотя прием антибиотиков и ингибиторов кислоты способствовал этим изменениям, нарушения бактериома также независимо коррелировали с использованием противоопухолевых препаратов и ассоциировались с тяжестью орального мукозита. Сдвиги бактериома, связанные с мукозитом, включали истощение связанных с поддержанием здоровья полости рта комменсалов из родов *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Gemella*, *Granulicatella* и *Veillonella* и обогащение грамотрицательными бактериями, такими как *Fusobacterium nucleatum* и *Prevotella oris*. Согласно полученным авторами данным, сдвиги нельзя было объяснить прямым антибактериальным эффектом 5-ФУ, они скорее напоминали связанные с воспалением дисбиотические сдвиги, наблюдаемые при других заболеваниях полости рта. Авторы исследования считают, что сдвиги, связанные с химиотерапией, могут способствовать усугублению повреждения слизистой оболочки.

В другом исследовании, изучавшем изменения микрофлоры полости рта у пациенток с раком молочной железы, получавших системную лекарственную терапию, были продемонстрированы схожие результаты [27]. У пациенток, включённых в данное исследование, в терапии основного заболевания использовались следующие препараты: Герцептин (трастузумаб), Таксотер (доцетаксел), Перьетта (пертузумаб), эпирубицин и циклофосфамид. В исследовании показано длительное снижение численности бактерий из группы Firmicutes (*Streptococcus* sp. и *Lactobacillus* sp.) и рода *Neisseria*, а также значительное увеличение количества бактерий из родов *Escherichia*, *Shigella*, *Megasphaera* и *Prevotella* в полости рта пациенток, получавших химиотерапию.

Escherichia и *Shigella* являются распространенными оральными и кишечными патогенами [28]. Род *Megasphaera*, согласно другим исследованиям, связана с воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и пародонтит [29]. Увеличение их количества может свидетельствовать о хронической воспалительной реакции при повреждении эпителия полости рта. *Prevotella* — распространенная анаэробная бактерия полости рта, которая также встречается при пародонтите, связана с кариесом в раннем детстве и описывается как потенциально опасная для поверхности слизистой оболочки [30]. Напротив, многие виды бактерий из родов *Streptococcus*, *Lactobacillus* и *Neisseria*, продемонстрировавшие снижение своего количества, относятся к комменсалам, поддерживающим локальный гомеостаз полости рта [31].

Значительный объём накопленных данных, касающихся изменений оральной микробиоты на фоне системного противоопухолевого лечения, привёл к появлению систематических обзоров, оценивающих результаты подобных исследований [32]. Неоднородность протоколов и подходов, по мнению авторов, препятствует детальному сравнению результатов. Однако авторы признают, что было установлено снижение альфа-разнообразия бактерий полости рта и это снижение коррелирует с развитием орального мукозита.

Заключение

Химиотерапевтический оральный мукозит является одним из наиболее частых осложнений системной лекарственной терапии онкологических заболеваний. Развитие данного состояния приводит к целому ряду проблем, таких как ухудшение качества жизни пациента, необходимость изменения режима лекарственной терапии основного заболевания и связанные с этим медицинские и экономические последствия. Несмотря на широкую распространённость и длительную историю изучения, до сих пор не существует адекватной терапевтической стратегии ОМ, что может быть связано с недостаточными знаниями о патогенезе данного заболевания. В парадигме патогенеза ОМ всё возрастающую роль играет микрофлора полости рта. Исследователи сходятся во мнении, что это направление представляется весьма перспективным, а полученные данные, вероятно, позволят сформировать более эффективные стратегии менеджмента ОМ.

Имеющиеся данные позволяют уверенно говорить о существовании взаимосвязи между оральной микробиотой и химиотерапевтическом оральном мукозитом. Однако несмотря на открытие корреляций в изменениях микробиологического профиля на фоне химиотерапии, остаётся нерешённым целый ряд фундаментальных вопросов.

Таким образом, мы продемонстрировали, что данное направление исследований является весьма перспективным, как с точки зрения уже накопленных данных, так и с позиции вопросов, ещё не имеющих ответа.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71;3:209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Wilson B.E., Jacob S., Yap M.L., Ferlay J., Bray F., Barton M.B. Estimates of Global Chemotherapy Demands and Corresponding Physician Workforce Requirements for 2018 and 2040: a population-Based Study. *Lancet Oncol.* 2019;20:769–80.
- Basile D., Di Nardo P., Corvaja C., Garattini S.K., Pelizzari G., Lisanti C. Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside. *Cancers (Basel).* 2019;11:857.
- Marcussen M., Sønderkær M., Bødker J.S., Andersen M., Nielsen S., Vesteghem C. Oral Mucosa Tissue Gene Expression Profiling before, During and after Radiation Therapy for Tonsil Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One.* 2018;13:e0190709.
- Mougeot J.C., Stevens C.B., Morton D.S., Brennan M.T., Mougeot F.B. Oral Microbiome and Cancer Therapy-Induced Oral Mucositis. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2019;2019:lgz002.
- Stringer A.M., Logan R.M. The Role of Oral Flora in the Development of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. *J. Oral. Pathol. Med.* 2015;44:81–7.
- Lamont R.J., Koo H., Hajishengallis G. The Oral Microbiota: Dynamic Communities and Host Interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018;16:745–59.
- Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., et al. The Human Microbiome Project. *Nature.* 2007;449:7164:804–810.
- Ghannoum M.A., Jurevic R.J., Mukherjee P.K., et al. Characterization of the Oral Fungal Microbiome (Mycobiome) in Healthy Individuals. *PLoS Pathog.* 2010;6;1:e1000713.
- Van der Beek M.T., Laheij A.M., Raber-Durlacher J.E., et al. Viral Loads and Antiviral Resistance of Herpesviruses and Oral Ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47;9:1222–1228.
- Fiori B., D'Inzeo T., Di Florio V., et al. Performance of Two Resin-Containing Blood Culture Media in Detection of Bloodstream Infections and in Direct Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) broth Assays for Isolate Identification: Clinical Comparison of the BacT/Alert Plus and Bactec Plus Systems. *J. Clin. Microbiol.* 2014;52;10:3558–3567.
- Paster B.J., Boches S.K., Galvin J.L., et al. Bacterial Diversity in Human Subgingival Plaque. *J. Bacteriol.* 2001;183;12:3770–3783.
- Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., Olsen I., Dewhirst F.E. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *J. Clin. Microbiol.* 2005;43;11:5721–5732.
- Keijser B.J., Zaura E., Huse S.M., et al. Pyrosequencing Analysis of the Oral Microflora of Healthy Adults. *J. Dent. Res.* 2008;87;11:1016–1020.
- Bik E.M., Long C.D., Armitage G.C., et al. Bacterial Diversity in the Oral Cavity of 10 Healthy Individuals. *ISME J.* 2010;4;8:962–974.
- Zaura E., Keijser B.J., Huse S.M., Crielaard W. Defining the Healthy “Core Microbiome” of Oral Microbial Communities. *BMC Microbiol.* 2009;9:259.
- Chen T., Yu W.H., Izard J., et al. The Human Oral Microbiome Database: a Web Accessible Resource for Investigating Oral Microbe Taxonomic and Genomic Information. *Database.* 2010;2010:baq013.
- Zaura E., Nicu E.A., Krom B.P., Keijser B.J. Acquiring and Maintaining a Normal Oral Microbiome: Current Perspective. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014;4:85.
- Dewhirst F.E., Chen T., Izard J., et al. The Human Oral Microbiome. *J. Bacteriol.* 2010;192;19:5002–5017.
- Paster B.J., Boches S.K., Galvin J.L., et al. Bacterial Diversity in Human Subgingival Plaque. *J. Bacteriol.* 2001;183;12:3770–3783.
- Perales-Puchalt A., Perez-Sanz J., Payne K.K., Svoronos N., Allegrezza M.J., Chaurio R.A., Anadon C., Calmette J., Biswas S., Mine J.A., Costich T.L., Nickels L., Wickramasinghe J., Rutkowski M.R., Conejo-Garcia J.R. Frontline Science: Microbiota Reconstitution Restores Intestinal Integrity after Cisplatin Therapy. *J. Leukoc Biol.* 2018;103;5:799-805. doi: 10.1002/JLB.5HI1117-446RR.
- Napeñas J.J., Brennan M.T., Bahrani-Mougeot F.K., Fox P.C., Lockhart P.B. Relationship between Mucositis and Changes in Oral Microflora During Cancer Chemotherapy. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2007;103;1:48-59. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.12.016.
- Mougeot J.C., Stevens C.B., Morton D.S., Brennan M.T., Mougeot F.B. Oral Microbiome and Cancer Therapy-Induced Oral Mucositis. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2019;2019:53:lgz002. doi: 10.1093/jncimonographs/lgz002.
- Jensen S.B., Mouridsen H.T., Reibel J., Brüner N., Nauntofte B. Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Induces Temporary Salivary Gland Hypofunction. *Oral. Oncol.* 2008;44;2:162-73. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.01.015.
- Maier L., Pruteanu M., Kuhn M., Zeller G., Telzerow A., Anderson E.E., Brochado A.R., Fernandez K.C., Dose H., Mori H., Patil K.R., Bork P., Typas A. Extensive Impact of Non-Antibiotic Drugs on Human Gut Bacteria. *Nature.* 2018;555;7698:623-628. doi: 10.1038/nature25979.
- Hong B.Y., Sobue T., Choquette L., Dupuy A.K., Thompson A., Burleson J.A., Salner A.L., Schauer P.K., Joshi P., Fox E., Shin D.G., Weinstock G.M., Strausbaugh L.D., Dongari-Bagtzoglou A., Peterson D.E., Diaz P.I. Chemotherapy-Induced Oral Mucositis is Associated with Detrimental Bacterial Dysbiosis. *Microbiome.* 2019;7;1:66. doi: 10.1186/s40168-019-0679-5. PMID: 31018870; PMCID: PMC6482518
- Klymiuk I., Bilgiler C., Mahner A., Prokesch A., Heining C., Brandl I., Sahbegovic H., Singer C., Fueeder T., Steininger C. Chemotherapy-Associated Oral Microbiome Changes in Breast Cancer Patients. *Front. Oncol.* 2022;12:949071. doi: 10.3389/fonc.2022.949071.
- Zawadzki P.J., Perkowski K., Padzik M., Mierzwinska-Nastalska E., Szaflik J.P., Conn D.B., et al. Examination of Oral Microbiota Diversity in Adults and Older Adults as an Approach to Prevent Spread of Risk Factors for Human Infections. *BioMed. Res. Int.* 2017;2017:8106491. doi: 10.1155/2017/8106491.
- Eriksson K., Lundmark A., Delgado L.F., Hu Y.O.O., Fei G., Lee L., et al. Salivary Microbiota and Host-Inflammatory Responses in Periodontitis Affected Individuals with and Without Rheumatoid Arthritis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:841139. doi: 10.3389/fcimb.2022.841139.
- Könönen E., Gursoy U.K. Oral Prevotella Species and Their Connection to Events of Clinical Relevance in Gastrointestinal and Respiratory Tracts. *Front. Microbiol.* 2022;12:798763. doi: 10.3389/fmicb.2021.798763.
- Zupancic K., Kriksic V., Kovacevic I., Kovacevic D. Influence of Oral Probiotic Streptococcus Salivarius K12 on Ear and Oral Cavity Health in Humans: Systematic Review. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2017;9;2:102–110. doi: 10.1007/s12602-017-9261-2.
- Rodríguez-Fuentes M.E., Pérez-Sayáns M., Chauca-Bajaña L.A., Barbeito-Casteñeiras G., Molino-Bernal M.L., López-López R. Oral Microbiome and Systemic Antineoplastics in Cancer Treatment: A Systematic Review. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* 2022;27;3:e248-e256. doi: 10.4317/medoral.25121.
- Sonis S.T. New Thoughts on the Initiation of Mucositis. *Oral. Dis.* 2010;16;7:597–600.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 05.03.2023. **Принята к публикации:** 11.04.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 05.03.2023. **Accepted for publication:** 11.04.2023

В.Ф. Левшин³, О.Ф. Серова^{1,2}, Н.В. Шутикова^{1,2}, Л.В. Седая^{1,2}**РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ**¹ГБУЗ МО «Московский Областной Перинатальный Центр», Московская область²ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава РФ, Москва

Контактное лицо: Шутикова Наталья Вячеславовна: omo_2012@mail.ru

Резюме

Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью (РМЖАБ), чаще всего определяется как рак молочной железы (РМЖ), диагностированный во время беременности или ≤ 1 года после родов. В клинической практике РМЖАБ встречается относительно редко, однако в последние годы число таких случаев возросло из-за увеличения среднего возраста родов и увеличения общей заболеваемости РМЖ. Клинические наблюдения показывают определенное разнообразие клинико-патологических особенностей и прогноза при РМЖАБ. Дается описание собственных наблюдений трех случаев РМЖАБ, 2 случая выявленных во время беременности и один в период лактации. Проведен обзор исследований случаев РМЖАБ в разных популяциях. Большинство исследований РМЖАБ установили более худший прогноз этой формы РМЖ, связанный, прежде всего, с более поздней диагностикой, что в свою очередь связано с трудностью ранней диагностики РМЖ на фоне беременности и лактации.

Исследование показывает, что РМЖАБ является клинически гетерогенной группой пациентов, в отношении которых при определении плана лечения и прогноза РМЖ должны учитываться как подтип РМЖ, так и на каком сроке беременности выявлена опухоль в молочной железе. Необходимы дальнейшие исследования РМЖАБ с целью определения биологических механизмов действия беременности в разные ее сроки на молочную железу на клеточном и молекулярном уровне. Важно разграничить, связанные с беременностью изменения, какие снижают и какие повышают риск РМЖ. Предложены меры ранней диагностики РМЖ, а также алгоритмы ведения и лечения пациенток с РМЖ

Ключевые слова: рак молочной железы ассоциированный с беременностью, клинико-патологические характеристики, прогноз, алгоритм ведения и лечения больных

Для цитирования: Левшин В.Ф., Серова О.Ф., Шутикова Н.В., Седая Л.В. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: обзор литературы и описание клинических случаев. // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 23–27. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-23-27

V.F. Levshin³, O.F. Serova^{1,2}, N.V. Shutikova^{1,2}, L.V. Sedaya^{1,2}**Breast Cancer Associated with Pregnancy**¹GBUZ MO "Moscow Regional Perinatal Center", Moscow region²A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia³FSBI "National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin"
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contact person: Shutikova Natalya Vyacheslavovna: omo_2012@mail.ru

Abstract

Pregnancy-associated breast cancer (PMGAB) is most commonly defined as breast cancer (BC) diagnosed during pregnancy or ≤ 1 year postpartum. In clinical practice, BCAA is relatively rare, but in recent years the number of such cases has increased due to an increase in the average age at birth and an increase in the overall incidence of breast cancer. Clinical observations show a certain variety of clinical and pathological features and prognosis in BCAA. A description is given of our own observations of three cases of BCAA, 2 cases detected during pregnancy and one during lactation. A review of studies of cases of BCAA in different populations was carried out. Most studies of RMJAB have established a worse prognosis for this form of breast cancer, primarily associated with later diagnosis, which in turn is associated with the difficulty of early diagnosis of breast cancer during pregnancy and lactation.

Studies show that PMFA is a clinically heterogeneous group of patients for whom both the subtype of breast cancer and at what gestational age a tumor in the mammary gland is detected should be taken into account when determining the treatment plan and prognosis of breast cancer. Further research is needed in RMJAB in order to determine the biological mechanisms of the action of pregnancy at different times on the mammary gland at the cellular and molecular level. It is important to distinguish between changes associated with pregnancy, which reduce and which increase the risk of breast cancer.

Keywords: pregnancy-associated breast cancer, clinical and pathological characteristics, prognosis, algorithm for managing and treating patients

For citation: Levshin VF, Serova OF, Shutikova NV, Sedaya LV. Breast Cancer Associated with Pregnancy. Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:23-27. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-23-27

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной формой рака среди женского населения в большинстве стран мира, включая Россию [1]. В общей онкологической заболеваемости женщин в России РМЖ составляет 21%. При этом заболеваемость РМЖ и в мире, и в России продолжает расти. В России за последние 10 лет стандартизованные показатели заболеваемости РМЖ выросли на 22,7% [2]. Остановить рост заболеваемости и уменьшить ее могут только меры и методы профилактики РМЖ, основанные на научно доказанных причинах и факторах риска этой формы рака. РМЖ относится к гормонально зависимым формам рака. Поэтому на риск развития РМЖ существенное влияние могут оказывать различные характеристики репродуктивного анамнеза женщины, вызывающие временные или долговременные изменения в гормональном балансе и в концентрации отдельных гормонов в организме женщины. Во многих аналитических эпидемиологических исследованиях было установлено, что роды и кормление грудью существенно уменьшают риск развития РМЖ. Пожизненный риск развития РМЖ уменьшается при нормальной и достаточно продолжительной лактации в репродуктивном анамнезе женщины. В то же время, нарушения кормления грудью и сопровождающие их неупорядоченные процессы инволюции и воспаления в тканях молочной железы могут через клеточные и межклеточные изменения метаболизма способствовать канцерогенезу в молочной железе [6,7].

Результаты недавних аналитических эпидемиологических исследований, проведенных в США показали наличие наиболее сильной связи отсутствия кормления грудью у рожавших женщин с высоким риском развития наиболее агрессивного эстроген-рецептор негативного РМЖ [8].

Особое значение имеют исследования случаев РМЖ, ассоциированного с беременностью (РМЖАБ), то есть диагностируемые на фоне существующей беременности, лактации и/или в течение года после завершения лактации, то есть периодов наиболее значительного изменения гормонального баланса и метаболических процессов в организме женщины. Проведенные исследования РМЖАБ показали двойственное влияние беременности на риск развития РМЖ, в частности установлено кратковременное увеличение риска РМЖ после беременности, при этом, более агрессивного подтипа опухоли, и долгосрочное, в последующие годы после беременности, снижение риска РМЖ [9]. Многофакторный статистический анализ определенных данных по 2,3 миллиона датских женщин, показал, что значимое снижение риска РМЖ ограничивалось беременностями продолжительностью 34 недели или дольше. В подгруппах женщин с более короткой продолжительностью беременности снижение заболеваемости РМЖ отсутствовало [10]. Остается неясным, как эти противоположные эффекты беременности связаны с молекулярными подтипами РМЖ. Объективная оценка связи беременности с риском развития РМЖ

осложняются корреляциями между риском РМЖ и возрастом при беременности, количеством родов в анамнезе и интервалами между беременностями. При этом растущая заболеваемость инвазивным РМЖ у женщин в возрасте до 50 лет требует дальнейшего исследования случаев РМЖАБ для выработки мер профилактики, своевременной диагностики и эффективных методов ведения и лечения в отношении РМЖАБ [9].

Собственные наблюдения случаев РМЖАБ

Проведен анализ всех медицинских записей в отношении 3 пациенток с РМЖАБ, диагностированным во время беременности или в течение года после родов, наблюдавшихся в Московском областном перинатальном центре (МОПЦ) за период 2015-2022 гг., два случая выявления РМЖ в период беременности и один случай после родов в период лактации.

Пациентка М., 34 года. Поступила в МОПЦ в январе 2022 г с диагнозом: Беременность 25 недель, головное предлежание. Опухоль правой молочной железы. Лимфостаз правой верхней конечности. Анемия тяжелой степени.

Со слов пациентки самостоятельно обнаружила у себя образование в правой молочной железе в первой половине 2021 года. За медицинской помощью не обращалась, занималась самолечением.

При обследовании в МОПЦ выявлена опухоль правой молочной железы и подмышечная лимфоаденопатия. Цитология материала, полученного при пункции опухоли, показало наличие клеток подозрительных в отношении рака. ИГХ: РЭ сильная > 10%, РП отрицательная < 10%, ki67-22%. МРТ органов малого таза: МР картина может соответствовать метастазам в правой бедренной кости и гребне правой подвздошной кости и, вероятно, патологического перелома S1 позвонка и возможным компрессионным переломом L4 позвонка. МРТ исследовании головного мозга – признаки очаговых изменений неясного генеза. Рентген грудной клетки и УЗИ брюшной полости не выявили других метастазов.

Пациентка родоразрешена путем операции кесарево сечение в сроке 26 недель беременности. Родился живой недоношенный мальчик весом 880 г. После родоразрешения пациентка переведена в онкологический стационар. Состояние пациентки улучшилось, болевой синдром купирован.

Заключительный диагноз основной: T₄N₀M₁, IV стадия, метастазы в кости и головной мозг. Осложнения: хронический болевой синдром, лимфостаз правой верхней конечности, вторичная анемия, интоксикационный синдром.

Спустя 3 недели пациентка выписана под наблюдение врача онколога по месту жительства. Спустя два месяца после выписки из онкологического стационара пациентка пришла самостоятельно на выписку из стационара своего ребенка (в связи с недоношенностью ребенок проходил длительное лечение с 11 января по 31 марта).

Пациентка Х., 26 лет. Поступила в консультативно-диагностическое отделение МОПЦ в 2015 г с

целью постановки на диспансерный учет по ведению беременности. Беременность первая. На сроке гестации 12 недель при осмотре врачом акушером-гинекологом выявлено уплотнение в левой молочной железе. После обследования (ультразвуковое исследование, рентген и магнитно-резонансная терапия) выставлен диагноз: рак левой молочной железы, T₃N₀M₀, стадия 2A. Диагноз подтвержден гистологическим исследованием материала, полученного при пункционной биопсии опухоли в молочной железе.

Консилиумом врачей принято решение о протонировании беременности.

Ведение беременности осуществлялось совместно врачом акушером-гинекологом и онкологом. Во время беременности пациентка получила 2 курса неoadъювантной химиотерапии (НХ) доксорубицином и циклофосфамидом.

В 35 недель гестации было принято решение о родоразрешении пациентки путем операции кесарево сечение. Родился живой недоношенный мальчик с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, весом 2490 г. После родоразрешения НХ у пациентки была возобновлена. Всего пациентка прошла 4 курса НХ с последующим 4 курсами доцетаксела (дозировка каждые 3 недели). После родоразрешения пациентке была проведена также правая мастэктомия и иссечение подмышечных лимфоузлов. Поскольку опухоль оказалась положительной на мутацию BRCA2, также была выполнена сальпингоофорэктомия, снижающая риск рака яичника. Адъювантная терапия включала лучевую терапию и тамоксифен.

На момент написания статьи, спустя 8 лет после проведения комбинированного лечения РМЖАБ, рецидивов заболевания не выявлено.

Ребенок развивается в соответствии с возрастом, имеет первую группу здоровья. Заканчивает первый класс.

Пациентка К. 37 лет. Обратилась к врачу акушеру-гинекологу, поскольку самостоятельно обнаружила у себя уплотнение в левой молочной железе во время грудного вскармливания, которое имело динамику к увеличению размеров (7 месяцев после вторых срочных самопроизвольных родов). Со слов пациентки, образование в молочной железе увеличилось в размерах в период лактации, что побудило пациентку обратиться к врачу. После обследования установлен диагноз: Рак левой молочной железы T₂N₀M₀. Стадия IIa.

После прекращения грудного вскармливания, было назначено два курса неадъювантной полихимиотерапии и таргетной терапии (Доцетаксел 75 мг/м² и Трастузумаб 8 мг/кг, Пертузумаб 840 мг).

После завершения второго курса неадъювантной полихимиотерапии пациентке выполнена простая мастэктомия левой молочной железы. После оперативного лечения пациентке проведено 6 курсов полихимиотерапии и два курса лучевой терапии.

На момент написания данной статьи, спустя три года после окончания лечения, пациентка вернулась к трудовой деятельности, работоспособность пациентки полностью восстановлена. Рецидива заболевания, а также отдаленных метастазов при прове-

дении контрольного обследования пациентке не выявлено. Ребенок развивается в соответствии с возрастом.

Обсуждение. Клинико-патологические особенности и прогноз при РМЖАБ

Повозрастные показатели заболеваемости и смертности от РМЖ показывают их закономерный рост с увеличением возраста. При этом максимальные показатели заболеваемости РМЖ характерны для постменопаузальных возрастных групп женщин, а в репродуктивном возрасте заболеваемость в несколько раз ниже [2]. В то же время, установлено, что определенные характеристики репродуктивного анамнеза, в частности, число родов, продолжительность кормления грудью, могут понижать или повышать риск возникновения РМЖ у женщин, как в репродуктивном, так и в постменопаузальном возрасте. При этом защитный эффект родов увеличивается у женщин, рожавших в более молодом возрасте (до 25 лет) и с увеличением количества родов в анамнезе. Предполагается, что защитный эффект родов в отношении РМЖ связан с уменьшением стволовых клеток в молочных железах рожавших женщин [3]. Ранняя первая доношенная беременность (до 25 лет) снижает пожизненный риск развития РМЖ, в то время как поздняя первая доношенная беременность (после 35 лет) может повышать риск РМЖ [4]. При этом спонтанное или индуцированное прерывание беременности по данным соответствующих исследований существенно не меняют риск развития РМЖ [5].

Особое внимание исследователей было уделено изучению связи между беременностью и развитием РМЖ. Было установлено, что заболеваемость РМЖ непосредственно среди беременных женщин составляет в разных группах населения от 14,5 до 39,9 случаев РМЖ на 100000 родов. При чем показатели заболеваемости увеличиваются с увеличением возраста беременных и рожавших женщин [11].

В клинической практике РМЖАБ встречается относительно редко, однако в последние годы число таких случаев возросло из-за увеличения среднего возраста родов и увеличения общей заболеваемости РМЖ [12].

В нескольких исследованиях было установлено, что РМЖАБ чаще диагностируется на более поздней стадии и треть всех случаев РМЖАБ являются тройным негативным подтипом РМЖ, который имеет худший прогноз и низкий показатель общей выживаемости [13,14].

В более детальном исследовании, проведенном на материале Шведского ракового регистра, была идентифицирована когорта женщин с диагнозом инвазивного РМЖ, выявленного у женщин в репродуктивном возрасте 15-44 лет: 1 661 нерожавших женщин с РМЖ, 778 женщин с РМЖАБ (97 во время беременности, 270 в течение первого и 411 в течение второго года после родов) и 3 598 в течение 2-10 лет после родов. По сравнению с нерожавшими женщинами с РМЖ, женщины с РМЖАБ, имели более позднюю стадию по системе

TNM и более высокие пропорции эстроген/прогестерон рецептор отрицательных случаев РМЖ, HER2 положительных и тройных отрицательных подтипов РМЖ. Наиболее эта закономерность была выражена для женщин, у которых РМЖ был диагностирован в период 0-12 месяцев после родов. По заключению авторов исследования, основанном на результатах многофакторного статистического анализа, более плохой прогноз, наблюдаемый у женщин с РМЖАБ, в значительной степени связан с неблагоприятными характеристиками опухоли и при постановке диагноза в течении года после родов. При этом прогноз РМЖАБ, выявленного в период беременности, не отличается от прогноза РМЖ, развившегося вне беременности и года после родов, в группах больных сопоставимых по возрасту и стадии заболевания [11]. По данным другого ретроспективного исследования клинико-патологических особенностей 142 случаев РМЖАБ доля эстроген-рецептор-отрицательного, прогестеро-рецептор-отрицательного и HER2-положительного составили в исследуемой когорте 45,7%, 45,7% и 30% соответственно. Пятилетняя общая выживаемость и выживаемость без рецидива РМЖ составили 76,8% и 63,5% соответственно [15].

Показательные результаты исследования методом случай-контроль, включавшее 41 случай РМЖАБ и 41 случай РМЖ, не связанного с беременностью, парный контроль обеспечивал сопоставимость по стадии опухоли, возрасту и году диагностики для каждого случая РМЖАБ и контрольного случая РМЖ. Сравнительный анализ показал, что гистологические характеристики опухолей были похожи в обеих группах, за исключением того, что эстроген/прогестерон рецептор отрицательные и тройные отрицательные опухоли были более частыми в группе РМЖАБ. Показатели общей выживаемости по обеим сравниваемым группам больных РМЖ существенно не различались [16]. Многофакторный анализ данных другого исследования методом случай-контроль с подбором к каждому случаю РМЖАБ максимально сопоставимых по основным характеристикам парных контрольных случаев РМЖ, не связанных с беременностью, также показал, что беременность сама по себе не ухудшает прогноз и не снижает выживаемость пациенток с РМЖ [17].

Одно из наиболее представительных исследований включало данные по 662 пациентам с РМЖАБ (средний возраст 34 года, медиана наблюдения 6,5 лет). Большинство пациентов с РМЖАБ имели относительно поздние стадии заболевания при постановке диагноза и более низкую 5-летнюю выживаемость по сравнению с 1392 пациенток с РМЖ неассоциированным с беременностью (75,4% против 83,2%, $p = 0,0001$). Пациенты с РМЖАБ, выявленном в первом триместре беременности, имели в среднем меньший размер и стадию опухоли и лучше показатели выживаемости по сравнению с пациентами, у которых опухоли были выявлены во втором и третьем триместре [18].

Меры профилактики РМЖАБ

Диспансерный контроль в женских консультациях и родильных домах, включающий выявление повышенного риска развития РМЖАБ. При сборе анамнеза и обследовании следует выяснять следующие характеристики: наличие в семейном анамнезе РМЖ; характер менструальной функции; акушерский анамнез; длительность и характер лактации; Наличие заболеваний матки и яичников; дисгормональные расстройства и эндокринные заболевания; прием гормональных препаратов.

В соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», регламентированным Приказом 1130, рекомендуется проведение акушером-гинекологом осмотра молочных желез, проведение УЗ-исследования и маммографии с целью выявления их патологии.

Для разработки эффективных мер профилактики РМЖАБ необходимы дальнейшие углубленные исследования причинно-следственных связей РМЖАБ с различными характеристиками развития беременности и лактации у женщин.

Диагностика РМЖАБ

Все диагностические мероприятия на фоне существующей беременности, лактации назначаются с учетом безопасности для плода.

На этапе постановки диагноза выполняется УЗ-исследование молочных желез. Маммография возможна с абдоминальной защитой плода.

МРТ – используется для диагностики метастазов и может быть использована после первого триместра беременности и во время грудного вскармливания.

Алгоритм ведения и лечение женщин с РМЖАБ

Совместное решение врачей, пациентки и ее семьи, в отношении сохранения или прерывания беременности.

При решении прервать беременность — лечение начинается немедленно в полном объеме после прерывания беременности.

При решении сохранения беременности — лечение, как правило, откладывается до родов с риском неблагоприятного прогноза.

В настоящее время могут применяться варианты комбинированного лечения РМЖ в несколько этапов, позволяющие проводить лечение беременных женщин с минимальным влиянием на плод:

1 этап — радикальная мастэктомия. Операция и анестезиологическое пособие во всех триместрах беременности безопасны для матери и для ребенка, не приводят к преждевременным родам, самопроизвольному аборту.

2 этап — химиотерапия и лучевая терапия, после родоразрешения.

План лечение РМЖАБ определяется на междисциплинарным консилиуме с учетом сроков беременности к моменту диагноза и стадии РМЖ. Пациенты должны участвовать в принятии терапевтических решений.

Заключение

Большинство исследований РМЖАБ установили более худший прогноз этой формы РМЖ, связанный, прежде всего, с более поздней диагностикой, что в свою очередь связано с трудностью ранней диагностики РМЖ из-за физиологических изменений молочной железы на фоне беременности и лактации и недостаточной осведомленности среди пациентов и настороженности врачей, что может приводить к более высоким показателям смертности.

Большинство соответствующих исследований показывают, что РМЖАБ является клинически гетерогенной группой пациентов, как по гистохимическим характеристикам опухоли, так и по прогнозу, и показателям эффективности лечения и выживаемости пациентов.

Клинически РМЖАБ характеризуется более худшим прогнозом, что связано с более поздней диагностикой большинства случаев РМЖАБ, что в свою очередь связано с трудностью ранней диагностики РМЖ на фоне беременности и лактации.

Обзор исследований в отношении РМЖАБ и также несколько собственных клинических наблюдений позволяет в заключение сформировать некоторые рекомендации по профилактике диагностике и лечению пациентов с РМЖАБ.

Необходимы дальнейшие исследования РМЖАБ с целью определения биологических механизмов действия беременности в разные ее сроки на молочную железу на клеточном и молекулярном уровне. Важно разграничить, связанные с беременностью изменения, какие снижают и какие повышают риск РМЖ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Даниличев В.Ф. Обоснование и эффективность применения протеолитических ферментов при патологии глаз (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1983. С. 24.
2. Oh J.O., Minasi P., Grabner G., Ohashi Y. Suppression of Secondary Herpes Simplex Uveitis by Cyclosporine // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985. V.26, No. 4. P. 494-500.
3. Brown C.A. Penicillin in Ophthalmology: The Bacteriological, Experimental, and Clinical Evidence of Its Value, Including a Personal Series of 125 Clinical Cases // *Br. J. Ophthalmol.* 1946. V.30, No. 3. P. 146-167.
4. Sorsby A., Ungar J. Intravitreal Injection of Penicillin; Study on the Levels of Concentration Reached and Therapeutic Efficacy // *Br. J. Ophthalmol.* 1948. V.32, No. 12. P. 857-864. DOI:10.1136/bjo.32.12.857.
5. Воронин Г.В., Будзинская М.В., Страховская М.Г., Халатян А.С. Резистентность к антибиотикам у пациентов на фоне многократных интравитреальных инъекций // *Вестник Офтальмологии.* 2019. № 3. С. 109-112.
6. Yin V.T., Weisbrod D.J., Eng K.T., et al. Antibiotic Resistance of Ocular Surface Flora with Repeated Use of a Topical Antibiotic after Intravitreal Injection // *JAMA Ophthalmol.* 2013. V.131, No. 4. P. 456-461. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.2379.
7. Miño De Kaspar H., Hoepfner A.S., Engelbert M., et al. Antibiotic Resistance Pattern and Visual Outcome in Experimentally-Induced Staphylococcus Epidermidis Endophthalmitis in a Rabbit Model // *Ophthalmology.* 2001. V.108, No. 3. P. 470-478. DOI:10.1016/s0161-6420(00)00545-5.
8. Benoist d'Azy C., Pereira B., Naughton G., Chiambaretta F., Dutheil F. Antibiotoprofylaxis in Prevention of Endophthalmitis in Intravitreal Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One.* 2016. V.11, No. 6. P. e0156431. DOI:10.1371/journal.pone.0156431.
9. Ferguson A.W., Scott J.A., McGavigan J., et al. Comparison of 5% Povidone-Iodine Solution Against 1% Povidone-Iodine Solution in Preoperative Cataract Surgery Antisepsis: a Prospective Randomised Double Blind Study // *Br. J. Ophthalmol.* 2003. V.87, No. 2. P. 163-167. DOI:10.1136/bjo.87.2.163.
10. Deramo V.A., Lai J.C., Fastenberg D.M., Udell I.J. Acute Endophthalmitis in Eyes Treated Prophylactically with Gatifloxacin and Moxifloxacin // *Am. J. Ophthalmol.* 2006. V.142, No. 5. P. 721-725. DOI:10.1016/j.ajo.2006.05.044.
11. Miller D., Flynn P.M., Scott I.U., Alfonso E.C., Flynn H.W. Jr. In Vitro Fluoroquinolone Resistance in Staphylococcal Endophthalmitis Isolates // *Arch. Ophthalmol.* 2006. V.124, No. 4. P. 479-483. DOI:10.1001/archophth.124.4.479.
12. Pożarowska D., Pożarowski P. The Era of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Drugs in Ophthalmology, VEGF and Anti-VEGF Therapy // *Cent. Eur. J. Immunol.* 2016. V.41, No. 3. P. 311-316. DOI:10.5114/ceji.2016.63132.
13. Good T.J., Kimura A.E., Mandava N., Kahook M.Y. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Injections of Anti-VEGF Agents // *Br. J. Ophthalmol.* 2011. V.95, No. 8. P. 1111-1114. DOI:10.1136/bjo.2010.180729.
14. Mansour A.M., Shahin M., Kofoed P.K., et al. Insight Into 144 Patients with Ocular Vascular Events During VEGF Antagonist Injections // *Clin. Ophthalmol.* 2012. No. 6. P. 343-363. DOI:10.2147/OPHT.S29075.
15. SooHoo J.R., Seibold L.K., Kahook M.Y. The Link between Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injections and Glaucoma // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014. V.25, No. 2. P. 127-133. DOI:10.1097/ICU.0000000000000036.
16. Dedania V.S., Bakri S.J. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Anti-Vegf Agents: What Is the Evidence? // *Retina.* 2015. V.35, No. 5. P. 841-858. DOI:10.1097/IAE.0000000000000520.
17. Neely D.C., Bray K.J., Huisingh C.E., Clark M.E., McGwin G.Jr., Owsley C. Prevalence of Undiagnosed Age-Related Macular Degeneration in Primary Eye Care // *JAMA Ophthalmol.* 2017. V.135, No. 6. P. 570-575. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2017.0830.
18. Brown D.M., Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study // *Ophthalmology.* 2011. V.118, No. 8. P. 1594-1602. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.02.022.
19. Ciulla T.A., Huang F., Westby K., Williams D.F., Zaveri S., Patel S.C. Real-World Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the United States // *Ophthalmol Retina.* 2018. V.2, No. 7. P. 645-653. DOI:10.1016/j.oret.2018.01.006.
20. Aref A.A. Management of Immediate and Sustained Intraocular Pressure Rise Associated with Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injection Therapy // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2012. V.23, No. 2. P. 105-110. DOI:10.1097/ICU.0b013e32834ff41d.
21. Kiddee W., Montriwet M. Intraocular Pressure Changes in Non-Glaucomatous Patients Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents // *PLoS One.* 2015. V.10, No. 9. P. e0137833. DOI:10.1371/journal.pone.0137833.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 28.02.2023. **Принята к публикации:** 22.03.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 28.02.2023. **Accepted for publication:** 22.03.2023

И.В. Грибкова¹, А.А. Завьялов²

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»

²ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Ирина Владимировна Грибкова: igribkova@yandex.ru

Резюме

Венозная тромбоземболия является частым осложнением у пожилых пациентов, особенно при наличии онкологического заболевания. Применяемые в настоящее время для тромбопрофилактики антагонисты витамина К и низкомолекулярные гепарины эффективны, но имеют ряд недостатков, что приводит к редкому назначению антикоагулянтной терапии пациентам пожилого возраста. Современные исследования показали, что прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) также могут быть эффективны и безопасны у этой категории больных, а удобство их применения повышает приверженность пациентов к лечению. Однако пожилые пациенты имеют ряд особенностей, которые необходимо учитывать при назначении антикоагулянтной терапии. Так, при наличии почечной недостаточности или нарушения функции печени необходимо рассмотреть возможность корректировки назначаемой дозы. А в связи с распространенной в старческом возрасте полипрагмазией и связанными с ней межлекарственными взаимодействиями необходимо внимательно рассмотреть все принимаемые пациентом препараты на предмет их совместимости и в случае необходимости произвести замены. В настоящем обзоре приведены данные об эффективности и безопасности ПОАК у пожилых пациентов, а также представлены и систематизированы различные клинические ситуации, когда требуется коррекция терапии или тщательное наблюдение.

Ключевые слова: венозная тромбоземболия, прямые пероральные антикоагулянты, тромбоз, риск кровотечения, тромбопрофилактика, злокачественные новообразования, пожилой возраст

Для цитирования: Грибкова И.В., Завьялов А.А. Применение прямых пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 28–33. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-28-33

I.V. Gribkova¹, A.A. Zavialov²

Use of Direct Oral Anticoagulants in Elderly Patients with Cancer

¹State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department», Russia

²A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Irina Vladimirovna Gribkova: igribkova@yandex.ru

Abstract

Venous thromboembolism is a common complication in elderly patients, especially in the presence of cancer. Currently used for thromboprophylaxis, vitamin K antagonists and low molecular weight heparins are effective, but have a number of disadvantages, which leads to a rare prescription of anticoagulant therapy in elderly patients. Modern studies have shown that direct oral anticoagulants (DOACs) can also be effective and safe in this category of patients, and the convenience of their use increases patient adherence to treatment. However, elderly patients have a number of features that must be considered when prescribing anticoagulant therapy. So, in the presence of renal failure or impaired liver function, it is necessary to consider the possibility of adjusting the prescribed dose. And in connection with the polypharmacy common in old age and the drug interactions associated with it, it is necessary to carefully consider all the drugs taken by the patient for their compatibility and, if necessary, make replacements. This review presents data on the efficacy and safety of DOACs in elderly patients, as well as presents and systematizes various clinical situations when therapy correction or careful monitoring is required.

Keywords: venous thromboembolism, direct oral anticoagulants, thrombosis; bleeding risk, thromboprophylaxis, cancer, elderly age

For citation: Gribkova IV., Zavialov AA. Use of Direct Oral Anticoagulants in Elderly Patients with Cancer A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:28-33. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-28-33

Введение

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) – заболевание, вызванное образованием кровяного сгустка в венах, ведущее к нарушению ее проходимости с возможным перемещением тромба в систему легочных артерий. Проявлениями ВТЭ являются тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболия ле-

гочной артерии (ТЭЛА). Возникновению ВТЭ способствует множество факторов, которые связаны как с самим пациентом (например, возраст, пол, раса/этническая принадлежность, телосложение и т.д.), так и с наличием различных состояний, заболеваний или вмешательств (например, операция, травма, иммобилизация, беременность и

послеродовой период, катетеризация сосудов, острая инфекция и др.) [1]. Пожилой возраст и наличие онкологического заболевания являются одними из наиболее значимых факторов риска ВТЭ: каждый из них увеличивает риск её развития в 4–7 раз [2, 3]. Кроме того, уровень летальности от ВТЭ выше у пожилых людей, особенно у больных со злокачественными новообразованиями, которые наиболее распространены в старшем возрасте [4]. Антикоагулянты являются терапией первого выбора для начального лечения ВТЭ, а также для предотвращения её рецидива.

До недавнего времени антагонисты витамина К (АВК) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) были единственными препаратами, доступными для длительной антикоагулянтной терапии. Однако АВК имеют важные недостатки, в том числе узкий терапевтический диапазон и необходимость регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО) с последующей коррекцией дозы. Кроме того, достаточно часто возможны взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными взаимодействиями, потенциально способствующие более высокой частоте побочных эффектов. Низкомолекулярные гепарины – это препараты, вводимые инъекционно, что является обременительным при длительной терапии. Данные вопросы становятся особенно значимыми при использовании препаратов у пожилых пациентов: возникают дополнительные сложности, связанные с наличием сопутствующих заболеваний и, соответственно, полифармакотерапией, а трудности в мониторинге терапии и инъекционный метод введения вызывают проблемы с соблюдением режима лечения. Это приводит к тому, что антикоагулянтная терапия недостаточно используется у пациентов пожилого возраста. Тем не менее, данные из реальной жизни [5] говорят о том, что риск развития ВТЭ у пожилых больных превышает риск больших кровотечений, что говорит о необходимости назначения антикоагулянтной терапии этой популяции пациентов.

Появление прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) резко изменило терапию ВТЭ. Эти препараты стали привлекательной альтернативой варфарину и НМГ, учитывая отсутствие необходимости в регулярном мониторинге и существенно меньшую вероятность взаимодействия с веществами, содержащимися в пище, и лекарственными препаратами при пероральном пути введения. Недавние исследования показали эффективность и безопасность применения ПОАК для профилактики тромбоэмболического риска и лечения ВТЭ, в том числе и у онкологических пациентов [6–9]. Однако их эффективность и безопасность у онкологических больных пожилого возраста до конца не выяснены. Нельзя забывать о повышенном риске кровотечений в этой популяции. Поэтому при назначении антикоагулянтной терапии данным пациентам необходимо учитывать все возможные факторы риска, как тромбоза, так и кровотечения.

Эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов

Эффективность и безопасность ПОАК (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и дабигатран) по сравнению с АВК у пожилых пациентов с ВТЭ сравнивали в нескольких систематических обзорах и метаанализах, включавших как рандомизированные контролируемые, так и наблюдательные исследования пациентов в возрасте 75 лет и старше [10–13]. Авторы данных работ сходятся во мнении, что ПОАК имеют схожую или более высокую эффективность по сравнению с АВК. Однако результаты исследования безопасности терапии ПОАК расходятся. Sardar P. и соавторы показали, что использование ривароксабана, апиксабана и дабигатрана приводит к схожему риску больших или клинически значимых кровотечений, как и применение традиционной терапии (например, АВК, низкомолекулярных гепаринов, аспирина) [10]. Sharma M. и соавторы в своём исследовании пришли к выводу, что применение дабигатрана в дозе 150 мг ассоциировалось с более высокой вероятностью больших кровотечений

Таблица 1

Схемы применения ПОАК для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (согласно инструкциям по применению препаратов) DOAC regimens for the treatment of deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), as well as the prevention of recurrence of DVT and PE (according to the instructions for the use of the drugs)

Препарат	Схема применения
Ривароксабан	Рекомендованная начальная доза при лечении острых ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или тромбоза легочной артерии рекомендованная доза препарата составляет 10 мг один раз в день или 20 мг один раз в день, в зависимости от индивидуального соотношения риска рецидива ТГВ или ТЭЛА и риска кровотечения.
Апиксабан	Лечение ТГВ, ТЭЛА: по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем — 5 мг 2 раза в сутки. Профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА: по 2,5 мг 2 раза в сутки после, как минимум, 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг два раза в сутки или другим антикоагулянтом
Дабигатран	Суточная доза 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в сутки) после парентерального лечения антикоагулянтом, проводящегося в течение как минимум 5 дней. В некоторых клинических ситуациях может быть рассмотрено использование сниженной дозы — 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки)

по сравнению с АВК, хотя различия были статистически недостоверны. Применение аписабана и эдоксабана было связано с более низким риском кровотечения, тогда как геморрагический риск при использовании ривароксабана был аналогичен АВК [11]. А в других исследованиях [6, 12, 13, 14] авторы сообщили, что применение ПОАК связано со сниженным риском больших кровотечений по сравнению с АВК. Возможные объяснения различий в рисках больших кровотечений остаются спорными, включая различия в характеристиках пациентов, самом применяемом антикоагулянте или других факторах.

Эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями

В приведённых выше работах описаны исследования пациентов пожилого возраста, однако в них не были рассмотрены отдельно большие с онкологическими заболеваниями. Наличие же опухоли может внести свои коррективы в сделанные выводы, ибо доказано, что пациенты со злокачественными новообразованиями более склонны к развитию и рецидиву ВТЭ, и также имеют повышенный риск серьёзных кровотечений по сравнению с больными без онкологиче-

ской патологии [15]. Sato D. и соавторы исследовали эффективность и безопасность применения прямых пероральных ингибиторов фактора Ха у онкологических больных пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами и пациентами без онкологических заболеваний. Результаты показали, что не было зарегистрировано никаких существенных различий в частоте рецидивов ВТЭ и клинически значимых кровотечений между сравниваемыми группами [16]. Таким образом, эффективность и безопасность ингибиторов Ха при лечении ВТЭ были сопоставимы у пациентов с онкологическими и неонкологическими заболеваниями, а также у пожилых и не пожилых пациентов. Это говорит о том, что ингибиторы Ха могут быть препаратами выбора для лечения ВТЭ независимо от возраста и сопутствующего онкологического заболевания.

Особенности назначения пероральных антикоагулянтов прямого действия в некоторых клинических ситуациях

Несмотря на то, что клинические исследования демонстрируют эффективность и безопасность применения ПОАК у пожилых пациентов в целом, специфика данных больных требует пристального внимания к каждому конкретному пациенту при назначении антикоагулянтной тера-

Таблица 2

Рекомендации по назначению ПОАК при наличии сопутствующих заболеваний (согласно инструкциям по применению препаратов) Recommendations for prescribing DOACs in the presence of concomitant diseases (according to the instructions for the use of the drugs)

Не рекомендуется	Коррекция дозы	С осторожностью	Противопоказания
Ривароксабан			
<ul style="list-style-type: none"> - для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавно транскатетерную замену аортального клапана. - у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован устойчивый тройной позитивный антифосфолипидный синдром (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I) 	<ul style="list-style-type: none"> - Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется. - Пациентам с заболеваниями печени, протекающими без коагулопатии, коррекция дозы не требуется. - Коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции почек легкой (С1 креатинина 50–80 мл/мин) или средней (С1 креатинина 30–49 мл/мин) степени тяжести. - Коррекция дозы в зависимости от массы тела не требуется. 	<ul style="list-style-type: none"> - у пациентов с С1 креатинина 15–29 мл/мин. - у пациентов с повышенным риском развития кровотечений, при: врожденных или приобретенных нарушениях свертывания; неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии; активной желудочно-кишечной патологии с язвообразованием; недавно перенесенной острой язве в ЖКТ; сосудистой ретинопатии; недавнем внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии; интракраниальных или интрацеребральных сосудистых аномалиях; недавно проведенной хирургической операции на головном, спинном мозге или офтальмологической операции; бронхоэктазах или эпизодах легочного кровотечения в анамнезе. 	<ul style="list-style-type: none"> - повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; - клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); - заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску развития кровотечения, в т.ч. цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью - тяжелая степень нарушения функции почек (С1 креатинина <15 мл/мин); - лечение острого коронарного синдрома (ОКС) при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА); - Пациентам с геморрагическим или лакунарным инсультом, а также пациентам с ишемическим нелакунарным инсультом противопоказано лечение препаратом 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. - наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция) (в состав препарата входит лактоза).

Не рекомендуется	Коррекция дозы	С осторожностью	Противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> - у пациентов с искусственными клапанами сердца с фибрилляцией предсердий и без нее - у пациентов с тяжелым нарушением функции печени - у пациентов с диагностированным АФС и тромбозами в анамнезе, особенно при наличии всех трех положительных тестов (на выявление волчаночного антикоагулянта, антител против кардиолипина и антител против бета-2-гликопротеина I). 	<ul style="list-style-type: none"> - Коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты с фибрилляцией предсердий). С возрастом риск кровотечения может повышаться. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг (таблетка 2,5 мг) два раза в сутки: при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик — возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). - Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с нарушением функции почек, пациентов с тяжелым нарушением функции почек (С1 креатинина 15–29 мл/мин) и пациентов с уровнем сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг доза аписабана должна быть снижена до 2,5 мг 2 раза в сутки - Коррекция дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется. При малой массе тела (<60 кг) риск развития кровотечения может повышаться. 	<p style="text-align: center;">Аписабан</p> <ul style="list-style-type: none"> - у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с С1 креатинина 15–29 мл/мин) - у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью), при этом коррекция дозы не требуется. - у пациентов, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов АЛТ/АСТ в 2 раза выше ВГН или общего билирубина в полтора и более раз выше ВГН 	<ul style="list-style-type: none"> - повышенная чувствительность к аписабану или любому другому компоненту препарата; - активное клинически значимое кровотечение; - заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; - заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни ЖКТ; наличие злокачественного новообразования с высоким риском развития кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов; - нарушение функции почек с С1 креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; - врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
Дабигатрана этексилат			
	<ul style="list-style-type: none"> - Пациенты 75–80 лет, пациенты с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), пациенты с эзофагитом, гастритом или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, другие пациенты с повышенным риском кровотечения - Суточная доза 300 мг или 220 мг должна выбираться на основе индивидуальной оценки риска тромбоземболии и риска кровотечения 	<ul style="list-style-type: none"> - у пациентов с массой тела <50 или >110 кг - у пациентов с повышенным риском кровотечения 	<ul style="list-style-type: none"> - известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; - тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин); - активное клинически значимое кровотечение; - поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; - наличие состояний, при которых повышен риск развития больших кровотечений, в том числе имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутриспинальные или внутримозговые сосудистые аномалии; - нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; - наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии.

Таблица 3

Рекомендации по назначению ПОАК при наличии одновременного применения некоторых других лекарственных препаратов (согласно инструкциям по применению препаратов)
Recommendations for prescribing DOACs in the presence of simultaneous use of some other drugs (according to the instructions for the use of the drugs)

Сопутствующий препарат	Комментарии
Ингибиторы P-гликопротеина: кетоконазол для системного применения, циклоsporин, итраконазол, тацролимус и дронедазон; верапамил, амиодарон, хинидин, кларитромицин, тикагрелор, позаконазол	Противопоказано одновременное назначение дабигатрана этексилата и мощных ингибиторов P-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоsporина, итраконазола, тацролимуса и дронедазона. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ривароксабана с дронедазоном. Следует соблюдать осторожность в случае одновременного применения дабигатрана этексилата со слабыми или умеренными ингибиторами P-гликопротеина: верапамилем, амиодароном, хинидином, кларитромицином, тикагрелором, позаконазолом. У пациентов старше 80 лет, при одновременном применении дабигатрана этексилата со слабыми или умеренными ингибиторами P-гликопротеина требуется снижение суточной дозы до 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки).
Азоловые противогрибковые препараты (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир)	Не рекомендуется использовать совместное применение, т.к. это может привести к повышенному риску развития кровотечений. Однако азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.
Мощные индукторы CYP3A4 (в т.ч. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или зверобой продырявленный)	Совместное применение не рекомендуется, т.к. при этом эффективность ПОАК может быть снижена.
Другие антикоагулянты (в т.ч. нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины (в т.ч. эноксапарин, далтепарин), производные гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральные антикоагулянты (в т.ч. варфарин, другие ПОАК)	В связи с повышенным риском кровотечения совместное применение противопоказано, кроме случаев перехода с или на ПОАК или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера.
НПВП и антиагрегантные средства (включая ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел)	Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении из-за повышенного риска развития кровотечения.
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС и СИОЗСН)	Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении из-за повышенного риска развития кровотечения.

Таблица 4

Методы мониторинга системы гемостаза в случае необходимости (согласно инструкциям применению препаратов, [17, 18])
Methods of monitoring the hemostasis system, if necessary (according to the instructions for the use of drugs, [17, 18])

Препарат	Методы мониторинга
Ривароксабан, апиксабан	Количественный анализ анти-Ха-факторной активности, интегральные тесты гемостаза (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика)
Дабигатрана этексилат	Разведенное тромбиновое время (рТВ), экариновое время свертывания (ЭВС), и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), интегральные тесты гемостаза (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика)

пии. Стандартные схемы применения ПОАК для лечения ТГВ, ТЭЛА, а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, приведены в таблице 1. Однако необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний (см. табл.2), а также одновременного приема некоторых лекарственных препаратов (табл.3). В отдельных случаях следует проводить коррекцию дозы препарата или назначать антикоагулянтную терапию под регулярным контролем системы гемостаза (табл.4).

Заключение

Пожилым пациентам при наличии онкологического заболевания часто требуется антикоагулянтная терапия для предотвращения тромбоэмболических осложнений. Однако наличие у этих пациентов особенностей, связанных с пожилым возрастом, может создавать проблемы выбора дозы и типа антикоагулянтов. Прямые пероральные антикоагулянты эффективны и безопасны у пожилых пациентов в целом, а также удобны в

применении, поскольку имеют небольшой потенциал межлекарственных взаимодействий и обладают предсказуемой фармакокинетикой, что устраняет необходимость в рутинном мониторинге свертывающей системы крови и регуляр-

ной коррекции дозы. Однако необходимо учитывать индивидуальные особенности конкретных пациентов, чтобы избежать нежелательных последствий терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Crous-Bou M., Harrington L.B., Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin. Thromb. Hemost.* 2016;42;8:808-820. doi:10.1055/s-0036-1592333.
2. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA.* 2005;293;6:715-722. doi:10.1001/jama.293.6.715.
3. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S., et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with Acute Medical Illness: Analysis of the MEDENOX Study. *Arch. Intern. Med.* 2004;164;9:963-968. doi:10.1001/archinte.164.9.963.
4. Bauersachs R.M., Herold J. Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail. *Hamostaseologie.* 2020;40;1:74-83. doi:10.1055/s-0040-1701476.
5. López-Jiménez L., Montero M., González-Fajardo J.A., et al; RIETE Investigators. Venous Thromboembolism in Very Elderly Patients: Findings from a Prospective Registry (RIETE). *Haematologica.* 2006;91;08:1046-1051.
6. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R., Berkowitz S.D., et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010;363;26:2499-2510. doi:10.1056/NEJMoa1007903.
7. Hokusai-VTE Investigators, Büller H.R., Décousus H., et al. Edoxaban Versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013;369;15:1406-1415. doi:10.1056/NEJMoa1306638.
8. Verso M., Muñoz A., Bauersachs R., et al. Effects of Concomitant Administration of Anticancer Agents and Apixaban or Dalteparin on Recurrence and Bleeding in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Eur. J. Cancer.* 2021;148:371-381. doi:10.1016/j.ejca.2021.02.026.
9. Raskob G.E., Büller H.R., Segers A. Edoxaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2018;379;1:95-96. doi:10.1056/NEJMc1806646.
10. Sardar P., Chatterjee S., Chaudhari S., Lip G.Y. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014;62;5:857-864. doi:10.1111/jgs.12799.
11. Sharma M., Cornelius V.R., Patel J.P., Davies J.G., Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2015;132;3:194-204. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267.
12. Sadlon A.H., Tsakiris D.A. Direct Oral Anticoagulants in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis of Evidence, Current and Future Directions. *Swiss. Med. Wkly.* 2016;146:w14356. doi:10.4414/sm.w.2016.14356.
13. Bai Y., Guo S.D., Deng H., et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients with Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Age Ageing.* 2018;47;1:9-17. doi:10.1093/ageing/afx103.
14. Patti G., Peceni L., Lucerna M., et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am. J. Med.* 2019;132;6:749-757.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2018.12.036.
15. Prandoni P., Lensing A.W., Piccoli A., et al. Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding Complications During Anticoagulant Treatment in Patients with Cancer and Venous Thrombosis. *Blood.* 2002;100;10:3484-3488. doi:10.1182/blood-2002-01-0108.
16. Sato D., Ikeda S., Koga S., et al. Effectiveness and Safety of Oral Direct Factor Xa Inhibitors for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer and/or Older Age. *Heart. Vessels.* 2019;34;4:678-687. doi:10.1007/s00380-018-1283-5.
17. Gribkova I.V., Lipets E.N., Rekhina I.G., Bernakevich A.I., Ayushev D.B., Ovsepyan R.A., Ataulakhonov F.I., Sinauridze E.I. The Modification of the Thrombin Generation Test for the Clinical Assessment of Dabigatran Etxilate Efficiency. *Scientific Reports.* 2016;6:29242. doi:10.1038/srep29242.
18. Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза. Часть I. Патогизиология гиперкоагуляции и тромбоза // Онкогематология. 2015. Т.10, № 3. С. 73-77. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-10-25/. [Lipets E.N., Ataulakhonov F.I., Panteleyev M.A. Integrated Laboratory Coagulation Tests in hypercoagulation Diagnosis and Thrombosis Risk Assessment. Part I. The Pathophysiology of Thrombosis and Hypercoagulation. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2015;10;3:73-77 (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Концепция и дизайн: И.В. Грибкова.

Подготовка рукописи: И.В. Грибкова

Окончательное одобрение рукописи: А.А. Завьялов

Поступила: 28.03.2023. Принята к публикации: 22.04.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Concept and design: I.V. Gribkova.

Manuscript preparation: I.V. Gribkova

Final approval of the manuscript: A.A. Zavyalov

Article received: 28.03.2023. Accepted for publication: 22.04.2023

М.Б. Мунгиева, Э.Э. Норжилова, Е.А. Дубова, К.А. Павлов

**ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА ПЕЧЕНИ:
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

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

Контактное лицо: Мунгиева Майя Батырбековна: mungieva.maiya@yandex.ru

Резюме

Фиброламеллярная карцинома печени – редкий и плохо изученный вариант гепатоцеллюлярной карциномы с особыми морфологическими и молекулярно-биологическими характеристиками. В статье приведены данные литературы и описано собственное наблюдение фиброламеллярной карциномы у пациента 29 лет. Показаны трудности предоперационной диагностики образования, представлены критерии гистологической и иммуногистохимической диагностики и дифференциальной диагностики данной опухоли с другими образованиями печени.

Ключевые слова: фиброламеллярная карцинома, печеночноклеточная карцинома, печень

Для цитирования: Мунгиева М.Б., Норжилова Э.Э., Дубова Е.А., Павлов К.А. Фиброламеллярная карцинома печени: клиническое наблюдение и обзор литературы // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 34–37. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-34-37

M. B. Mungieva, E. E. Norzhilova, E.A. Dubova, K.A. Pavlov

Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Case Report and Literature Review

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Mungieva Maiya Batirbekovna: mungieva.maiya@yandex.ru

Abstract

Fibrolamellar carcinoma of liver – rare and poorly understood variant of hepatocellular carcinoma with unique morphology and molecular biology. Here we present a literature review and a case report of fibrolamellar carcinoma in a 29 y.o. male. Problems of a preoperative diagnosis are shown and morphological criteria are given together with differentials.

Keywords: fibrolamellar carcinoma, hepatocellular carcinoma, liver

For citation: Mungieva MB, Norzhilova EE, Dubova EA, Pavlov KA. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Case Report and Literature Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:34-37. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-34-37

Фиброламеллярная карцинома (ФЛК) печени – редкий и плохо изученный вариант гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), который составляет около 1-16% от общего числа всех гепатоцеллюлярных карцином [1, 2, 3, 4]. Несмотря на то, что ВОЗ определяет фиброламеллярную карциному печени как подтип ГЦК, некоторые исследователи предполагают, что ФЛК является отдельной нозологической единицей с уникальными клиническими, морфологическими и молекулярными особенностями [1, 5, 6]. Впервые ФЛК описал в 1956 году Н.А. Edmondson, определив её как «взрослый» тип рака печени у 14-летней девочки, у которой не имелось сопутствующего фонового заболевания печени. Опухоль получила свое название из-за типичной гистологической картины, для которой характерны разрастания коллагеновых волокон в виде параллельных пластинчатых полос, окружающих злокачественные клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой и крупными полиморфными ядрами [1, 7].

ФЛК встречается преимущественно у детей и молодых людей европеоидной расы в возрасте от 10 до 35 лет (средний возраст – 23,8 лет вне зависимости от пола) [2, 4, 8]. Этиология заболевания неизвестна. В отличие от «классической» ГЦК, ФЛК возникает у больных без фоновых заболеваний печени (цирроз, вирусные гепатиты и т.д.) и не сопровождается повышением уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови [1, 2, 9]. ДНК вируса гепатита В при ФЛК является случайной находкой, а данные о роли этого вируса в этиологии этого заболевания отсутствуют [10]. Также нет четкой связи ФЛК с приемом оральных контрацептивов [1].

Опухоль характеризуется медленным прогрессированием. Клинические симптомы обычно неспецифичны и могут включать тошноту, ощущение дискомфорта в животе, потерю веса, усталость и ночную потливость [2, 11]. Иногда ФЛК может сочетаться с очаговой узловой гиперплазией печени [1].



Рис. 1. Макроскопический вид фиброламеллярной карциномы печени

Fig. 1. Fibrolamellar carcinoma

Основным методом диагностики опухоли является компьютерная томография, в том числе с контрастным усилением. При КТ-исследовании опухоль представляет собой гетерогенное четко очерченное образование больших размеров с центральным звездчатым рубцом и дольчатым контуром [8, 11, 12]. В большинстве случаев наблюдается участки обызвествления рубца [9].

В отличие от ГЦК фиброламеллярная карцинома чаще метастазирует в регионарные лимфатические узлы, при этом чаще всего метастазы обнаруживаются в лимфатических узлах ворот печени и гепатодуоденальной связки [1, 2, 10]. Отдаленные метастазы чаще обнаруживаются в легких [12].

Приводим собственное наблюдение.

Мужчина, 29 лет, был госпитализирован в 1-е хирургическое отделение ФГБУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна для планового оперативного лечения в связи с выявлением при КТ-исследовании очагового образования в левой доле печени, а также увеличения забрюшинных лимфатических узлов. В анамнезе у пациента рак левого яичка pT2cN3M0 S1 ПС, (гистологическая картина «смешанной» опухоли с участками эмбрионального рака и опухоли желточ-

ного мешка), орхофуникулоэктомия слева, 8 курсов ПХТ по схеме ЕР. Было заподозрено метастатическое поражение печени. На момент поступления пациент не предъявлял активных жалоб. Данные физикального осмотра и результаты лабораторных исследований были в пределах нормы. Сопутствующих и фоновых заболеваний у пациента не имелось. При проведении рентгенографии грудной клетки в передней прямой и левой боковой проекциях, а также в проекции 5 межреберья справа по среднеключичной линии выявлена среднеинтенсивная очаговоподобная тень до 0,5 см, также подозрительная в отношении метастатического поражения. По данным КТ-исследования органов брюшной полости, выполненного в ФГБУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, было подтверждено наличие образования в S2 печени размерами 83x62 мм, имеющего неравномерную структуру, неоднородно накапливающего контраст с наличием участков пониженной плотности в центральных отделах; выявлено увеличение парааортальных внутрибрюшных лимфатических узлов.

Пациенту была проведена анатомическая резекция S2-S3 левой доли печени, забрюшинная лимфаденэктомия и удаление межаortoкавальных лимфатических узлов.

На патоморфологическое исследование был прислан фрагмент печени размерами 9,5x9x3,5 см, частично рассеченный; при проведении серийных поперечных срезов было выявлено многоузловое образование максимальным размером 7,5 см, желто-коричневого цвета, со звездчатым очагом фиброза (рис. 1).

При гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, определяется ткань печени с ростом многоузловой опухоли, представленной трабекулами, пластами и тяжами из крупных атипичных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой с четкими клеточными мембранами, полиморфными ядрами с хорошо различимыми ядрышками. Отмечаются крупные участки коллагеновых волокон среди опухолевой ткани (рис. 2). Признаков сосудистой инвазии не вы-

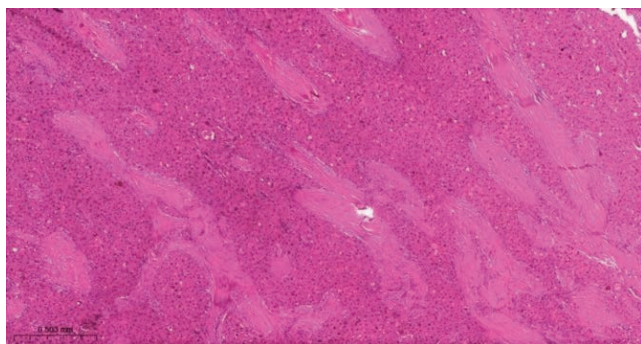


Рис. 2 а

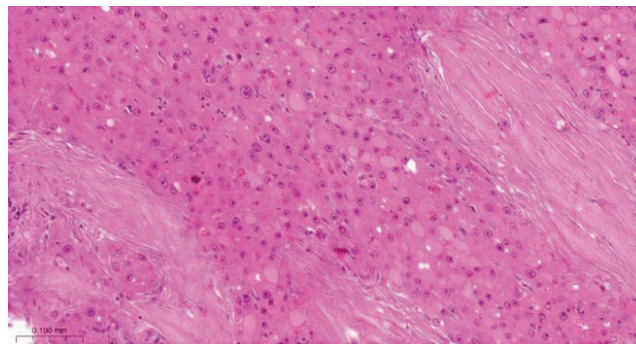


Рис. 2 б

Рис. 2. Морфологическая картина фиброламеллярной карциномы печени: а – трабекулы, пласты и тяжи опухолевых клеток, разделенных пучками толстых коллагеновых волокон, х50; б – крупные опухолевые клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой, полиморфными ядрами, х200. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Fibrolamellar carcinoma: a - trabecula, sheets and cords of tumor cells in a background of dense collagen bundles, x50, b – large tumor cells with abundant eosinophilic cytoplasm and polymorphous nucleoli, x200; H&E

явлено. В крае резекции печени опухолевого роста нет. Ткань печени вне опухоли без патологических изменений. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли определяется экспрессия СК7, СК8/18, HepPar-1, CD68 (рис. 3). Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 – 50%. Метастазов в исследованных 13 регионарных лимфатических узлах обнаружено не было.

На основании макро- и микроскопической картины, а также данных иммуногистохимического исследования была диагностирована фиброламельлярная карцинома печени максимальным размером 7,5 см, без признаков сосудистой инвазии, без вовлечения хирургического края резекции, без метастазов в 13 регионарных лимфатических узлах (pT1b pN0 R0).

В послеоперационном периоде состояние пациента оставалось удовлетворительным, через 8 суток после операции он был выписан под наблюдение специалистов по месту жительства.

Согласно данным литературы, в большинстве наблюдений ФЛК макроскопически имеет вид желто-коричневого, четко очерченного одиночного образования с участками некроза, лежащего среди нормальной паренхимы печени. Размер опухоли варьирует от 1 до 30 см и в среднем составляет 10 см [1, 2, 8, 12]. Центральный звездчатый рубец, образовавшийся в результате слияния пластинчатых «полос» фиброза, а также выраженная волокнистость структуры выявляются в 75 % опухолей [8, 13].

При микроскопическом исследовании опухоль представлена полигональными опухолевыми клет-

ками с обильной эозинофильной цитоплазмой, с крупными везикулярными ядрами и заметными ядрышками. Эти клетки сгруппированы в тяжи и окружены пучками коллагеновых волокон. В метастазах опухоли коллагеновые волокна могут быть расположены бессистемно, в виде так называемых «спутанных волокон». Могут обнаруживаться внутрицитоплазматические тельца и отложения меди. В окружающей ткани печени отсутствуют цирротические изменения, но часто определяется воспалительная инфильтрация мононуклеарами и лимфоцитами, имеющая неспецифический характер [1, 2, 13].

Иммуногистохимически опухоль характеризуется положительной мембранной экспрессией низкомолекулярных цитокератинов, таких как СК7, СК8/18 (CAM 5.2), СК19; положительным цитоплазматической экспрессией HepPar1, glypican-3, а также высоким индексом пролиферативной активности Ki-67; положительной экспрессией pCEA, ЕМА [14]. Патогномоничной является экспрессия опухолевыми клетками CD68 [10]. Дифференциальная диагностика ФЛК проводится с такими доброкачественными поражениями печени, как гепатоцеллюлярная аденома и очаговая узловая гиперплазия, а также с другими вариантами ГЦК. При этом в дифференциальной диагностике важную роль играет иммуногистохимическое исследование. Так, сочетание экспрессии СК7, СК19, CD68 и ЕМА не характерно для других подтипов ГЦК, при этом в ФЛК отсутствует экспрессия АФР, типичная для «классической» ГЦК [1, 2, 14].

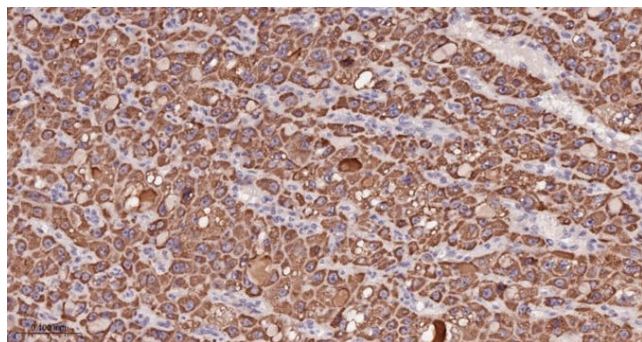


Рис. 3 а

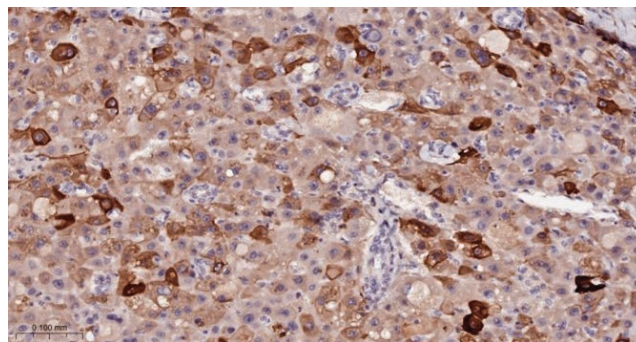


Рис. 3 в

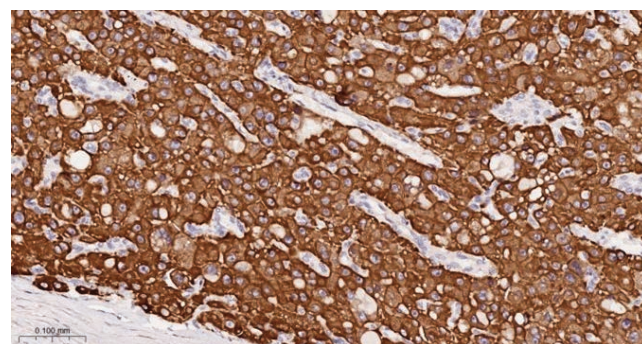


Рис. 3 б

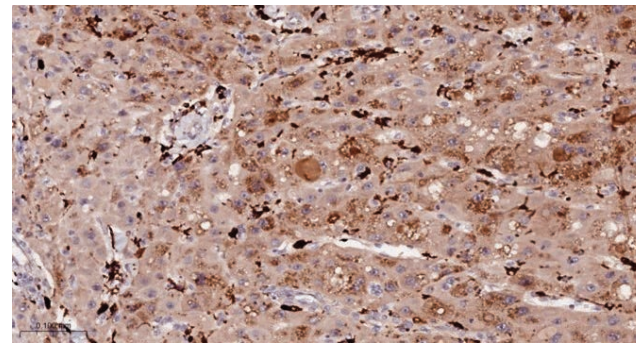


Рис. 3 г

Рис. 3. Иммуногистохимическая характеристика фиброламельлярной карциномы печени: а – экспрессия HepPar-1, б – СК8/18, в – СК7, г – CD68 в цитоплазме клеток опухоли, x200. Иммуногистохимический метод.

Fig. 3. Immunofenotype of fibrolamellar carcinoma: а – HepPar1 positivity, б – СК8/18, в – СК7, г – CD68 expression in tumor cells, x200

В настоящее время имеются данные о том, что ФЛК и ГЦК имеют разные молекулярно-генетические механизмы развития. В большинстве наблюдений ФЛК ведущим генетическим дефектом является слияние генов DNAJB1 и PRKACA с формированием химерного гена DNAJB1-PRKACA [3, 15]; значительно реже ведущей мутацией является амплификация PRKAR1A. Как правило, этот тип мутации связан с наследственным синдромом – комплексом Карни [3]. За развитие других подтипов ГЦК ответственны другие генетические мутации [7].

Стадия заболевания и возможность проведения оперативного лечения являются важными прогностическими факторами, но некоторые ретроспек-

тивные исследования показали противоречивые результаты: у большей части пациентов после полноценной резекции опухоли наблюдается высокая 10-летняя выживаемость; однако существует группа пациентов, у которых даже несмотря на радикальное хирургическое вмешательство, развивается рецидив заболевания, приводящий к летальному исходу [2, 9, 11, 12].

Таким образом, фиброламеллярная карцинома – редкий вид злокачественной опухоли печени, встречающийся преимущественно у молодых людей без сопутствующих поражений печени. ФЛК обязательно необходимо включать в дифференциально-диагностический ряд при наличии у пациента очагового поражения печени.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Abdelhamed W., El-Kassas M. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: A Rare But Unpleasant Event. *World J. Gastrointest Oncol.* 2022;14;6:1103-1114. doi: 10.4251/wjgo.v14.i6.1103.
- Шавочкина Д.А., Кустова И.Ф., Лазаревич Н.Л. Фиброламеллярная карцинома как отдельный подтип гепатоцеллюлярного рака: молекулярно-генетические особенности, диагностика, перспективы лечения // Злокачественные опухоли. 2017. Т.7, № 3. С. 71–80. doi:10.18027/2224-5057-2017-7-3-71-80. [Shavochkina D.A., Kustova I.F., Lazarevich N.L. Fibrolamellar Carcinoma as a Distinct Subtype of Hepatocellular Carcinoma: Molecular Genetics Features, Diagnostics And Treatment Prospects. *Zlokachestvennyye Opuholi = Malignant Tumours.* 2017;3:71–80. doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-3-71-80 (In Russ.).]
- Bauer J., Köhler N., Maringer Y., Bucher P., Bilich T., Zwick M., Dicks S., Nelde A., Dubbelaar M., Scheid J., Wacker M., Heitmann J.S., Schroeder S., Rieth J., Denk M., Richter M., Klein R., Bonzheim I., Luibrand J., Holzer U., Ebinger M., Brecht I.B., Bitzer M., Boerries M., Feucht J., Salih H.R., Rammensee H.G., Hailfinger S., Walz J.S. The Oncogenic Fusion Protein DNAJB1-PRKACA Can Be Specifically Targeted by Peptide-Based Immunotherapy in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Nat. Commun.* 2022;13;1:6401. doi: 10.1038/s41467-022-33746-3.
- Polychronidis G., Feng J., Murtha-Lemekhova A., Heger U., Mehrabi A., Hoffmann K. Factors Influencing Overall Survival for Patients with Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Int. J. Gen. Med.* 2022;15:393-406. doi: 10.2147/IJGM.S338066.
- Cornella H., Alsinet C., Sayols S., Zhang Z., Hao K., Cabellos L., Hoshida Y., Villanueva A., Thung S., Ward S.C., Rodriguez-Caruncho L., Vila-Casadesús M., Imbeaud S., Lachenmayer A., Quaglia A., Nagorney D.M., Minguez B., Carrillo F., Roberts L.R., Waxman S., Mazzaferro V., Schwartz M., Esteller M., Heaton N.D., Zucman-Rossi J., Llovet J.M. Unique Genomic Profile of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2015;148;4:806-818.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.028.
- Graham R.P., Yeh M.M., Lam-Himlin D., Roberts L.R., Terracciano L., Cruise M.W., Greipp P.T., Zreik R.T., Jain D., Zaid N., Salaria S.N., Jin L., Wang X., Rustin J.G., Kerr S.E., Sukov W.R., Solomon D.A., Kakar S., Waterhouse E., Gill R.M., Ferrell L., Alves V.A., Nart D., Yilmaz F., Roessler S., Longrich T., Schirmacher P., Torbenson M.S. Molecular Testing for the Clinical Diagnosis of Fibrolamellar Carcinoma. *Mod. Pathol.* 2018;31;1:141-149. doi: 10.1038/modpathol.2017.103.
- Calderaro J., Couchy G., Imbeaud S., Amaddeo G., Letouze E., Blanc J.F., Laurent C., Hajji Y., Azoulay D., Bioulac-Sage P., Nault J.C., Zucman-Rossi J. Histological Subtypes of Hepatocellular Carcinoma Are Related to Gene Mutations and Molecular Tumour Classification. *J. Hepatol.* 2017;67;4:727-738. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.014.
- Tanaka H., Hijioka S., Iwaya H., Mizuno N., Kuwahara T., Okuno N., Ito A., Kuraoka N., Matsumoto S., Obata M., Kurita Y., Yasuda M., Shimizu Y., Kuroda H., Sato Y., Haneda M., Sasaki E., Yatabe Y., Hara K. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma with Multiple Lung Metastases Treated with Multidisciplinary Therapy. *Intern. Med.* 2018;57;24:3537-3543. doi: 10.2169/internalmedicine.1243-18.
- Chakrabarti S., Tella S.H., Kommalapati A., Huffman B.M., Yadav S., Riaz I.B., Goyal G., Mody K., Borad M., Cleary S., Smoot R.L., Mahipal A. Clinicopathological Features and Outcomes of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *J. Gastrointest Oncol.* 2019;10;3:554-561. doi: 10.21037/jgo.2019.01.35.
- Ross H.M., Daniel H.D., Vivekanandan P., Kannangai R., Yeh M.M., Wu T.T., Makhlof H.R., Torbenson M. Fibrolamellar Carcinomas Are Positive for CD68. *Mod. Pathol.* 2011;24;3:390-395. doi: 10.1038/modpathol.2010.207.
- Ang C.S., Kelley R.K., Choti M.A., Cosgrove D.P., Chou J.F., Klimstra D., Torbenson M.S., Ferrell L., Pawlik T.M., Fong Y., O'Reilly E.M., Ma J., McGuire J., Vallarapu G.P., Griffin A., Stipa F., Capanu M., Dematteo R.P., Venook A.P., Abou-Alfa G.K. Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Patients with Fibrolamellar Carcinoma: Data from the Fibrolamellar Carcinoma Consortium. *Gastrointest Cancer Res.* 2013;6;1:3-9.
- Ganeshan D., Szklaruk J., Kaseb A., Kattan A., Elsayes K.M. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Multiphasic CT Features of the Primary Tumor on Pre-Therapy CT and Pattern of Distant Metastases. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43;12:3340-3348. doi: 10.1007/s00261-018-1657-2.
- Wahab M.A., El Hanafy E., El Nakeeb A., Ali M.A. Clinicopathological Features and Surgical Outcome of Patients with Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma (Experience with 22 Patients over a 15-Year Period). *World J. Gastrointest Surg.* 2017;9;2:61-67. doi: 10.4240/wjgs.v9.i2.61.
- Ward S.C., Huang J., Tickoo S.K., Thung S.N., Ladanyi M., Klimstra D.S. Fibrolamellar Carcinoma of the Liver Exhibits Immunohistochemical Evidence of Both Hepatocyte and Bile Duct Differentiation. *Mod. Pathol.* 2010;23;9:1180-1190. doi: 10.1038/modpathol.2010.105.
- Honeyman J.N., Simon E.P., Robine N., Chiaroni-Clarke R., Darcy D.G., Lim I.I., Gleason C.E., Murphy J.M., Rosenberg B.R., Teegan L., Takacs C.N., Botero S., Belote R., Germer S., Emde A.K., Vacic V., Bhanot U., LaQuaglia M.P., Simon S.M. Detection of a Recurrent DNAJB1-PRKACA Chimeric Transcript in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Science.* 2014;343;6174:1010-1014. doi: 10.1126/science.1249484.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 28.04.2023. **Принята к публикации:** 20.05.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 28.04.2023. **Accepted for publication:** 20.05.2023

Н.А. Федотова, Е.В. Бриль, Зимнякова О.С., Аникина М.А.

ДЕМЕНЦИЯ. ИЗМЕНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ В ОБЛАСТИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ, КАК МЕТОД БОРЬБЫ СО СТИГМАТИЗАЦИЕЙ

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

Контактное лицо: Федотова Наталья Александровна: natali181087@mail.ru

Резюме

Отсутствие достаточной информированности и знаний о деменции в обществе часто приводят к стигматизации, которая вызывает значительные негативные последствия для лиц с деменцией и ухаживающими родственниками. Стигматизация препятствует надлежащему уходу за пациентами, приводит к худшим прогнозам для людей с деменцией, повышая уровень их социальной изоляции и снижая доступ пациентов к ресурсам реабилитации. Также люди с умеренным когнитивным расстройством (УКР) могут страдать от социальной изоляции и внутреннего стресса даже при легкой степени когнитивного снижения. Таким образом, следует рассмотреть вариант ухода от медицинской терминологии, в попытке уменьшить негативное влияние на сознание людей.

Ключевые слова: деменция, умеренное когнитивное расстройство, стигматизация деменции, малое нейрокогнитивное расстройство, большое нейрокогнитивное расстройство, болезнь Альцгеймера

Для цитирования: Федотова Н.А., Бриль Е.В., Зимнякова О.С., Аникина М.А. Деменция. Изменение медицинской терминологии в области когнитивных расстройств, как метод борьбы со стигматизацией // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 38–41. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-38-41

N.A. Fedotova, E.V. Bril., O.S. Zimnyakova, M.A. Anikina

Dementia. Changing Medical Terminology in the Field of Cognitive Disorders as a Method of Combating Stigma

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Fedotova Natalya Aleksandrovna: natali181087@mail.ru

Abstract

Insufficient amount of public awareness and knowledge about dementia often leads to stigma, which has significant negative consequences for people with dementia, as well as for their caregivers. Stigma interferes with proper patient care, leads to worse prognosis for people with dementia, increases their social isolation and reduces patients' access to rehabilitation resources. Also, people with mild cognitive disorder (MCD) may suffer from social isolation and internal stress even with mild cognitive decline. Thus, the option of moving away from medical terminology should be considered, in an attempt to reduce the negative impact on people's consciousness.

Keywords: dementia, mild cognitive impairment, dementia stigmatization, neurocognitive minor disorder, neurocognitive major disorder, Alzheimer disease

For citation: Fedotova NA, Bril EV, Zimnyakova OS, Anikina MA. Dementia. Changing Medical Terminology in the Field of Cognitive Disorders as a Method of Combating Stigma. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:38-41. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-38-41

Введение

Во всем мире отмечается тенденция к увеличению доли пожилых людей в общей популяции. Так, за 20-летний период (с 1996 по 2016 г.) процент пожилых людей в России увеличился с 16,8 до 21%, что в абсолютных цифрах составило более 5 млн человек [1]. Подобный рост численности пожилого населения неизбежно привел и к увеличению заболеваний, ассоциированных с возрастом [2]. Увеличение продолжительности жизни и цивилизационные сдвиги, произошедшие в последние десятилетия, привели к увеличению распространенности и росту социальной значимости когнитивных нарушений [3].

С возрастом когнитивные функции ослабевают в силу инволюционных изменений в головном мозге,

но у большинства людей эти закономерные изменения не выходят за рамки возрастной нормы и не приводят к социальной дезадаптации [4]. Однако у части пожилых людей развивается более тяжелый когнитивный дефицит, приводящий к утрате трудоспособности и бытовой независимости [3]. Это состояние определяется, как деменция (слабоумие) [3].

Деменция – синдром, характеризующийся приобретенным, часто прогрессирующим снижением интеллекта, которое возникает в результате органических поражений головного мозга и приводит к нарушению социальной адаптации пациента, т.е. делает его неспособным к продолжению профессиональной деятельности и/или ограничивая возможности самообслуживания, нарушая его бытовую независимость [4].

Стигматизация деменции

Самым частым нейродегенеративным заболеванием, приводящим к развитию деменции является болезнь Альцгеймера (БА), заболеваемость которой в ряде стран признана настоящей пандемией XXI века [5]. Так, в 2015 году во всем мире 46,8 миллиона человек жили с БА, при этом показатели заболеваемости неуклонно растут [6]. Ожидается, что к 2050 году количество пациентов с БА удвоится, что приведет к тому, что новый случай болезни Альцгеймера будет диагностироваться каждые 33 секунды, а ежегодный прирост пациентов увеличится до миллиона человек [7].

При этом результаты крупнейшего в мире исследования отношения общества к деменции, проведенного с участием почти 70000 человек из 155 стран, показывают удивительное отсутствие глобальных знаний о деменции [8]. Респондентами опроса были люди с деменцией, опекуны, медицинские работники и другие заинтересованные лица [8]. Согласно исследованию, 2/3 респондентов, в том числе и медицинские работники, считают, что деменция является нормальной стадией старения [8]. Каждый пятый человек приписывает слабоумие невезению, почти 10% судьбе и 2% - заклинаниям [9]. Большинство опрошенных латиноамериканцев и азиатов вообще считают БА инфекционным заболеванием, которое можно вылечить [8]. Были также спорные заявления, рассматривающие слабоумие как наказание, посланное Богом, или вселение злых духов [10,11].

С другой стороны, десятилетия исследований в настоящий момент не привели к разработке лекарства, способного вылечить или значимо изменить течение деменции, в частности БА, тем самым замедлив ее прогрессирование [12]. Отсутствие лечения, способного повлиять на течение заболевания сильно повлияло на восприятие людей, страдающих от БА, в обществе [13]. Пациенты, как и их родственники, считают диагноз БА «смертным приговором» [13]. Кроме того, общественность рассматривает неизлечимых больных в негативном ключе: такие пациенты теряют социальную ценность и становятся «абузой» для государства и родственников [14].

Таким образом, отсутствие достаточной информированности и знаний о деменции часто приводят к стигматизации, которая вызывает значительные негативные последствия для лиц с диагнозом БА, а также для их опекунов [15]. Данные наблюдений свидетельствуют о том, что стигматизация препятствует надлежащему уходу за пациентами, приводит к худшим прогнозам для людей с деменцией, повышая уровень их социальной изоляции и снижая доступ пациентов к ресурсам реабилитации [15].

Особым фактором, влияющим на восприятие людей с деменцией, часто связаны с уровнем жизни общества, традициями ухода за пожилыми людьми, а также уровнем образования и религиозностью [8]. Не мало важна и этническая принадлежность конкретного общества к дискриминационному отношению [8]. Верующие с большей вероятностью столкнутся с более низким уровнем агрессии и позитивными чувствами к людям с болезнью Аль-

цгеймера [16]. Выявлено, что люди, которые испытывали более высокий уровень стигматизации, набрали и более высокие оценки в подшкалах негативного настроения [8]. Это показывает, что существует острая необходимость в исследовании индивидуального опыта людей с деменцией во всем мире [8]. Тем самым, это может помочь в предоставлении надлежащей поддержки и ухода за пожилыми людьми в данной культуре, которые соответствуют их потребностям и предпочтениям [17].

Стигматизация умеренного когнитивного расстройства

Важно отметить, что в большинстве случаев деменция развивается постепенно, и ей предшествуют более или менее длительный период – от нескольких месяцев до нескольких лет, в течение которого у пациентов выявляются когнитивные нарушения, не достигающие стадии деменции, т. е. не приводящие к их социальной дезадаптации [3]. В связи с этим выделяют так называемые додементные когнитивные расстройства (субъективные, легкие, умеренные). Термин умеренное когнитивное расстройство (УКР) широко используется медицинскими работниками для описания пациентов с когнитивным снижением без деменции [18]. УКР не всегда переходит в БА или другую форму деменции [18]. Недавние исследования показали, что примерно у 5–15% пациентов с УКР развивается деменция БА в течение года, в то время как у остальных людей с УКР дальнейшее снижение когнитивных способностей не развивается [19].

Зачастую термин УКР используется в качестве продромального диагноза для БА и полезен для выявления пациентов, находящихся в группе риска развития деменции [13]. Однако возникают опасения по поводу потенциальных негативных последствий стигматизации и существует вероятность того, что стереотипы, связанные с деменцией при БА, могут быть применены и к людям с УКР [20].

Недавние исследования показывают, что люди с УКР также могут страдать от социальной изоляции и внутреннего стресса даже при легкой степени когнитивного снижения [21]. Это приводит к увеличению числа людей, которые считают себя «пациентами в ожидании» развития деменции и связанных с этим последствий [20, 22].

Раннее выявление УКР необходимо, особенно, если в будущем будет реализована профилактика и лечение БА [23]. Однако по-прежнему необходимо понять влияние обозначения УКР на население, включая его потенциально стигматизирующие последствия [23].

Смена терминологий

Медицинская терминология очень важна для специалистов и позволяет медикам говорить на одном понятном языке. Однако, когда на определенную терминологию накладывается стигма, сформированная десятилетиями, возможно следует рассмотреть вариант ухода от нее, в попытке уменьшить негативное влияния термина на сознание людей.

Предыдущие исследования по замене терминологии психиатрических заболеваний, в частности шизофрении, в странах Восточной Азии показали хорошие результаты в виде уменьшения стигматизации [24, 25, 26].

Так, в обзорном документе о концепции деменции авторы предложили заменить термин деменция новым термином, который мог бы учитывать научные достижения, а также потребности пациентов и лиц, осуществляющих уход [27]. В 2013 году пятое издания диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (ДСМ – 5) заменило термин «деменция» на «большое» нейрокогнитивное расстройство, а термин «умеренное когнитивное расстройство» звучит, как «малое» нейрокогнитивное расстройство [28]. Впоследствии это нашло отражение в Международной классификации болезней 11-го пересмотра.

Новые изменения позволяют сфокусировать внимание специалистов не на дефицитарных симптомах, а на сохранных способностях больных в целях их реабилитации и социализации [28]. Данный подход основан на ожидании, что клиницисты и исследовательские группы будут приветствовать общий язык для лечения нейрокогнитивных рас-

стройств [29]. Может впервые появиться общая международная классификация по этой теме, что будет способствовать эффективному общению между клиницистами [29].

Заключение

Бремя заболеваний, связанных с деменцией, требует согласованных усилий врачей, лиц, осуществляющих уход, самих пациентов для пересмотра и улучшения социализации, реабилитации и подхода к лечению. В настоящий момент термин деменция несколько скомпрометирован и приводит к дискриминации пациентов с этим диагнозом, что добавляет страдания в жизнь их семьи, а также специалистов и других лиц, которые обеспечивают уход. Врачи в свою очередь не всегда решаются сообщить своим пациентам диагноз в связи с тем, что у пациента может возникнуть ощущение безнадежности и отсутствия смысла следовать рекомендациям, касающихся их образа жизни и лечения болезни.

При изменении терминологии может уменьшиться стигматизация деменции и, возможно, приведет к лучшему сотрудничеству в лечении, тем самым облегчит реабилитацию и позволит пациентам включиться в социальную среду.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т.117, № 6-2. С. 87–95. Doi: 10.17116/jnevro20171176287-95.
2. Васенина Е.Е., Гуторова Д.А., Смирнова И.М., Левин О.С. Додементные когнитивные расстройства: современные подходы к терминологии, диагностике и лечению // Фарматека. 2018. № 14. С. 8-16. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.14.8-16>.
3. Левин О.С. Предметные нейрокогнитивные нарушения у пожилых // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т.119, № 9-2. С. 10-17. DOI: 10.17116/jnevro201911909210.
4. Левин О.С., Васенина Е.Е. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции: Методические рекомендации. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 80 с. ISBN 978-5-00030-241-5.
5. Minett T., Brayne C. Epidemiology of Dementia // Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia. 2016. P. 211–20. Doi:10.1093/med/9780199655946.003.0020.
6. Prince M.J., Wimo A., Guerchet M.M., Ali G.C., Wu Y-T., Prina M. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends. Alzheimer's Disease International. URL: <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>.
7. Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's Disease Facts and Figures // Alzheimer's and Dementia. 2013. V.9, No. 2. P. 208–245.
8. Rewerska-Juško M., Rejdak K. Social Stigma of People with Dementia // J. Alzheimers Dis. 2020. V.78, No. 4. P. 1339-1343. doi: 10.3233/JAD-201004.
9. World Alzheimer Report 2019, Attitudes to Dementia. URL: <https://www.alzheimer-waw.pl/wp-content/uploads/2019/>.
10. Blay S.L., Toledo Pisa Peluso E. Public Stigma: the Community's Tolerance of Alzheimer Disease // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2010. V.18, No. 2. P. 163-171. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181bea900.
11. Sloane P.D., Zimmerman S., Suchindran C., Reed P., Wang L., Boustani M., Sudha S. The Public Health Impact of Alzheimer's Disease, 2000-2050: Potential Implication of Treatment Advances // Annu. Rev. Public Health. 2002. No. 23. P. 213-231. doi: 10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140525.
12. Treatments, Alzheimer's Association. URL: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments#:~:text=While%20there%20is%20no%20cure,that%20may%20help%20treat%20symptoms>.
13. Rosin E.R., Blasco D., Pillozzi A.R., Yang L.H., Huang X. A Narrative Review of Alzheimer's Disease Stigma // J. AlzheimersDis. 2020. V.78, No. 2. P. 515-528. doi: 10.3233/JAD-200932.
14. Epley R.J., McCaghy C.H. The Stigma of Dying: Attitudes toward the Terminally Ill // OMEGA - Journal of Death and Dying. 1978. V.8, No. 4. P. 379–393. <https://doi.org/10.2190/5J49-DX9U-05R7-V6JD>.
15. Stites S.D., Milne R., Karlawish J. Advances in Alzheimer's Imaging Are Changing the Experience of Alzheimer's Disease // Alzheimers Dement (Amst). 2018. No.10. P. 285-300. doi: 10.1016/j.dadm.2018.02.006.
16. Cohen M., Werner P., Azaiza F. Emotional Reactions of Arab Lay Persons to a Person with Alzheimer's Disease // Aging. Ment. Health. 2009. V.13, No. 1. P. 31-37. doi: 10.1080/13607860802154440.
17. Lion K.M., Szcześniak D., Bulińska K., Evans S.B., Evans S.C., Saibene F.L., et al. Do People with Dementia and Mild Cognitive Impairments Experience Stigma? A Cross-Cultural Investigation between Italy, Poland and the UK // Aging. Ment. Health. 2020. V.24, No. 6. P. 947-955. doi: 10.1080/13607863.2019.1577799.
18. Beard R.L., Neary T.M. Making Sense of Nonsense: Experiences of Mild Cognitive Impairment // Sociol. Health. Illn. 2013. V.35, No. 1. P. 130-146. doi: 10.1111/j.1467-9566.2012.01481.x.
19. Schermer M.H.N., Richard E. On the Reconceptualization of Alzheimer's Disease // Bioethics. 2019. V.33, No. 1. P. 138-145. doi: 10.1111/bioe.12516.
20. Link B.G., Cullen F.T., Struening E., Shrout P.E., Dohrenwend B.P. A Modified Labeling Theory Approach to Mental Disorders: An Empirical Assessment // American Sociological Review. 1989. V.54, No. 3. P. 400–423. <https://doi.org/10.2307/2095613>.
21. Morris J.L., Hu L., Hunsaker A., Liptak A., Seaman J.B., Lingler J.H. Patients' and Family Members' Subjective Experiences of a Diagnostic Evaluation of Mild Cognitive Impairment // J. Patient. Exp. 2020. V.7, No. 1. P. 124-131. doi: 10.1177/2374373518818204.
22. Schermer M.H.N., Richard E. On the Reconceptualization of Alzheimer's Disease // Bioethics. 2019. V.33, No. 1. P. 138-145. doi: 10.1111/bioe.12516.
23. Bond J., Corner L., Lilley A., Ellwood C. Medicalization of Insight and Caregivers' Responses to Risk in Dementia // Dementia. 2002. V.1, No. 3. P. 313-328. doi:10.1177/147130120200100304.
24. Maruta T., Matsumoto C. Renaming Schizophrenia // Epidemiol. Psychiatr. Sci. 2019. V.28, No. 3. P. 262-264. doi: 10.1017/S2045796018000598.
25. Koike S., Yamaguchi S., Ojio Y., Shimada T., Watanabe K., Ando S. Long-Term Effect of a Name Change for Schizophrenia on Reducing Stigma // Soc. Psychiatry. Psychiatr. Epidemiol. 2015. V.50, No. 10. P.

- 1519-1526. doi: 10.1007/s00127-015-1064-8.
26. Koike S., Yamaguchi S., Ojio Y., Ohta K., Ando S. Effect of Name Change of Schizophrenia on Mass Media Between 1985 and 2013 in Japan: A Text Data Mining Analysis // *Schizophr Bull.* 2016. V.42, No. 3. P. 552-559. doi: 10.1093/schbul/sbv159.
27. Kurz A.F., Lautenschlager N.T. The Concept of Dementia: Retain, Reframe, Rename or Replace? // *International Psychogeriatrics.* 2010.

- V.22, No. 1. P. 37–42. <https://doi.org/10.1017/S1041610209991013>.
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
29. Sachdev P.S., Blacker D., Blazer D.G., Ganguli M., Jeste D.V., Paulsen J.S., Petersen R.C. Classifying Neurocognitive Disorders: the DSM-5 Approach // *Nat. Rev. Neurol.* 2014. V.10, No. 11. P. 634-642. doi: 10.1038/nrneuro.2014.181.

REFERENCES

- Vasenina E.E., Levin O.S., Sonin A.G. Modern Trends in Epidemiology of Dementia and Management of Patients with Cognitive Impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117;6:2:87–95. Doi: 10.17116/jnevro20171176287-95 (In Russ.).
- Vasenina E.E., Gutorova D.A., Smirnova I.M., Levin O.S. Predementia Cognitive Disorders: Modern Approaches to Terminology, Diagnosis and Treatment. *Farmateka = Farmateka.* 2018;14:8-16. DOI: DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2018.14.8-16> (In Russ.).
- Levin O.S. Predementia Neurocognitive Impairment in the Elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119;9-2:10-17. DOI: 10.17116/jnevro201911909210 (In Russ.).
- Levin O.S., Vasenina E.E. Diagnostika i Lecheniye Kognitivnykh Narusheniy i Dementsii = Diagnosis and Treatment of Cognitive Impairment and Dementia. Guidelines. Moscow, MEDprecis-Inform Publ., 2015. 80 p. ISBN 978-5-00030-241-5 (In Russ.).
- Minett T., Brayne C. Epidemiology of Dementia. *Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia.* 2016. P. 211–20. Doi:10.1093/med/9780199655946.003.0020.
- Prince M.J., Wimo A., Guerchet M.M., Ali G.C., Wu Y-T., Prina M. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends. *Alzheimer's Disease International.* URL: <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>.
- Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's and Dementia.* 2013;9;2:208–245.
- Rewerska-Juško M., Rejdak K. Social Stigma of People with Dementia. *J. Alzheimers Dis.* 2020;78;4:1339-1343. doi: 10.3233/JAD-201004.
- World Alzheimer Report 2019, Attitudes to Dementia. URL: <https://www.alzheimer-waw.pl/wp-content/uploads/2019/>
- Blay S.L., Toledo Pisa Peluso E. Public Stigma: the Community's Tolerance of Alzheimer Disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2010;18;2:163-171. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181bea900.
- Sloane P.D., Zimmerman S., Suchindran C., Reed P., Wang L., Boustani M., Sudha S. The Public Health Impact of Alzheimer's Disease, 2000-2050: Potential Implication of Treatment Advances. *Annu. Rev. Public Health.* 2002;23:213-231. doi: 10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140525.
- Treatments, Alzheimer's Association. URL: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments#:~:text=While%20there%20is%20no%20cure,that%20may%20help%20treat%20symptoms>.
- Rosin E.R., Blasco D., Pillozzi A.R., Yang L.H., Huang X. A Narrative Review of Alzheimer's Disease Stigma. *J. Alzheimers Dis.* 2020;78;2:515-528. doi: 10.3233/JAD-200932.
- Epley R.J., McCaghy C.H. The Stigma of Dying: Attitudes toward the Terminally Ill // *OMEGA - Journal of Death and Dying.* 1978;8;4:379–393. <https://doi.org/10.2190/5J49-DX9U-05R7-V6JD>.
- Sütes S.D., Milne R., Karlawish J. Advances in Alzheimer's Imaging Are Changing the Experience of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement (Amst).* 2018;10:285-300. doi: 10.1016/j.dadm.2018.02.006.
- Cohen M., Werner P., Azaiza F. Emotional Reactions of Arab Lay Persons to a Person with Alzheimer's Disease. *Aging. Ment. Health.* 2009;13;1:31-37. doi: 10.1080/13607860802154440.
- Lion K.M., Szcześniak D., Bulińska K., Evans S.B., Evans S.C., Saibene F.L., et al. Do People with Dementia and Mild Cognitive Impairments Experience Stigma? A Cross-Cultural Investigation between Italy, Poland and the UK. *Aging. Ment. Health.* 2020;24;6:947-955. doi: 10.1080/13607863.2019.1577799.
- Beard R.L., Neary T.M. Making Sense of Nonsense: Experiences of Mild Cognitive Impairment. *Sociol. Health. Illn.* 2013;35;1:130-146. doi: 10.1111/j.1467-9566.2012.01481.x.
- Schermer M.H.N., Richard E. On the Reconceptualization of Alzheimer's Disease. *Bioethics.* 2019;33;1:138-145. doi: 10.1111/bioe.12516.
- Link B.G., Cullen F.T., Struening E., Shrout P.E., Dohrenwend B.P. A Modified Labeling Theory Approach to Mental Disorders: An Empirical Assessment. *American Sociological Review.* 1989;54;3:400–423. <https://doi.org/10.2307/2095613>.
- Morris J.L., Hu L., Hunsaker A., Liptak A., Seaman J.B., Lingler J.H. Patients' and Family Members' Subjective Experiences of a Diagnostic Evaluation of Mild Cognitive Impairment. *J. Patient. Exp.* 2020;7;1:124-131. doi: 10.1177/2374373518818204.
- Schermer M.H.N., Richard E. On the Reconceptualization of Alzheimer's Disease. *Bioethics.* 2019;33;1:138-145. doi: 10.1111/bioe.12516.
- Bond J., Corner L., Lilley A., Ellwood C. Medicalization of Insight and Caregivers' Responses to Risk in Dementia. *Dementia.* 2002;1;3:313-328. doi:10.1177/147130120200100304.
- Maruta T., Matsumoto C. Renaming Schizophrenia. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2019;28;3:262-264. doi: 10.1017/S2045796018000598.
- Koike S., Yamaguchi S., Ojio Y., Shimada T., Watanabe K., Ando S. Long-Term Effect of a Name Change for Schizophrenia on Reducing Stigma. *Soc. Psychiatry. Psychiatr. Epidemiol.* 2015;50;10:1519-1526. doi: 10.1007/s00127-015-1064-8.
- Koike S., Yamaguchi S., Ojio Y., Ohta K., Ando S. Effect of Name Change of Schizophrenia on Mass Media Between 1985 and 2013 in Japan: A Text Data Mining Analysis. *Schizophr Bull.* 2016;42;3:552-559. doi: 10.1093/schbul/sbv159.
- Kurz A.F., Lautenschlager N.T. The Concept of Dementia: Retain, Reframe, Rename or Replace? *International Psychogeriatrics.* 2010;22;1:37–42. <https://doi.org/10.1017/S1041610209991013>.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Washington, DC, American Psychiatric Association, 2013.
- Sachdev P.S., Blacker D., Blazer D.G., Ganguli M., Jeste D.V., Paulsen J.S., Petersen R.C. Classifying Neurocognitive Disorders: the DSM-5 Approach. *Nat. Rev. Neurol.* 2014;10;11:634-642. doi: 10.1038/nrneuro.2014.181.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 25.03.2023. Принята к публикации: 26.04.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 25.03.2023. Accepted for publication: 26.04.2023

С.Д. Мельченко

**СУИЦИДАЛЬНЫЙ РИСК И ФАКТОРЫ,
СПОСОБСТВУЮЩИЕ УВЕЛИЧЕНИЮ ДАННОГО РИСКА**

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

Контактное лицо: Мельченко Софья Дмитриевна: sofya.melchenko@mail.ru

Резюме

В данной статье приводится обзор литературы по проблеме факторов суицидального риска, а также генеза суицидального поведения. Целью исследования является диагностика психологических факторов суицидального риска и выделение критериев риска в отношении суицидальных действий для создания психопрофилактической и психокоррекционной программы.

Ключевые слова: *суицид, факторы риска суицида, суицидальный риск, суицидальное поведение, самоубийство*

Для цитирования: Мельченко С.Д. Суицидальный риск и факторы, способствующие увеличению данного риска // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 42–46. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-42-46

DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-42-46

S.D. Melchenko

Suicidal Risk and Factors Contributing to an Increase in this Risk

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact person: Melchenko Sofya Dmitrievna: sofya.melchenko@mail.ru

Abstract

This article provides a review of literature on the problem of suicidal risk factors, as well as the genesis of suicidal behavior. The aim of the study is to diagnose psychological factors of suicidal risk and identify risk criteria for suicidal actions to create a preventive and corrective program.

Keywords: *suicide, suicide risk factors, suicidal risk, suicidal behavior*

For citation: Melchenko S.D. Suicidal Risk and Factors Contributing to an Increase in this Risk. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:42-46. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-42-46

Введение

Необходимость углубленного изучения причин самоубийства, покушений на самоубийство и разработки действенных мер их профилактики в настоящее время не подлежит сомнению с точки зрения социальной значимости в свете имеющихся статистических данных.

Актуальность исследования

По данным ВОЗ, каждый день совершают суицид 1,5 тыс. человек; незавершенный суицид совершают ещё 15 тысяч.

Актуальность данной работы заключается в исследовании психологических факторов суицидального риска. Исследование необходимо для создания психокоррекционной и психопрофилактической программы с учетом выявленных диагностических критериев суицидального риска и уменьшения возможных попыток самоубийства.

Статистика

Всемирная организация здравоохранения делит все страны мира по показателю суицида на три группы [2].

1. Низкий уровень самоубийств (до 10 человек в год на 100 тысяч населения) – Гватемала (0.5), Филиппины (0.5), Албания (1.4), Армения (2.3), Греция

(4.8). Самый низкий уровень самоубийств отмечается в Египте (0.03).

2. Средний уровень самоубийств (от 10 до 20 человек на 100 тысяч населения) – Италия (10.3), Белоруссия (16), Австралия, США.

3. Высокий и очень высокий уровень самоубийств (свыше 20 человек на 100 тысяч населения) – Литва (90.5), Эстония (54.9), Латвия (54), Венгрия (35.9).

Россия уже давно занимает прочную позицию в группе высокого и очень высокого уровня (36.1)

Суицидальный риск различен как для разных этнических групп (так, например, среди угро-финской группы к суициду более расположены жители Удмуртии, Венгрии и Финляндии), так и для представителей различных профессий: оценивая по шкале баллов от 1 до 10, первое место по количеству суицида занимают музыканты (8,5 балла), далее следуют медсестры (8,2 балла) и зубные врачи (8,2 балла), замыкают список библиотекари (3,2 балла) и продавцы (2,1 балла). На уровень суицидального риска также влияет семейное положение: по статистике, люди, состоящие в браке, кончают с собой значительно реже, нежели холостые или разведенные. Высокий уровень самоубийств отмечается у тех, кто потерял партнера – они совершают суицид в три раза чаще, чем семейные [1,6,14].

Вопреки общественным представлениям, алкоголь перед суицидом употребляют лишь 8% самоубийц, а наркотические вещества только 4%. Такие же житейские заблуждения связаны с материальным положением суицидентов. Удовлетворительное материальное обеспечение имеют 44% суицидентов, неудовлетворительное – 56%. Уровень жизни и количество самоубийств не связаны между собой – одна из самых высокоразвитых и богатых стран Европы – Швеция на протяжении десяти лет является страной с высоким числом самоубийств [1].

Суицид, как форма девиантного поведения

Прежде чем приступить к анализу суицида как девиантного поведения, необходимо рассмотреть, что вообще представляет собой девиантное поведение как таковое.

Процесс социализации (процесс усвоения индивидом образцов поведения, социальных норм и ценностей, необходимых для его успешного функционирования в данном обществе) достигает определенной степени завершенности при достижении личностью социальной зрелости, которая характеризуется обретением личностью интегрального социального статуса (статуса, который определяет положение человека в обществе). Однако в процессе социализации возможны сбои, неудачи. Проявлением недостатков социализации является отклоняющееся поведение – это различные формы негативного поведения лиц, сфера нравственных пороков, отступление от принципов, норм морали и права.

Социологи называют отклоняющееся поведение девиантным. Девиантное поведение подразумевает любые поступки или действия, не соответствующие признанным писанным или неписанным нормам. В некоторых обществах малейшие отступления от традиции, не говоря уже о серьезных проступках, сурово карались. Под контролем находилось все, в том числе длина волос, форма одежды и манеры поведения. Так, например, поступали правители древней Спарты в V веке до н.э.

Борьба с девиацией зачастую перетекала в борьбу с разнообразием чувств, мыслей, поступков. Как правило она оказывается нерезультативной: через некоторое время отклонения возрождаются в еще более яркой форме.

В большинстве обществ контроль девиантного поведения несимметричен: отклонения в негативную сторону осуждаются, а в позитивную – одобряются. В зависимости от того хорошим или плохим является отклонение, все формы девиации можно разложить на некоторые континууме. На одном его полюсе разместится группа лиц, проявляющих максимально не одобряемое поведение: революционеры, террористы, атеисты, предатели. На другом полюсе расположится группа с максимально одобряемыми отклонениями: национальные герои, выдающиеся артисты, ученые.

Итак, всякое поведение, которое вызывает неодобрение общественного мнения, называется девиантным. Это чрезвычайно широкий класс явлений: от безбилетного проезда до убийства человека.

Таким образом, в широком смысле девиант – это любой человек, сбившийся с пути или отклонившийся от нормы. При такой постановке вопроса следует говорить о формах и размерах отклонения. К основным формам отклоняющегося поведения принято относить правонарушаемость, включая преступность, пьянство, наркоманию, самоубийство [11, 15].

Адаптация и дезадаптация

В русском языке слово самоубийство означает «намеренное лишение себя жизни». В научной литературе исследователи также говорят, что самоубийство – умышленное деяние. Таким образом, ситуации, когда смерть причиняется лицом, которое не может отдавать себе отчета о своих действиях или руководить ими, а также в результате неосторожности субъекта, относят не к самоубийству, а к несчастным случаям. Что же лежит в основе существования такого явления, как самоубийство? [2].

Амбрумова А. Г. (1981) и ряд других исследователей выдвигают концепцию о том, что суицид – это феномен социально-психологической дезадаптации личности, т.е. ключевые понятия для данного явления – социально-психологическая адаптация и дезадаптация.

Под адаптацией вообще подразумевается приспособление – соответствие между живой системой и внешними условиями, причем адаптация – это и процесс, и его результат. Тогда понятие дезадаптации отражает различную степень и качество несоответствия организма и среды. Полное соответствие способствует развитию, полное несоответствие несовместимо с жизнедеятельностью. К системам, занимающим промежуточное положение между этими двумя полюсами, в одинаковой мере применим термин адаптация и дезадаптация; первый из них отражает позитивные приспособительные и компенсаторные компоненты, а второй характеризует систему со стороны ее недостаточности или дезорганизованности [10].

На уровне личности акцент в процессе адаптации переносится на социальные взаимодействия, опосредованные психической деятельностью и ее высшей формы – сознанием. Объективным критерием успешности социально-психологической адаптации человека служит его поведение в обычных и экстремальных ситуациях [1].

Различают лимитирующую и трансформирующую адаптацию.

В условиях экстремальной ситуации разные личности неодинаково выстраивают спору приспособительную тактику. Наиболее устойчивые из них за счет пластичности и резервов сохраняют прежний общий уровень адаптации. Другая часть характеризуется временным снижением этого уровня, но без слома основных направлений адаптации. А этом случае дезадаптация носит лишь количественный характер, она лимитирована и не выходит за пределы качественной определенности адаптационного процесса, то есть дезадаптация не привела к болезни, не породила патологических форм адаптации.

В тех случаях, когда экстремальные нагрузки падают на почву, измененную конституционально (как это имеет место при психопатиях и некоторых неврозах), тогда вероятность полома значительно возрастает. В таких случаях социально-психологическая дезадаптация ведет за собой качественную трансформацию приспособительного процесса, появление патологических форм адаптации.

Этот вариант характерен для пограничных расстройств, при которых наиболее подвержены срыву ценностно-ориентационная и коммуникативная деятельности при общем снижении интенсивности и пластичности процесса приспособления [12].

Психические расстройства представляют собой глобальную дезадаптацию с переходом на качественно новый уровень патологического реагирования.

Рассматривая социально-психологическую дезадаптацию в динамике, ведущей к суициду, выделяются две фазы: predispositional и suicidal.

Predispositional фаза дезадаптации не служит прямой детерминантой суицидального поведения. Решающее значение для ее перехода в suicidal имеет конфликт. Конфликт, переживаемый личностью, образуется из двух или нескольких разнонаправленных тенденций, одну из которых составляет основная, актуальная в данный момент потребность человека, а другую – тенденция, препятствующая ее удовлетворению. Конфликт при этом может быть внешним и внутренним.

Напряженность и сила конфликта зависят от силовых соотношений образующих его тенденций: чем больше выражено различие сил, тем проще конфликт разрешается; самым же трудным, приобретающим черты экстремальности, считается конфликт равносильных тенденций.

Разрешение конфликта зависит от значимости сферы, в которой он происходит, и от системы резервных адаптационных механизмов. В случае их слабости, т.е. в условиях predispositional дезадаптации, и невозможности реальным способом изменить конфликтную ситуацию, единственной реакцией, подменяющей собой все другие типы, оказывается суицид как способ самоустранения от всякой деятельности.

Таким образом, из всего сказанного можно сделать вывод о том, что суицид есть «следствие социально-психологической дезадаптации личности в условиях переживаемого микросоциального конфликта» [6].

Суицидальные проявления

Теперь следует осветить сам механизм формирования внутри личности суицидальной направленности.

Собственно суицидальное поведение – «любые внутренние и внешние формы психических актов, направляемые представлениями о лишении себя жизни».

Внутреннее суицидальное поведение включает в себя суицидальные мысли, представления, переживания, а также суицидальные тенденции, среди которых можно выделить замыслы и намерения.

Практически целесообразно пользоваться тремя ступенями этой шкалы:

- пассивные суицидальные мысли характеризуются представлениями, фантазиями на тему своей смерти, но не на тему лишения себя жизни как самопроизвольного действия («хорошо бы умереть», «заснуть и не проснуться»);

- суицидальные замыслы – это активная форма проявления суицидальности, т.е. тенденция к самоубийству, глубина которой нарастает по мере разработки плана ее реализации. Продумываются способы, время и место самоубийства;

- суицидальные намерения предполагает присоединения к замыслу решения и волевого компонента, побуждающего к непосредственному переходу во внешнее поведение.

Период от возникновения суицидальных мыслей до попыток их реализации традиционно называется пресуицидальным (пресуицидом).

Его длительность может исчисляться минутами (острый пресуицид) или месяцами (хронический пресуицид). В случаях продолжительного пресуицида процесс развития внутренних форм суицидального поведения отчетливо проходит описанные выше этапы. Однако эта последовательность обнаруживается далеко не всегда. При острых пресуицидах можно наблюдать появление суицидальных замыслов и намерений сразу же.

Внешние формы суицидального поведения включают в себя суицидальные попытки и завершённые суициды.

Суицидальная попытка – это целенаправленное оперирование средствами лишения себя жизни, не закончившееся смертью. Она в своем развитии проходит две фазы: обратимая и необратимая.

Исходя из суицидальной попытки и ее фаз, можно в каждом конкретном случае решить вопрос, имел ли место переход от суицидальных тенденций к покушению на самоубийство [7].

В соответствии со всем вышеизложенным, суицид можно рассматривать как действие, подчиненное конкретной цели покончить с собой, но включенное в более широкую систему предметной деятельности с соответствующим ей мотивом.

Р. Маррис [1] вводит в научный оборот понятие «суицидальная карьера». Он выявляет восемь значимых ключевых «узлов» в «суицидальной карьере»: возраст, пол и развивающийся застой; ранняя травма; изоляция, негативное взаимодействие и сексуальные отклонения; служебная карьера; алкоголь, наркотики и соматические заболевания; депрессия и беспомощность; религиозный фактор; летальность способов поведения.

Р. Маррис представляет пятнадцать различных моделей «пути к суициду». Он уверен, что системная теория суицида должна включать четыре широких компонента: личностный, социальный контекст, биологические факторы и «временные», включая «суицидальную карьеру».

С точки зрения И. Макинен, существует следующие группы суицидальных факторов: психологические (мозговые дисфункции, соматические заболе-

вания, фрустрация, депрессия, безнадежность, неврозы, шизофрения, алкоголизм, наркомания); экологические (включая географические, климатические, погодные); экономические (экономическая нестабильность, безработица); социальные (модернизация, социальная дезорганизация, урбанизация, индустриализация); культурологические, включая религиозные (превалирующие ценности, СМИ, традиции, «национальный характер») [9,14].

Все исследователи суицида, так или иначе, рассматривают группы социально-экономических, национальных и возрастно-психологических факторов. Все они влияют на психическую реальность личности таким образом, что она может принять решение о добровольном уходе из жизни.

На первом месте из проблем, характерных для подростков и молодежи с суицидальным поведением, находятся отношения с родителями. Примерно в 70% случаев эти проблемы непосредственно связаны с суицидом, на втором месте – трудности, связанные со школой, на третьем – проблемы взаимоотношений с друзьями, в основном противоположенного пола [5].

Многие попытки суицида у молодых рассматриваются психологами как отчаянный призыв о помощи, как последняя попытка привлечь внимание родителей к своим проблемам. Интересно, что у молодых (в возрасте 15-19 лет), наоборот, ранние браки не спасают от уменьшения риска суицида – по данным американских авторов, среди женатых юношей в 1.5, а среди замужних девушек в 1.7 раз процент самоубийств выше, чем у несемейных сверстников. Это связано прежде всего с тем, что «молодые» браки чаще всего являются попыткой, и не всегда удачной, решить какие-то другие, не относящиеся к браку проблемы, например, избавиться от невыносимой обстановки в семье родителей [3].

Школьные проблемы также могут вызвать суицид или его попытки. Трудности в школе чаще всего связаны с неуспеваемостью или плохими отношениями с учителями и администрацией школы, реже

с взаимоотношениями в классе. [4, 13] В подростковом возрасте часто возникает сильная эмоциональная привязанность к другому человеку. Разрыв отношений воспринимается как фатальный, выход из которого один – самоубийство. При этом иногда, при отсутствии поддержки близких и окружающих, происходят «ситуативные самоубийства» - импульсивные, неподготовленные и собственно, не имеющие отношения к осознанным намерениям лишить себя жизни.

Среди мотивов, объясняющих попытки самоубийства, сами подростки и эксперты-психологи указывают на различные способы таким образом оказать влияние на других людей: «дать понять человеку, в каком ты отчаянии» - около 40% случаев, «заставить сожалеть человека, который плохо с тобой обращался» - около 30% случаев, «показать, как ты любишь другого» и «выяснить, любит ли тебя действительно другой человек» - 25%, «повлиять на другого, чтобы он изменил свое решение» - 25% и в 18% случаев «призыв, чтобы пришла помощь от другого». [8] Трудное социально-экономическое положение почти всего населения приводит к тому, что детьми некому и некогда заниматься. Подростки предоставлены сами себе и строят жизнь как могут и умеют. Без поддержки родителей, а иногда и при их противодействии, возникают проблемы, кажущиеся молодому поколению неразрешимыми.

Выводы

1. Таким образом, ведущими психологическими факторами суицидального риска могут выступать девиантное поведение, экстремальные ситуации на фоне низкого уровня социальной адаптации, внешний или внутренний конфликт в предиспозиционной фазе дезадаптации.

2. Высокий показатель склонности к суицидальным реакциям коррелирует с высоким уровнем степени стрессовой нагрузки и низким уровнем социальной адаптации, которые и могут приводить к суицидальным попыткам.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Актуальные проблемы суицидологии под ред. А.Г. Амбрумовой. Тр.Моск.НИИ психиатрии МЗ РСФСР, т.92, Москва, 1981, С 34-37
2. Амбрумова А.Г. Непатологические ситуационные реакции в суицидологической практике // Научные и организационные проблемы суицидологии. М., 1983. С 40-51.
3. Амбрумова А.Г., Полев А.М. Телефонная психотерапевтическая помощь в системе социально-психологической службы., Москва. 1988, С.45-55
4. Амбрумова А.Г., Тихоненко В.А. Диагностика суицидального поведения, Методические рекомендации, Москва – 1980, С.45-51
5. Predicting suicide attempts in depressed adolescents clarifying the role of disinhibition and childhood sexual abuse / J.G. Stewart [et al.] // Journal of Affective Disorders. 2015.
6. Потенциальные и актуальные факторы риска развития суицидального поведения подростков (обзор литературы) / Г.С. Банников[и др.] // Суицидология. 2015.
7. Садуакасова К.З. Суицид как биопсихосоциальная проблема. Введение в проблему // Психиатрия и неврология. Вестник КазНМУ. 2017.
8. Richard-Devantoy S., Courtet P. Neurocognitive Processes and decision making in suicidal behavior / Kaschka W.P., Rujesku D. (eds): Biological Aspects of Suicidal Behavior // Adv. Biol. Psychiatry. Basel, Karger. 2016. Vol. 30.
9. Зотова Л. Э., Краева М. Ю. Социально-психологическая диагностика окружающей среды – 2016
10. Коркина М.В., Цивилько М.А., Марилев В.В., Карева М.А. – Практикум по психиатрии: учебное пособие - Москва. РУДН. 2014
11. Суициды у подростков: социальные, клинические и психологические факторы / В.Д. Бадмаева [и др.] // Российский психиатрический журнал. 2016.
12. Столяренко Л.Д. Психология: Учебник для вузов. – 2021
13. Shain BN. Youth Suicide: The First Suicide Attempt. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2018 Oct;57(10):730-732. doi: 10.1016/j.jaac.2018.05.022. PMID: 30274647.
14. Motillon-Toudic C, Walter M, Séguin M, Carrier JD, Berruignat S, Lemey C. Social isolation and suicide risk: Literature review and perspectives. Eur Psychiatry. 2022 Oct 11;65(1):e65. doi: 10.1192/j.eurpsy.2022.2320. PMID: 36216777; PMCID: PMC9641655.
15. Yuodelis-Flores C, Ries RK. Addiction and suicide: A review. Am J Addict. 2015 Mar;24(2):98-104. doi: 10.1111/ajad.12185. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25644860.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Aktual'nye problemy suicidologii pod red. A.G. Ambrumovoj Tr.Mosk.NII psikiatrii MZ RSFSR, t.92, Moskva, 1981, P34-37
2. Ambrumova A.G. Nepatologicheskie situacionnye reakcii v suicidologicheskoy praktike // Nauchnye i organizacionnye problemy suicidologii. M., 1983. P 40-51.
3. Ambrumova A.G., Poleev A.M. Telefonnaja psihoterapevticheskaja pomoshh' v sisteme social'no-psihologicheskoy sluzhby., Moskva. 1988, P.45-55
4. Ambrumova A.G., Tihonenko V.A. Diagnostika suicidal'nogo povedeniya, Metodicheskie rekomendacii, Moskva – 1980, P.45-51
5. Predicting suicide attempts in depressed adolescents clarifying the role of disinhibition and childhood sexual abuse / J.G. Stewart [et al.] // Journal of Affective Disorders. 2015.
6. Potencial'nye i aktual'nye faktory riska razvitija suicidal'nogo povedeniya podrostkov (obzor literatury) / G.S. Bannikov // Suicidologija. 2015.
7. Saduakasova K.Z. Suicid kak biopsihosocial'naja problema. Vvedenie v problemu // Psihijatrija i nevrologija. Vestnik KazNMU. 2017.
8. Richard-Devantoy S., Courtet P. Neurocognitive Processes and decision making in suicidal behavior / Kaschka W.P., Rujesku D. (eds): Biological Aspects of Suicidal Behavior // Adv. Biol. Psychiatry. Basel, Karger. 2016. Vol. 30.
9. Zotova L. Je., Kraeva M. Ju. Social'no-psihologicheskaja diagnostika okruzhajushhej sredy – 2016
10. Korkina M.V., Civilko M.A., Marilov V.V., Kareva M.A. – Praktikum po psikiatrii: uchebnoe posobie - Moskva. RUDN. 2014
11. Suicidy u podrostkov: social'nye, klinicheskie i psihologicheskie faktory / V.D. Badmaeva // Rossijskij psikiatricheskij zhurnal. 2016.
12. Stoljarenko L.D. Psihologija: Uchebnik dlja vuzov. – 2021
13. Shain BN. Youth Suicide: The First Suicide Attempt. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2018 Oct;57(10):730-732. doi: 10.1016/j.jaac.2018.05.022. PMID: 30274647.
14. Motillon-Toudic C, Walter M, Séguin M, Carrier JD, Berruiguet S, Lemey C. Social isolation and suicide risk: Literature review and perspectives. Eur Psychiatry. 2022 Oct 11;65(1):e65. doi: 10.1192/j.eurpsy.2022.2320. PMID: 36216777; PMCID: PMC9641655.
15. Yuodelis-Flores C, Ries RK. Addiction and suicide: A review. Am J Addict. 2015 Mar;24(2):98-104. doi: 10.1111/ajad.12185. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25644860.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 28.02.2023. **Принята к публикации:** 22.03.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 28.02.2023. **Accepted for publication:** 22.03.2023

DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-47-50

Т.А. Мартынова, А.Т. Бетуганова, З.А. Барханоева

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ТЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19

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

Контактное лицо: Барханоева Заира Аслановна: zaira007006@gmail.com

Резюме

Цель исследования: Оценка распространенности ФП в общей популяции и во время пандемии COVID-19.

Материалы и методы: Обзор научных статей об особенностях течения и распространенности ФП на фоне COVID-19 был проведен с использованием поиска в базе данных Medline (PubMed) и междисциплинарного, научно-практического, рецензируемого журнала для врачей CONSILIUM MEDICUM 2021. Найденная литература проанализирована и обобщена авторами данного литературного обзора.

Заключение: Таким образом, впервые возникшая ФП является как маркером тяжести заболевания, так и вероятной причиной неблагоприятных исходов, подобно другим проявлениям органной дисфункции во время критических состояний.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, COVID-19, распространенность, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Мартынова Т.А., Бетуганова А.Т., Барханоева З.А. Частота возникновения и течение фибрилляции предсердий на фоне инфекции COVID-19 // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 47–50. DOI: 10.33266/2782-6430-023-2-47-50

DOI: 10.33266/2782-6430-023-2-47-50

Т.А. Martynova, A.T. Betuganova, Z.A. Barkhanoeva

Breast Cancer Associated with Pregnancy

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Barkhanoeva Zaira Aslanovna: zaira007006@gmail.com

Abstract

Purpose of the study: Estimating the prevalence of AF in the general population and during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods: A review of scientific articles on the features of the course and prevalence of AF against the background of COVID-19 was carried out using a search in the Medline database (PubMed) and an interdisciplinary, scientific-practical, peer-reviewed journal for physicians CONSILIUM MEDICUM 2021. The literature found was analyzed and summarized by the authors of this literature review.

Conclusion: Thus, new-onset AF is both a marker of disease severity and a likely cause of adverse outcomes, similar to other manifestations of organ dysfunction during critical illness

Keywords: atrial fibrillation, COVID-19, prevalence, cardiovascular disease

For citation: Martynova TA, Betuganova AT, Baranova ZA. Frequency of Occurrence and Course of Atrial Fibrillation on the Background of Covid-19 Infection. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:47-50. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-023-2-47-50

Введение

По данным литературы в декабре 2019 года в Ухане, провинция Хубэй, Китай, была выявлена группа случаев пневмонии неизвестной этиологии, которые в конечном итоге были отнесены к новому коронавирусу, в настоящее время называемому коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [9]. Несмотря на то, что основные симптомы COVID-19 связаны с поражением дыхательных путей, течение данной инфекции часто сопровождается и осложняется сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), увеличивая частоту патологии и смертность пациентов с новой коронавирусной инфекцией [10].

При написании данной статьи мы попытались описать логический метод анализа и интерпретации полученных данных при изучении источников литературы по данной тематике, а также алгоритм ведения данных пациентов. Для этого мы ссылались

на литературные источники и собственные наблюдения пациентов с ФП с куратором-кардиологом, с целью помочь врачам оценивать, анализировать и тщательнее диагностировать патологию, что приведет к повышению качественного уровня жизни этой категории больных.

На сегодняшний день достаточно часто встречаются пациенты с ФП, требующие длительного лечения и интенсивного наблюдения по месту прикрепления. Это необходимо для предотвращения летальных исходов, улучшения продолжительности жизни и ее качества. Лечение любой патологии зависит от ранней диагностики, а также быстрого и грамотно подобранного алгоритма ведения пациента.

Обсуждение:

По данным литературы наджелудочковые аритмии являются наиболее частыми аритмиями, наблюдаемыми у пациентов с COVID-19, и среди них

ФП является наиболее распространенной, встречающейся примерно у 15-30% из них. Наличие ФП связано с усилением клинических проявлений тяжелой формы COVID-19 и независимо связано с внутрибольничной смертностью, создавая значительную нагрузку для пациентов, врачей и систем здравоохранения во всем мире [10].

В патогенезе ФП у пациентов может быть задействовано несколько механизмов: вызванное вирусом повреждение сердца, которое может привести к перимикардиту; гипоксемия, часто возникающая у этих пациентов; системная инфекция, частое возникновение инфекции COVID-19 у пожилых пациентов, которые уже подвержены ФП; и гиперактивность симпатической нервной системы - могут объяснить такую высокую частоту аритмии в этой конкретной популяции. [11]

На сегодняшний день имеется немалое количество исследований по поводу того, что ФП является фактором риска неблагоприятных исходов и наиболее тяжелого течения коронавирусной инфекции, что двукратно увеличивает риски прогрессирования данного заболевания и повышает вероятность развития летального исхода. [1-8]

Появляющиеся в ряде клинических исследований эпидемиологические данные о госпитализированных пациентах демонстрируют, что инфекция COVID-19 повышает восприимчивость к ФП остро, на инфекционных стадиях и, предположительно, после выздоровления [1,2]. Инфекционные стадии COVID-19, связанные с ФП, отрицательно влияют на исходы госпитализированных пациентов. Анализ результатов показал, что у госпитализированных пациентов в Ухане, Китай, с COVID-19, распространенность аритмии составила 16,7%. [9]

Самые последние статистические данные целевой группы по COVID-19 Итальянского национального института здравоохранения показали, что 24,5% из 355 не выживших пациентов с COVID-19 (средний возраст 79,5 лет, 70% мужчин) имели ФП до заражения SARS-CoV-2. [12]

Анализ данных статьи Напалкова Д.А. показал, что частота ФП равна 10% ($n = 375$), а у пациентов без предсердных аритмий в анамнезе - 4% ($n = 146$) среди 3970 стационарных пациентов с COVID-19. [6]

По мнению М.Ю. Шапкиной и ее соавторов, в популяционной выборке за 13 лет наблюдения (на примере г. Новосибирска) распространенность фибрилляции предсердий увеличилась с 1,6% (1,1% среди женщин и 2,1% среди мужчин) в возрасте 45-69 лет до 4,2% (3,0% среди женщин и 6,1% среди мужчин) в возрасте 55-84 лет при одномоментных скрининговых обследованиях по данным ЭКГ покоя. Частота новых случаев ФП за 13 лет наблюдения в когорте 45-69 лет без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ФП составила 5,6%, из них 40% — пароксизмальная форма. Средний возраст на момент впервые зарегистрированной ФП, согласно выводам авторов статьи, составил $69 \pm 6,93$ лет, и был на 2 года выше у женщин ($70,0 \pm 6,83$), чем у мужчин ($68 \pm 6,93$). Средний период до наступления ФП среди лиц 45-69 лет без исходных ССЗ и ФП со-

ставил $7,5 \pm 3,83$ лет для мужчин и $8,1 \pm 4,02$ года для женщин. Суммарная частота ФП в популяционной выборке (по данным серийных обследований и сбора новых случаев) составила 8,3%. В выводах данного исследования было отмечено, что наибольшая частота ФП зарегистрирована в возрасте 65-69 лет (11,4%) для мужчин и на 5 лет позже у женщин (12,0%) 80 лет уменьшалась и составила 4,1% среди мужчин и 5,7% среди женщин. [4]

Результаты метаанализа показали, что наджелудочковые аритмии чаще возникали у пациентов в критическом состоянии (относительный риск: 12,1; 95% доверительный интервал: 8,5-17,3), в частности у пациентов, получавших инвазивную искусственную вентиляцию легких. [10]

Возникновение наджелудочковых аритмий связано с худшими исходами. Действительно, госпитализация в отделение интенсивной терапии и риск тромбоэмболии (тромбоэмболии легочной артерии, инсульта или тромбоза глубоких вен) были выше у пациентов с COVID-19 с предсердной аритмией, чем у населения в целом. [10]

Многочисленные исследования показали, что течение COVID-19 может осложняться миокардитом, острым коронарным синдромом, кардиогенным шоком и сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, а также тромбоэмболическими осложнениями [6,7,8]. Примечательно, что нарушения сердечного ритма возникают у 6-17% пациентов, увеличиваясь до 44% у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, что является вторым по частоте осложнением после острого респираторного дистресс-синдрома. Таким образом, учитывая критическое состояние этих пациентов, неудивительно, что ФП следует рассматривать как независимый предиктор 30-дневной смертности. [10]

Выводы

1. ФП является наиболее часто встречающейся аритмией в отделении интенсивной терапии и требующей особого к себе внимания. Ранее существовавшая ФП широко распространена среди пожилых пациентов с хроническими состояниями, которые подвержены риску критического состояния, тогда как впервые возникшая ФП может быть вызвана ускоренным ремоделированием предсердий и аритмогенными триггерами, возникающими на фоне тяжелого течения коронавирусной инфекции.

2. Своевременная диагностика ФП у населения продолжает оставаться сложной клинической задачей, для результативного решения которой может успешно применяться динамическое наблюдение с качественной оценкой изменений ритма сердца с частыми и нерегулярными сердечными сокращениями.

3. Лечение любой патологии зависит от ранней диагностики, а также быстрого и грамотно подобранного алгоритма ведения пациента. Такая методика ведения поможет врачам вовремя анализировать и тщательнее диагностировать патологию, что приведет к повышению качественного уровня жизни этой категории больных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Gillis AM. Atrial fibrillation and ventricular arrhythmias: sex differences in electrophysiology, epidemiology, clinical presentation, and clinical outcomes. *Circulation*. 2017;6:593-608. URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025312>
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2016;5:e1-88. URL: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw313>.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Шапкина М.Ю., Маздорова Е.В., Авдеева Е.М., Щербаклова Л.В., Рябиков А.Н., Hubacek J., Bobak M., Малюткина С.К. Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3108. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3108>
- Ионин В.А., Барашкова Е.И., Филатова А.Г., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоемболических осложнений. Артериальная гипертензия. 2020;26(2):192-201. URL: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201>
- Напалков Д.А., Соколова А.А., Скрипка А.И. Особенности ведения пациентов с фибрилляцией предсердий во время пандемии COVID-19: актуальные вопросы и возможные ответы. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (1): 32–34. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200669
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323 (18): 1775–6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
- Bosch NA, Cimini J, Walkey AJ. Atrial Fibrillation in the ICU. *Chest*. 2018 Dec;154(6):1424-1434. doi: 10.1016/j.chest.2018.03.040. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29627355; PMCID: PMC6335260. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627355/>
- Radwan S, Schwartz O. Disrupting the Electrical Circuit: New Onset Atrial Fibrillation in a Patient With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Cureus*. 2020 Jul;12(7) e9082. doi:10.7759/cureus.9082. PMID: 32670726; PMCID: PMC7357335.
- Magnocavallo M, Vetta G, Della Rocca DG, Gianni C, Mohanty S, Bassiouny M, Di Lullo L, Del Prete A, Cirone D, Lavalle C, Chimenti C, Al-Ahmad A, Burkhardt JD, Gallinhouse GJ, Sanchez JE, Horton RP, Di Biase L, Natale A. Prevalence, Management, and Outcome of Atrial Fibrillation and Other Supraventricular Arrhythmias in COVID-19 Patients. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8783208/>
- Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Nov;30(8) 451-460. doi:10.1016/j.tcm.2020.08.002. PMID: 32814095; PMCID: PMC7429078. URL: <https://europepmc.org/article/MED/32814095#free-full-text>
- Gawalko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020 Oct;30 100631. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100631. PMID: 32904969; PMCID: PMC7462635. <https://europepmc.org/article/MED/32904969#s0005>
- Musikantow DR, Turagam MK, Sartori S, Chu E, Kawamura I, Shivamurthy P, Bokhari M, Oates C, Zhang C, Pumill C, Malick W, Hashemi H, Ruiz-Maya T, Hadley MB, Gandhi J, Sperling D, Whang W, Koruth JS, Langan MN, Sofi A, Gomes A, Harcum S, Cammack S, Ellsworth B, Dukkipati SR, Bassily-Marcus A, Kohli-Seth R, Goldman ME, Halperin JL, Fuster V, Reddy VY. Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Incidence, Predictors, Outcomes, and Comparison to Influenza. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021 Sep;7(9) 1120-1130. doi:10.1016/j.jacep.2021.02.009. PMID: 33895107; PMCID: PMC7904279. URL: <https://europepmc.org/article/MED/33895107>
- Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus*. 2021 May;5 100025. doi:10.1016/j.ahjo.2021.100025. PMID: 34192289; PMCID: PMC8223036. URL: <https://europepmc.org/article/MED/34192289>
- Клинические рекомендации Фибрилляция и трепетание предсердий. Разработчик клинической рекомендации: Российское кардиологическое общество при участии: Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. Год утверждения: 2020. Пересмотр не позднее: 2022
- Джонатан П. Бедфорд, Палома Феррандо-Вивас, Оливер Редферн, Ким Раджаппан, Дэвид А. Харрисон, Питер Дж. Уоткинсон, Джеймс С. Дойдж, Впервые возникшая фибрилляция предсердий в реанимации: эпидемиология и исходы, Европейский кардиологический журнал. Острая сердечно-сосудистая помощь, том 11, выпуск 8, август 2022 г., страницы 620–628, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac080>
- Горбунова Е.В., Дуванова С.П., Мамчур С.Е. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ // Вестник аритмологии. 2023. №1 (111). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fibrillyatsiya-predserdiy-v-realnoy-klinicheskoy-praktike-na-ambulatornom-etape> (дата обращения: 16.04.2023).

REFERENCES

- Gillis AM. Atrial fibrillation and ventricular arrhythmias: sex differences in electrophysiology, epidemiology, clinical presentation, and clinical outcomes. *Circulation*. 2017;6:593-608. URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025312>
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2016;5:e1-88. URL: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw313>.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Shapkina M.Yu., Mazdorova E.V., Avdeeva E.M., Shcherbakova L.V., Ryabikov A.N., Hubacek J., Bobak M., Maljutina S.K. Dynamics of the frequency of atrial fibrillation in the Russian population sample over 13 years of observation. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2022;21(8):3108. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3108>
- Ionin V.A., Barashkova E.I., Filatova A.G., Baranova E.I., Shlyakhto E.V. Atrial fibrillation in a cohort of outpatient patients in St. Petersburg: occurrence, risk factors, antiarrhythmic therapy and prevention of thromboembolic complications. *Arterial hypertension*. 2020;26(2):192-201. URL: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201>
- Naпalkov D.A., Sokolova A.A., Skripka A.I. Features of management of patients with atrial fibrillation during the COVID-19 pandemic: current issues and possible answers. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (1): 32–34. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200669
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323 (18): 1775–6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
- Bosch NA, Cimini J, Walkey AJ. Atrial Fibrillation in the ICU. *Chest*. 2018 Dec;154(6):1424-1434. doi: 10.1016/j.chest.2018.03.040. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29627355; PMCID: PMC6335260. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627355/>
- Radwan S, Schwartz O. Disrupting the Electrical Circuit: New Onset Atrial Fibrillation in a Patient With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Cureus*. 2020 Jul;12(7) e9082. doi:10.7759/cureus.9082. PMID: 32670726; PMCID: PMC7357335.
- Magnocavallo M, Vetta G, Della Rocca DG, Gianni C, Mohanty S, Bassiouny M, Di Lullo L, Del Prete A, Cirone D, Lavalle C, Chimenti C, Al-Ahmad A, Burkhardt JD, Gallinhouse GJ, Sanchez JE, Horton RP, Di Biase L, Natale A. Prevalence, Management, and Outcome of Atrial Fibrillation and Other Supraventricular Arrhythmias in COVID-19 Patients. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8783208/>
- Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Nov;30(8) 451-460. doi:10.1016/j.tcm.2020.08.002.

- PMID: 32814095; PMID: PMC7429078.URL: <https://europepmc.org/article/MED/32814095#free-full-text>
12. Gawalko M, Kaplon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Oct;30:100631. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100631. PMID: 32904969; PMID: PMC7462635.<https://europepmc.org/article/MED/32904969#s0005>
 13. Musikantow DR, Turagam MK, Sartori S, Chu E, Kawamura I, Shivamurthy P, Bokhari M, Oates C, Zhang C, Pumill C, Malick W, Hashemi H, Ruiz-Maya T, Hadley MB, Gandhi J, Sperling D, Whang W, Koruth JS, Langan MN, Sofi A, Gomes A, Harcum S, Cammack S, Ellsworth B, Dukkupati SR, Bassily-Marcus A, Kohli-Seth R, Goldman ME, Halperin JL, Fuster V, Reddy VY. Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Incidence, Predictors, Outcomes, and Comparison to Influenza. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021 Sep;7(9):1120-1130. doi:10.1016/j.jacep.2021.02.009. PMID: 33895107; PMID: PMC7904279.URL:<https://europepmc.org/article/MED/33895107>
 14. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus.* 2021 May;5:100025. doi:10.1016/j.ahjo.2021.100025. PMID: 34192289; PMID: PMC8223036.URL: <https://europepmc.org/article/MED/34192289>
 15. Clinical recommendations Fibrillation and atrial flutter. Developer of the clinical recommendation: Russian Society of Cardiology with the participation of: All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Pacing, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Year of approval: 2020. Revision no later than:2022.
 16. Jonathan P Bedford, Paloma Ferrando-Vivas, Oliver Redfern, Kim Rajappan, David A Harrison, Peter J Watkinson, James C Doidge, New-onset atrial fibrillation in intensive care: epidemiology and outcomes, *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, Volume 11, Issue 8, August 2022, Pages 620–628, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac080>
 17. Gorbunova E.V., Duvanova S.P., Mamchur S.E. ATRIAL FIBRILLATION IN REAL CLINICAL PRACTICE AT THE OUTPATIENT STAGE // *Bulletin of Arrhythmology.* 2023. No. 1 (111). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fibrillyatsiya-predserdiy-v-realnoy-klinicheskoy-praktike-na-ambulatornom-etape> (date of access: 04/16/2023).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 25.03.2023. Принята к публикации: 26.04.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 25.03.2023. Accepted for publication: 26.04.2023

И.Н. Посохов

АОРТАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

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

Контактное лицо: Посохов Игорь Николаевич: igor@posohov.ru

Резюме

Цель этой лекции состоит в обзоре патологии аортального клапана, а также в обеспечении основы понимания важности лечения опасных для жизни заболеваний, поражающих аортальный клапан. Это понимание важно для терапевта, ставящего вопрос о том, может ли фармакологическая сосудорасширяющая терапия сохранить функцию левого желудочка и отсрочить необходимость замены аортального клапана.

Ключевые слова: аортальная регургитация, аортальная недостаточность, недостаточность аортального клапана

Для цитирования: Посохов И.Н. Аортальная регургитация в практике терапевта // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. № 2. С. 51–58. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-51-58

I.N. Posokhov

Aortic Regurgitation in the Practice of a Internist

Burnasyan State Research Center - Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency

Contact person: Posokhov Igor Nicolaevich: igor@posohov.ru

Abstract

This lecture is intended to review the pathology of the aortic valve, and to provide a basis for the understanding of and treatment of the important life-threatening diseases that affect the aortic valve. This understanding is important for the internist to question whether pharmacological vasodilator therapy could preserve left ventricular function and delay the need for aortic valve replacement.

Keywords: aortic valve; aortic regurgitation, aortic valve insufficiency

For citation: Posokhov IN. Aortic Regurgitation in the Practice of a Internist. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:51-58. (In Russian) DOI:10.33266/2782-6430-2023-2-51-58

Введение

Распространенность хронической и заболеваемость острой аортальной регургитацией (АР) изучена не так хорошо, как изучена эпидемиология другого аортального порока, стеноза. Есть данные цветной доплеровской эхокардиографии во Фраммингемском исследовании. Общая распространенность регургитации у мужчин составила 13%, у женщин – 8,5%. Однако большая часть недостаточности клапана была незначительной или легкой степени тяжести; а вот умеренная или тяжелая встречалась относительно редко, не больше полпроцента в среднем возрасте и 2–3 процента у людей старше 70 лет. Анализ данных этого исследования показал, что возраст и мужской пол являются предикторами аортальной недостаточности. Интересно, что артериальная гипертензия не помогала предсказывать АР [1]. Похожие данные приведены и в европейском исследовании клапанной болезни сердца [2].

Этиология и патология

Сведения о патологии и этиологии АР остаются в основном прежними, дополняются только лишь деталями.

Двустворчатый аортальный клапан (АК) чаще всего является причиной аортального стеноза, но может быть как причиной сочетания стеноза и недостаточности, так и причиной чистой недостаточ-

ности. Но не только патология створок играет роль при двустворчатом клапане, но ещё и патология корня аорты, при его значительном расширении [3].

Инфекционный эндокардит – нередкая причина АР, в ряде стран она стоит на 2 месте. Регургитация может происходить из-за появления вегетаций, зубрин, перфораций. Явной причиной может быть также потеря ткани створки АК [4].

При ревматическом поражении клапана наблюдается прежде всего обширное фиброзное утолщение створок и спайки комиссур. Присутствует также утолщение створок митрального клапана, и умеренно выраженный кальциноз (рис. 1, В), как аортального, так и митрального клапана [1, 4]. По аналогии с аортальным стенозом, распространённость ревматической этиологии при АР больше в странах с меньшим уровнем валового национального дохода на душу населения [2].

При артериальной гипертензии может происходить расширение аорты, её корня, створки натягиваются, им становится труднее закрывать расширенный просвет, и из-за этого происходит регургитация в самом центре АК (рис. 1, Б). Очевидно, что гипертензия должна быть тяжёлой и сопровождаться далеко зашедшим дегенеративным изменением аорты в старости [4]. Похожие явления – при несовершенном остеогенезе, синдроме Бехчета, различных артритах, гигантоклеточном арте-

риите, и при приёме некоторых снижающих аппетит препаратов.

При синдроме Марфана тоже происходит расширение аорты, её ослабление и образование аневризм, створки при этом могут как натягиваться, так и быть избыточно гибкими, что может приводить или к неполному закрытию, или к пролапсу. К марфаноподобным синдромам относятся синдром Лоеса-Дитца, Элерса-Данло и подобные [5].

АР является наиболее частым сердечным проявлением анкилозирующего спондилита. Проллиферативный эндартериит приводит к утолщению фиброзной ткани. Сначала уплотняется кольцо аорты, затем процесс переходит на створки АК. Подобные изменения может вызывать приём снижающих аппетит препаратов [4].

При разрыве или расслоении аорты происходит отрыв створок АК в месте прикрепления. Но в некоторых случаях нужно проводить дифференциальную диагностику расслоения аорты, которая может имитировать АР.

Дегенеративные кальцифицирующие процессы, являющиеся причиной аортального стеноза, также могут вызывать и регургитацию, особенно если имеется расширение аорты. 75 процентов АР в развитых странах с высоким доходом приходится именно на такие пороки клапана, и связано это в первую очередь с постарением населения в этих странах [6].

Дефект межжелудочковой перегородки может сопровождаться пролапсом створки АК. Нужно заметить: чтобы такой пролапс начался, ДМЖП должен быть достаточно большой [4].

Течение сифилиса характеризуется периаортитом, и, что немаловажно мезоаортитом, при котором поражаются эластические волокна и соединительная ткань в медиа. Замещение фиброзной тканью приводит к ослаблению стенок аорты и образованию мешковидных или веретенообразных аневризм. Аорта приобретает вид «коры дерева» из-за сморщивания интимы. Инфекция и воспаление могут распространяться на корень аорты, вызывая расши-

рение кольца аорты, что приводит к аортальной регургитации. Стеноз устья коронарных артерий приводит к стенокардии. Приступы стенокардии возникают в состоянии покоя, длятся более длительный период и не купируются нитратами [7].

Узелки при ревматоидном артрите на створках АК также могут быть причиной регургитации. Поражение клапана при ревматоидном артрите не ограничивается только узелками, присутствует и расширение корня, и разрушающий процесс в створках с пролапсом [8].

Дискретный субаортальный стеноз характеризуется появлением «гребней» под клапаном, при этом створки утолщаются и смыкаются не полностью [4].

Гемодинамика регургитационной струи

Центральное звено в оценке тяжести АР – это изучение регургитационных потоков из аорты в левый желудочек во время диастолы. В наши дни регургитационные потоки и всё, что с ними связано, поддаётся объективной количественной оценке и визуализации. Физические явления при возникновении этих потоков как в аортальном клапане, так и в митральном, в чём-то схожи.

Например, в этих потоках рассматривают так называемую проксимальную зону регургитации (Proximal Isovelocity Surface Area, PISA). Физическая суть явления, на котором основан метод PISA, заключается в том, что потоки крови как бы «собираются» к зоне схождения. И чем ближе к отверстию, тем их скорость больше. Если вычленишь зоны, в которых скорость одинакова, то они примут вид вложенных друг в друга «полусферических оболочек», общий центр которых – это центр отверстия. Согласно уравнению непрерывности, или ещё его иногда называют, «закону сохранения жидкости», поток в зоне схождения равен регургитирующему потоку, тому, который дальше по течению. И количественно поток можно рассчитать, если известны радиус сферы и скорость потока на ее поверхности.

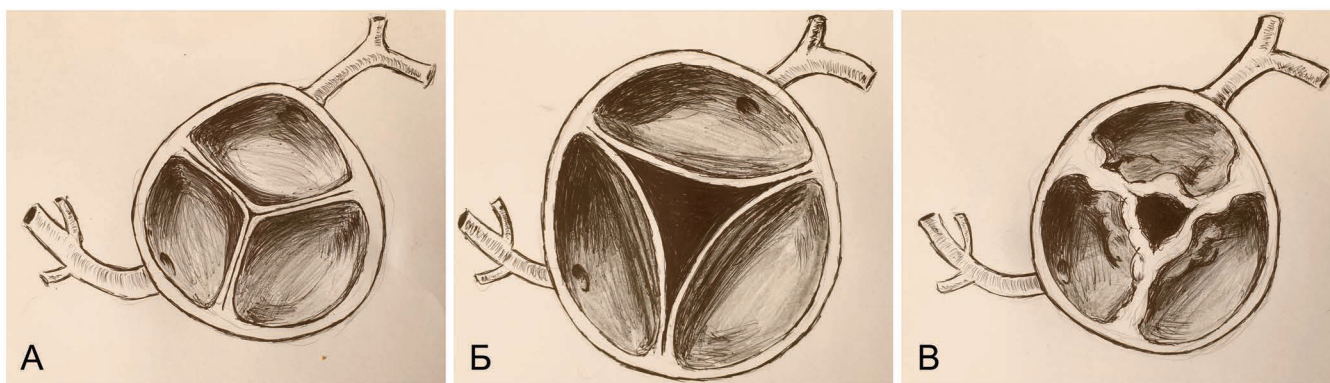


Рис. 1. Аортальный клапан. А: В норме. Б: Регургитация при расширении аорты. В: Регургитация при утолщении створок и кальцификации.

Fig. 1. Aortic valve. A, normal. B, dilated aorta and regurgitation. C, thickened calcified cusps and regurgitation.

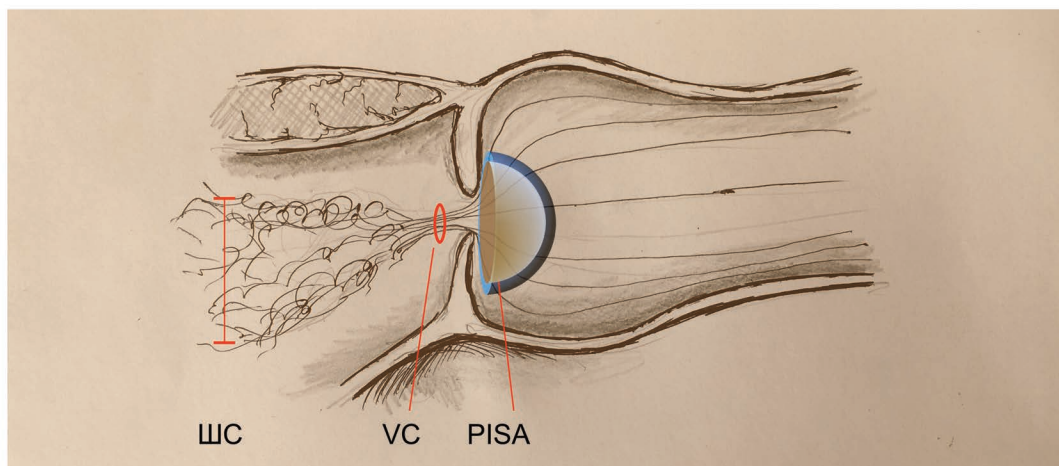


Рис. 2. Гемодинамика регургитационной струи. ШС: Ширина струи. VC: Вена контракта. PISA: проксимальная изоскоростная поверхность

Fig. 2. Hemodynamics of the regurgitation jet. ШС, jet width. VC, vena contracta. PISA, proximal isovelocity surface area

Если использовать доплеровское ультразвуковое исследование, в котором, как известно, потоки с различными скоростями окрашены по-разному, то радиус сферы, обозначающей себя переходом одного цвета в другой, становится доступным [9].

После этого доступно для вычисления и сечение эффективного отверстия регургитации. Чтобы выполнить этот расчет, необходимо знать пиковую скорость регургитационной струи. Её получают из сигнала в постоянно-волновом режиме [10].

У данного метода есть ограничения, например из-за того, что регургитационное отверстие может быть не совсем круглым, а следовательно, проксимальная изоскоростная зона получается не совсем идеальной полусферой. Но это преодолимо, например с помощью 3-d эхокардиографии [11]. Для оценки тяжести АР имеет также значение vena contracta, самый узкий участок струи из аорты в выходной тракт левого желудочка. При АР vena contracta оценивается путём измерения её ширины [10].

Ещё одно явление, которое следует понимать, при изучении гемодинамики аортальной регургитации: ширина струи в левом желудочке (ЛЖ) [12]. Регургитационная струя в ЛЖ в её точном математическом описании довольно сложное явление, относящееся к физике затопленных струй в полостях.

В разных учебниках и других публикациях можно увидеть обобщение вышеуказанных сведений, изображение регургитации в виде сложной фигуры, показанной на рис. 2.

С одной стороны проксимальная зона регургитации, где происходит конвергенция, затем вена контракта и с другой стороны – расширяющаяся струя в полости ЛЖ.

Внутрисердечная гемодинамика и последствия

Ремоделирование и изменение функций ЛЖ при АР имеет свои особенности. Если при аортальном стенозе происходит перегрузка давлением, то при недостаточности – перегрузка объёмом.

Организму человека требуется соответствующий текущим потребностям сердечный выброс, а он определяется ЧСС и эффективным ударным объёмом (ЭУО). Но кроме ЭУО есть ещё и объём регургитации (ОР), что увеличивает общий ударный объём (ОУО). А поскольку ОР возвращается обратно в желудочек во время диастолы, то соответственно, должно увеличиваться конечное диастолическое давление (КДД, другими словами, преднагрузка). Однако, это происходит не сразу, в начале развития АР КДД близко к норме. Для понимания этого явления в современной медицинской литературе [4, 13] приводят упрощённую формулу закона Лапласа:

$$\text{Напряжение на стенке ЛЖ} = (\text{давление} * \text{радиус} \text{ полости ЛЖ}) / (2 * \text{толщина стенки ЛЖ}) \quad (1)$$

Дилатация ЛЖ увеличивает его систолическое напряжение (радиус увеличивается и увеличивается значение этой дроби). Однако, систолическая функция желудочка поддерживается за счёт комбинации расширения камеры и гипертрофии (гипертрофия чаще эксцентрическая, то есть при удлинении миоцитов происходит увеличение количества саркомеров). Таким образом, при компенсированной регургитации наблюдается такое соотношение радиуса полости и толщины стенки ЛЖ, которое позволяет поддерживать нормальным или близким к норме КДД. Но в условиях развития фиброза миокарда и увеличения регургитации утолщение стенки может не успевать за гемодинамической нагрузкой. В финале увеличивающаяся постнагрузка приводит к падению систолической функции.

При тяжёлой острой АР (рис. 2Б) левый желудочек в острых условиях не может быстро увеличить объём. Конечный диастолический объём (КДО) возрастает лишь немного. Хотя ОУО и увеличивается, ЭУО при этом снижен из-за регургитации. Немного растёт систолическое и немного снижается диастолическое артериальное давление (АД), при этом КДД растёт драматически (такой рост опасен развитием

отёка лёгких). На первых порах снижение УО компенсируется увеличением ЧСС, чтобы обеспечить необходимый минутный объём, но этого может быть недостаточно. Сократительные резервы ЛЖ могут быстро истощиться и наступить кардиогенный шок.

При хронической компенсированной АР (рис. 2В) эксцентрическая гипертрофия приводит к увеличению КДО, что позволяет увеличить как ОУО, так и ЭУО. ЛЖ приспосабливается к перегрузке объемом, что ведёт к нормализации давления наполнения, то есть КДД. Опорожнение желудочков и конечный систолический объём (КСО) остаются в норме. Растёт систолическое и снижается диастолическое АД. Среди пациентов с болезнями сердца, люди с хронической АР имеют самый большой КДО ЛЖ. У них наблюдается так называемое «бычье сердце». Но при этом КДД не повышается. Адаптивный ответ на постепенно увеличивающуюся хроническую АР позволяет желудочку функционировать как эффективный насос, с высокой податливостью, который справляется с большим УО, зачастую только лишь с небольшим увеличением давления наполнения. В состоянии компенсации, во время нагрузок, например, физических, снижается сопротивление периферических сосудов, увеличивается ЧСС, укорачивая диастолу, а, следовательно и ОР на удар уменьшается. В результате увеличивается эффективный (прямой) сердечный выброс. Таким образом, происходит адекватный ответ на нагрузку, причём без существенного увеличения КДО и КДД.

При АР, также как и при аортальном стенозе, может возникать ишемия миокарда, ведь потребность в кислороде возрастает вторично по отношению к увеличению напряжения стенки. Основная часть коронарного кровотока происходит во время диастолы, а давление во время диастолы в аорте при АР ниже нормального. Не трудно догадаться, что давление коронарной перфузии снижается. Таким образом, сочетаются два фактора: повышенная

потребность в кислороде и уменьшение его поступления. Эти факторы, наряду с увеличением массы миокарда, играют свою роль в ухудшении функции ЛЖ сердца из-за ишемии [4].

При декомпенсации АР (рис. 2Г) нарушение опорожнения ЛЖ вызывает увеличение КСО и за счёт этого снижение фракции выброса, ОУО и ЭУО. Происходит дальнейшее расширение сердца, меняется соотношение радиуса и толщины стенок, вследствие чего начинает повышаться давление наполнения ЛЖ. По мере декомпенсации усиливается интерстициальный фиброз, податливость снижается, поэтому КДД и объём ЛЖ повышаются. На поздних стадиях декомпенсации давление в левом предсердии, лёгочной артерии, правом желудочке и правом предсердии повышается, а эффективный (прямой) сердечный выброс падает сначала во время физической нагрузки, а затем и в состоянии покоя. Нормального снижения КСО ЛЖ или повышения ФВ во время нагрузки не происходит. В дальнейшем развиваются симптомы сердечной недостаточности [4].

Сразу после операции на клапане КДО и давление наполнения уменьшается (уменьшается преднагрузка). А вот КСО хотя и снижается, но в меньшей степени. В результате происходит начальное падение фракции выброса. Несмотря на эти изменения, устранение регургитации приводит к увеличению ЭУО, а со временем постепенно увеличивается и фракция выброса.

Пульсовые явления в крупных артериях

Уникальная гемодинамика при аортальной недостаточности создает многочисленные эпонимические симптомы и признаки, такие как Корригана, Дюрозье, Квинке, де Мюссе, которые часто упускаются из виду в современную эпоху передовых методов визуализации, даже кардиологами [14]. Тем не менее, в плане оценки пациента с АР очень важными остаются понимание и навык определения классических для АР

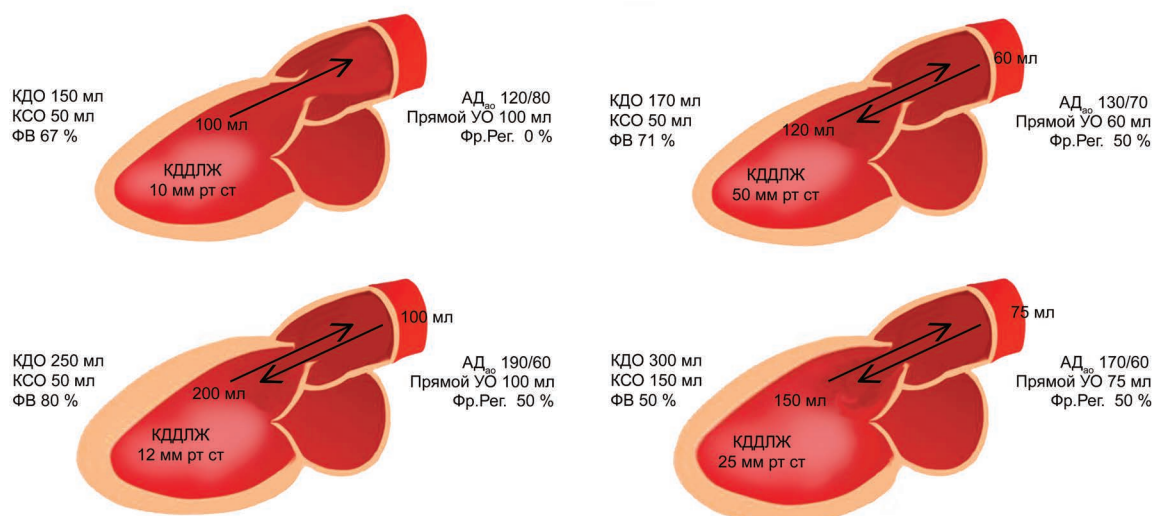


Рис. 3. Гемодинамические последствия аортальной регургитации (АР). А: нормальное сердце. Б: тяжёлая острая АР. В: хроническая компенсированная АР. Г: хроническая декомпенсированная АР. Объяснения в тексте

Fig 3. Hemodynamic consequences of aortic regurgitation (AR). A, Normal conditions. B, severe acute AR. C, chronic compensated AR. D, chronic decompensated AR. For further explanations, see text

pulsus bisferiens на сонной артерии и pulsus magnus et celer (большой и скорый) на лучевой (рис. 4). Большой и скорый пульс в англоязычной литературе называют также «water hammer pulse».

В наши дни, с развитием точных и визуализирующих техник исследования пульсовых явлений в гемодинамике, представления о механизме pulsus bisferiens и большого и скорого пульса существенно изменилось.

Так, ранее падение давления и формирование второго пика при pulsus bisferiens традиционно объясняли эффектом Вентури, который возникает в восходящей аорте в середине систолы из-за высокой скорости потока, создаваемого желудочковым выбросом [15]. Скорый пульс связывали с другим механизмом: внезапное падение давления объясняли «опорожнением артерий» в диастолу из-за регургитации крови в ЛЖ [16].

Современные технологические достижения, визуализация и регистрация потоков, анализ «интенсивности» волн (wave intensity analysis, WIA, одномерные измерения локального давления и потока) сделали возможным говорить об одном механизме pulsus bisferiens на сонной артерии и pulsus magnus et celer на лучевой. Регистрация движущихся вперёд волн давления и разряжения и движущихся назад тех же волн обнаруживает при АР раннюю диастолическую направленную вперед волну разряжения как в сонных, так и в лучевых артериях [17]. Волна согласуется с прямой передачей ранней диастолической «всасывающей» волны из желудочка во время расслабления. Эта передача становится возможной из-за клапанной недостаточности. Как таковой, эффект Вентури не играет большой роли, а все явления является результатом инерции крови, возникающей из-за того, что желудочек выбрасывает очень большой ударный объем в вазодилатированное артериальное дерево с низким периферическим сопротивлением. В этих условиях буферной функции аорты недостаточно, что приводит к большим смещениям объема крови и связанными с ними силами инерции [17].

Таким образом, возможность изучения пульсо-

вых явлений в артериях при АР имеется при применении лишь визуализирующих методик, с возможностью регистрации потоков. «Одноточечные» невизуализирующие методы, такие, как например, в осциллометрических устройствах, чаще всего основаны на довольно примитивных математических моделях [18], которые экстраполировать на людей с клапанной болезнью сердца нельзя. Более того, такие устройства категорически не рекомендуются вообще, как в клинической, так и в исследовательской практике [19, 20].

Применение осциллометрических устройств при АР создаёт ряд критических вопросов даже при измерении АД. АД у пациентов характерно большим пульсовым давлением, за счёт увеличения систолического и снижения диастолического. Диастолическое АД снижается до 30 и ниже. Часто 5 фаза тонов Короткова отсутствует. В этих случаях диастолическому давлению соответствует конец 4 фазы. Данную фазу обычный «осциллометрический» метод [21] не распознаёт. Один из критических вопросов применения «осциллометрического» метода связан также с особенностями гемодинамики и нестандартными пульсовыми волнами, рассмотренными выше. В литературе нет упоминаний ни об одном электронном устройстве, которое было бы валидировано в таких весьма специальных группах, как различные группы с любыми клапанными поражениями.

Поэтому в практике терапевта у пациентов с АР в настоящее время всё ещё требуется точное и аккуратное клиническое измерение аускультативным способом, с использованием сфигмоманометра и фонендоскопа для выслушивания тонов Короткова хорошо обученным специалистом.

Тяжесть аортальной регургитации

Действуя согласно предписанным стандартам, в практической деятельности следует, конечно, обращаться к клиническим рекомендациям минздрава по аортальной недостаточности, обновившимся в 2021 году [22]. Следует, однако, отметить, что тяжесть АР в них определяется исключительно по гемодинамическим параметрам (качественным, полуколиче-

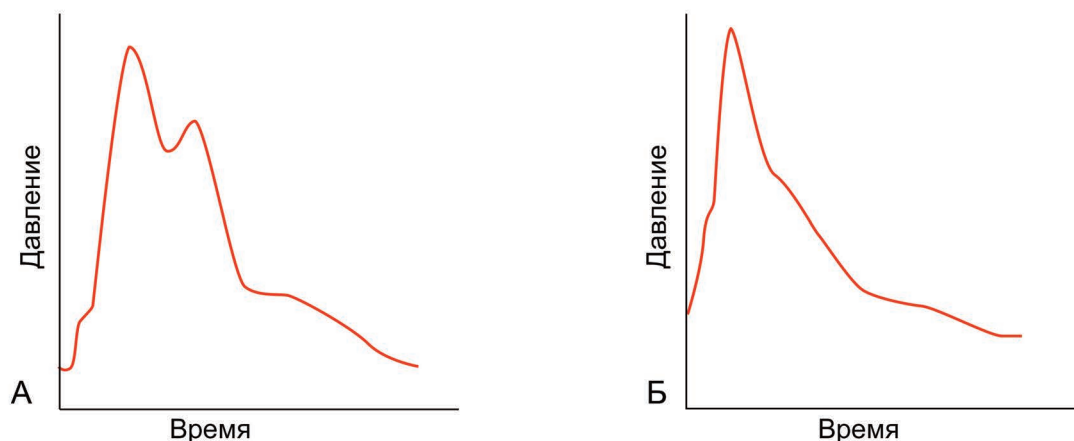


Рис. 4. А: Pulsus bisferiens. Б: pulsus magnus et celer
Fig 4. A, Pulsus bisferiens. B, water hammer pulse

Таблица 1

Стадийная классификация аортального стеноза по [12]
Stages of aortic stenosis according to [12]

Тяжесть	Определение	Анатомия	Гемодинамика	Гемодинамические последствия	Симптомы
A	В группе риска	Двустворчатый АК (или другая врожденная аномалия) Склероз аортального клапана Заболевания синусов аорты или восходящей аорты История ревматической лихорадки или известного ревматического порока сердца ИЭ	Регургитация не прослеживается или следы	Нет	Нет
B	Прогрессирующая	Кальциноз трехстворчатого клапана от легкой до средней степени тяжести Двустворчатый АК (или другая врожденная аномалия) Расширенные синусы аорты Ревматические клапанные изменения Предыдущий ИЭ	Слабая регургитация: Ширина струи < 25 % от ВТЛЖ Vena contracta < 0,3 см Объем регургитации < 30 мл / удар Фракция регургитации < 30 % Эфф. Пл. < 0,10 см ² Ангиографическая степень 1 Умеренная регургитация: Ширина струи 25 % – 64 % от ВТЛЖ Vena contracta 0,3–0,6 см Объем регургитации 30–59 мл / удар Фракция регургитации от 30 % до 49 % Эфф. Пл. 0,10–0,29 см ² Ангиографическая степень 2	Нормальная систолическая функция ЛЖ Нормальный объем ЛЖ или умеренная дилатация ЛЖ	Нет
C	Бессимптомная тяжелая	Кальцифицирующая болезнь аортального клапана Двустворчатый клапан (или другая врожденная аномалия) Расширение синусов или восходящей аорты Ревматические изменения ИЭ с аномальным закрытием створки или перфорацией	Тяжелая регургитация: Ширина струи ≥ 65% от ВТЛЖ Vena contracta > 0,6 см Обратный голодиастолический кровоток в проксимальном отделе брюшной аорты Объем регургитации ≥ 60 мл / удар Фракция регургитации ≥ 50 % Эфф. Пл. ≥ 0,3 см ² Ангиографическая степень 3-4 Кроме того, для диагностики тяжелой хронической АР требуются доказательства дилатации ЛЖ.	C1: нормальная ФВ ЛЖ (> 55%) и дилатация ЛЖ от легкой до умеренной (КДРЛЖ < 50 мм) C2: Аномальная систолическая функция ЛЖ с пониженной ФВ ЛЖ (≤ 55 %) или тяжелой дилатацией ЛЖ (КДРЛЖ > 50 мм или индексированный КДРЛЖ > 25 мм/м ²)	Нет; Целесообразны нагрузочные тесты
D	Симптомная тяжелая	Кальцифицирующая болезнь аортального клапана Двустворчатый клапан (или другая врожденная аномалия) Расширение синусов или восходящей аорты Ревматические изменения ИЭ с аномальным закрытием створки или перфорацией	Тяжелая регургитация: Ширина струи ≥ 65 % от ВТЛЖ Vena contracta > 0,6 см Обратный голодиастолический кровоток в проксимальном отделе брюшной аорты Объем регургитации ≥ 60 мл / удар Фракция регургитации ≥ 50 % Эфф. Пл. ≥ 0,3 см ² Ангиографическая степень 3-4 Кроме того, для диагностики тяжелой хронической АР требуются доказательства дилатации ЛЖ.	Симптоматическая тяжелая АР может возникать при нормальной систолической функции (ФВ ЛЖ > 55 %), дисфункции ЛЖ от легкой до умеренной (ФВ ЛЖ от 40 % до 55 %) или тяжелой дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40 %). Присутствует дилатация ЛЖ от умеренной до тяжелой.	Одышка при физической нагрузке или стенокардия или более серьезные симптомы сердечной недостаточности

ственным, количественным). В связи с этим, для более широкого понимания тактики ведения пациентов нелишним будет также изучить и классификацию, учитывающую анатомию, гемодинамику, гемодинамические последствия, и симптомы [12]. Такая классификация имеет практическую направленность, так как помогает решить, что нужно пациенту: профилактическое лечение, переходное лечение перед хирургическим вмешательством или само вмешательство. А решение определяет стадия этой классификации, А, В, С1, С2 и D (табл. 1).

Вопросы диагностики и обследования

Трансторакальная эхокардиография предоставляет диагностическую информацию об этиологии и механизме аортальной регургитации (включая возможность восстановления клапана), тяжести регургитации, морфологии восходящей аорты и ответе ЛЖ на увеличение преднагрузки и постнагрузки. В большинстве случаев этого исследования достаточно [12, 22]. Лишь иногда дополнительную информацию можно получить с помощью чрезпищевой ЭХОКГ, магниторезонансного исследования сердца, или ангиографии аорты.

Во многих ситуациях качественные (не количественные) измерения тяжести аортальной регургитации являются адекватными. Однако, количественные измерения объема регургитации и эффективной площади отверстия лучше могут предсказать клинический исход, их нужно предпочесть [23].

Очень важны измерения систолической функции левого желудочка (фракция выброса или фракционное укорочение желудочка), конечного систолического размера или объема, они позволяют прогнозировать развитие симптомов сердечной недостаточности у бессимптомных пациентов, то есть в стадиях В и С1. И, кроме этого, давать прогноз результатов операции у пациентов в стадиях С2 и D. Симптомные пациенты в стадии D с нормальной фракцией выброса имеют значительно лучшую долгосрочную послеоперационную выживаемость, чем пациенты со сниженной систолической функцией.

Для некоторых пациентов полезны чрезпищевая эхокардиография и МРТ сердца. Это нужно для тех, у кого есть несоответствие между клинической картиной и тяжестью регургитации по обычной трансторакальной ЭхоКГ или когда визуализации по ней неоптимальна. МРТ обеспечивает на сегодня самые точные и воспроизводимые измерения объема регургитации и её фракции, а также непревзойдённую оценку морфологии аорты, объема левого желудочка и его систолической функции [4]. Катетеризация сердца с помощью ангиографии (и аорты и желудочка), а также оценка тяжести регургитации – это еще один вариант диагностической тактики [22].

Применение сосудорасширяющих средств

Нужно помнить, что как только у пациента появляются симптомы, заболевание становится быстро прогрессирующим. Застойная сердечная недостаточность, перемежающаяся эпизодами острого отека

легких, и внезапная смерть возникают, как правило, у пациентов с ранее имеющимися симптомами и значительной дилатацией ЛЖ. Данные, собранные в дооперационную эпоху, показывают, что без хирургического лечения смерть обычно наступала в течение 4 лет после начала стенокардии и в течение 2 лет после начала сердечной недостаточности [24].

Увы, в настоящее время не существует специальной терапии для предотвращения прогрессирования [12]. Но лечение может быть направлено на то, что ухудшает течение болезни, например, на неконтролируемую гипертензию. Использование вазодилататоров, таких как дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, снижает систолическое давление при хронической аортальной недостаточности и в связи с этим улучшает ЭУО, то есть прямой поток (особенно при стадиях В и С), что потенциально могло бы быть более-менее полезным [4].

А вот использование бетаблокаторов для контроля артериального давления при хронической недостаточности клапана стадии В и С может дать отрицательный хронотропный эффект (и, соответственно, удлинение диастолы) что приводит к большему УО, а это, напротив, увеличивает артериальное давление [25].

В ряде руководств по ведению пациентов с пороком клапанов сердца пишут, однако, что нет никаких доказательств, что сосудорасширяющая терапия как-то повлияет на естественное течение АР. Такая терапия не отдалает потребность в замене клапана. И её не следует переоценивать [12, 26].

Тем не менее, хроническая медикаментозная терапия нужна пациентам с симптомной хронической тяжелой АР, и очень высоким риском хирургического вмешательства из-за сопутствующих заболеваний. Временная медикаментозная терапия также может использоваться для улучшения гемодинамического профиля пациентов с тяжелой недостаточностью клапана и дисфункцией левого желудочка до хирургического вмешательства [22].

Терапию сосудорасширяющими средствами следует продолжать на долгосрочной основе также, если систолическая дисфункция ЛЖ сохраняется после замены клапана. Есть сведения о том, что бета-адреноблокаторы и блокаторы ренин-ангиотензина следует рассматривать для применения пациентами со значительным расширением корня аорты (из-за кистозного медиального некроза и синдромов, связанных с болезнью Марфана), с целью замедления скорости (в долгосрочной перспективе) увеличения размера корня аорты [12].

Остальную терапию (профилактика тромбозов, инфекционного эндокардита и др.) следует проводить согласно клиническим рекомендациям, общим для всей клапанной болезни [12, 22, 26, 27]. Дополнительно следует отметить особенности рекомендаций физических нагрузок. Пациенты с легкой и средней регургитацией и пациенты с тяжелой недостаточностью, но с нормальной ФВ ЛЖ при легкой дилатации желудочков могут заниматься аэробными упраж-

нениями. Но, пациентам, у которых есть ограничения сердечного резерва и признаки снижения функции ЛЖ, нельзя заниматься соревновательными видами спорта или напряженной деятельностью.

Заключение

Следует различать острую и хроническую АР: первая связана с симптомами и гемодинамической нестабильностью и требует немедленного лечения путем восстановления или замены аортального клапана. Хроническая АР прогрессирует медленно в течение многих лет. Пациенты с хронической АР должны регулярно наблюдаться у терапевта, регулярно проходить эхокардиограммы, с тем чтобы не

пропустить приближающийся порог для вмешательства: появление симптомов чрезмерной дилатации ЛЖ и/или признаков его систолической дисфункции. Вазодилататоры имеют ряд теоретических преимуществ у пациентов с бессимптомной АР. Однако клинические исследования, в которых оценивались их эффекты, не позволяют надежно судить об их преимуществах и рисках. По этой причине решения о том, показаны ли они отдельным пациентам, в настоящее время должны основываться только на клинической оценке и опыте терапевта. Так или иначе, основными целями медикаментозной терапии у пациентов с АР является лечение застойной сердечной недостаточности и артериальной гипертензии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ /REFERENCES

- Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol*. 2018 Aug;43(8):315-334.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1231-43.
- Rashed ER, Dembar A, Riasat M, Zaidi AN. Bicuspid Aortic Valves: an Up-to-Date Review on Genetics, Natural History, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2022 Aug;24(8):1021-1030.
- Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease, 5th ed. Editor: Catherine M Otto and Robert O Bonow Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences, 2021, 488 pages.
- Fishbein GA, Fishbein MC. Pathology of the Aortic Valve: Aortic Valve Stenosis/Aortic Regurgitation. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Jul 5;21(8):81.
- Maurer G. Aortic regurgitation. *Heart*. 2006 Jul;92(7):994-1000.
- Cocora M, Nechifor D, Lazar MA, Mornos A. Impending Aortic Rupture in a Patient with Syphilitic Aortitis. *Vasc Health Risk Manag*. 2021 May 25;17:255-258.
- Roberts WC, Ko JM, Moore TR, Jones WH 3rd. Causes of pure aortic regurgitation in patients having isolated aortic valve replacement at a single US tertiary hospital (1993 to 2005). *Circulation*. 2006 Aug 1;114(5):422-9.
- Pouleur AC, le Polain de Waroux JB, Goffinet C, Vancraeynest D, Pasquet A, Gerber BL, Vanoverschelde JL. Accuracy of the flow convergence method for quantification of aortic regurgitation in patients with central versus eccentric jets. *Am J Cardiol*. 2008 Aug 15;102(4):475-80.
- Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Jul;14(7):611-44.
- Spampinato RA, Lindemann F, Jahnke C, et al. Quantification of regurgitation in mitral valve prolapse with automated real time echocardiographic 3D proximal isovelocity surface area: multi-modality consistency and role of eccentricity index. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jun;37(6):1947-1959. doi: 10.1007/s10554-021-02179-2. Epub 2021 Feb 22.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e72-e227.
- Opie LH, Bers DM. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. *Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia; 2015:429-453.
- Sztajzel JM, Picard-Kossovsky M, Lerch R, Vuille C, Sarasin FP. Accuracy of cardiac auscultation in the era of Doppler echocardiography: a comparison between cardiologists and internists. *Int J Cardiol*. 2010 Feb 4;138(3):308-10.
- Fleming PR. The mechanism of the pulsus bisferiens. *Br Heart J*. 1957 Oct;19(4):519-24.
- Suvarna JC. Watson's water hammer pulse. *J Postgrad Med*. 2008 Apr-Jun;54(2):163-5.
- Chirinos JA, Akers SR, Vierendeels JA, Segers P. A Unified Mechanism for the Water Hammer Pulse and Pulsus Bisferiens in Severe Aortic Regurgitation: Insights from Wave Intensity Analysis. *Artery Res*. 2018 Mar;21:9-12.
- Salvi P, Scalise F, Rovina M, et al. Noninvasive Estimation of Aortic Stiffness Through Different Approaches. *Hypertension*. 2019 Jul;74(1):117-129.
- Segers P, Rietzschel ER, Chirinos JA. How to Measure Arterial Stiffness in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 May;40(5):1034-1043.
- Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 3;74(9):1237-1263.
- Sharman JE, Tan I, Stergiou GS, et al. Automated 'oscillometric' blood pressure measuring devices: how they work and what they measure. *J Hum Hypertens*. 2022 May 30. Epub ahead of print.
- Аортальная недостаточность. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. [Internet]. Доступно на <http://racvs.ru/clinic/klinicheskie-rekomendatsii-2021/AN-2021.pdf>
- von Homeyer P, Oxorn DC. Aortic Regurgitation: Echocardiographic Diagnosis. *Anesth Analg*. 2016 Jan;122(1):37-42.
- Lin A, Stewart R. Medical treatment of asymptomatic chronic aortic regurgitation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Sep;9(9):1249-54.
- Sampat U, Varadarajan P, Turk R, Kamath A, Khandhar S, Pai RG. Effect of beta-blocker therapy on survival in patients with severe aortic regurgitation results from a cohort of 756 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 28;54(5):452-7.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632.
- Flint N, Wunderlich NC, Shmueli H, Ben-Zekry S, Siegel RJ, Beigel R. Aortic Regurgitation. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Jun 3;21(7):65.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 01.08.2022. Принята к публикации: 28.08.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 01.08.2022. Accepted for publication: 28.08.2022

И.Л. Ефимова

БОЛЬНИЦА ОСОБОГО НАЗНАЧЕНИЯ (К 75-ЛЕТИЮ БОЛЬНИЦЫ №6)

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

Контактное лицо: Ефимова Ирина Леонидовна: irina19031@yandex.ru

Резюме

В 2023 году исполняется 75 лет со дня основания Клинической больницы №6. По инициативе А.И.Бурназяна и при его непосредственном участии в 1946 году создан Институт биофизики, в 1948-м - медсанчасти при научно-исследовательских институтах и в «атомных городах». Первой в стране больницей для оказания помощи работникам новой научно-производственной отрасли стала Клиническая больница №6, организованная в соответствии с распоряжением Совета Министров СССР и Приказом Министерства Здравоохранения СССР от 25 сентября 1948г. на базе Московского нейрохирургического госпиталя для инвалидов Великой Отечественной войны (школьное здание на ул. Абельмановская, 4). В 1986 году врачи Клинического отдела ИБФ и Клинической больницы №6 лечили больных с лучевой болезнью, прибывших с ЧАЭС.

В 2007 году КБ №6 им.А.И.Бурназяна объединилась с Институтом биофизики в единый Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна. Ныне Клиника ФМБЦ занимает лидирующие позиции по многим направлениям. Центр становится известен выполненными впервые в России и в мире хирургическими операциями. Среди них первая в мире успешная операция по формированию уретры из лучевого аутоотространсплантата с предварительной префабрикацией слизистой щеки. Операция провели хирурги Центра урологии и андрологии. В Центре хирургии и трансплантологии выполнена первая в России экстракорпоральная резекция печени, пораженной альвеококком. В Центре нейрохирургии и сосудистой неврологии внедрялись инновационные малоинвазивные методики спасения пациентов, перенесших геморрагический инсульт. Наши клиницисты в составе сводных бригад Агентства проводят диспансеризацию в шести регионах России. Такие серьезные вызовы способны принимать на себя только сплоченная команда профессионалов, среди которых и ученые, и врачи, и инженеры, и администраторы – люди разных профессий и разных возрастов, осознанно посвятившие себя науке и медицине.

Ключевые слова: радиационная медицина, клиника, профпатология, атомная промышленность, лучевая болезнь, Чернобыль, хирургия, неврология, трансплантология

Для цитирования: Ефимова И.Л. Больница особого назначения (к 75-летию больницы №6) // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 59–66. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-59-66

I.L. Efimova

Special Purpose Hospital (to the 75th Anniversary of the Hospital №6)

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Efimova Irina Leonidovna: irina19031@yandex.ru

Abstract

2023 marks the 75th anniversary of the founding of Clinical Hospital No. 6. On the initiative of A.I. Burnazyan and with his direct participation, the Institute of Biophysics was established in 1946, and in 1948, medical units at research institutes and in "atomic cities". The first hospital in the country to provide assistance to workers of the new research and production industry was the Clinical Hospital No. 6, organized in accordance with the order of the USSR Council of Ministers and the Order of the USSR Ministry of Health of September 25, 1948. on the basis of the Moscow neurosurgical hospital for the disabled of the Great Patriotic War (school building at Abelmanovskaya street, 4). In 1986, doctors from the Clinical Department of the IBP and Clinical Hospital No. 6 treated patients with radiation sickness who arrived from the Chernobyl nuclear power plant.

In 2007, KB No. 6 named after A.I. Burnazyan merged with the Institute of Biophysics into a single Federal Medical Biophysical Center named after A.I. A.I. Burnazyan. Today, the FMBC Clinic occupies a leading position in many areas. The center becomes famous for the first surgical operations performed in Russia and in the world. Among them is the world's first successful operation to form the urethra from a radiation autograft with preliminary prefabrication of the buccal mucosa. The operation was performed by surgeons from the Center for Urology and Andrology. The first in Russia extracorporeal resection of a liver affected by alveococcus was performed at the Center for Surgery and Transplantation. The Center for Neurosurgery and Vascular Neurology introduced innovative minimally invasive techniques for rescuing patients after hemorrhagic stroke. Our clinicians as part of the combined teams of the Agency conduct medical examinations in six regions of Russia. Such serious challenges can only be taken on by a close-knit team of professionals, including scientists, doctors, engineers, and administrators - people of different professions and different ages, who have consciously devoted themselves to science and medicine.

Keywords: radiation medicine, clinic, occupational pathology, nuclear industry, radiation sickness, Chernobyl, surgery, neurology, transplantology

For citation: Efimova I.L. Special Purpose Hospital (to the 75th Anniversary of the Hospital №6) A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:59-66. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-59-66

В августе 45-го американцы сбросили атомные бомбы на Хиросиму и Нагасаки. Это событие положило начало «холодной» войне. Уже 20 августа советское правительство приняло решение о создании Первого Главного управления Совета министров СССР для организации исследований и разработке собственного атомного оружия, которые завершились испытанием атомного устройства на Семипалатинском полигоне 29 августа 1949 года, всего лишь через четыре года после войны.

Одновременно началось формирование системы защиты работников атомной промышленности и населения, проживающего на радиационно опасных объектах. Для решения этих задач в структуре 1-го Главного управления организовали медико-санитарный отдел (с августа 1947 года – 3-е Главное управление, ныне – ФМБА России). Начальником отдела назначили генерал-лейтенанта медицинской службы А.И. Бурназяна. Аветик Игнатьевич имел огромный опыт административной работы: во время Великой Отечественной войны возглавлял Военно-санитарное Управление Калининского, Прибалтийского и Дальневосточного фронтов. По инициативе Бурназяна и при его непосредственном участии в 1946 году создан Институт биофизики (ИБФ), в 1948-м - первые медсанчасти при научно-исследовательских институтах и в «атомных городах». Первой в стране больницей для оказания помощи работникам новой научно-производственной отрасли стала Клиническая больница №6, организованная в соответствии с распоряжением Совета Министров СССР и Приказом министерства здравоохранения СССР от 25 сентября 1948 г. на базе Московского нейрохирургического госпиталя для инвалидов Великой Отечественной войны (школьное здание на ул. Абельмановская, 4).

Больницу возглавил врач Иван Петрович Овсяников, приложивший много усилий и настойчивости к своевременному началу деятельности больницы, подбору квалифицированных врачебных кадров. В 1949 году, после объединения поликлиники №3 МЗ СССР с больницей №6, главным врачом назначили Г.В.Крайванова (1949 – 1952).

В больнице развернули четыре отделения: I и II терапевтические, хирургическое и неврологическое отделения. С августа 1959-го по март 1996-го неврологическим отделением заведовал Владимир Николаевич Никольский. В отделении применялись новейшие методы диагностики и лечения, создана лаборатория электрофизиологических методов исследования и электромиографии. В практику внедрено лечение вытяжением при компрессионно-корешковых синдромах, обусловленных поясничным и шейным остеохондрозом позвоночника. Врачи отделения овладели блоками передней лестничной и грушевидной мышц, сплетения позвоночной артерии. В 1966 году издано написанное В.Н.Никольским пособие по диагностике и лечению пояснично-крестцовых корешковых синдромов для врачей III Главного Управления МЗ СССР. Под руководством В.Н.Ни-

кольского проводилось обследование работников горнорудной промышленности, постоянно работающих в условиях шума и вибрации.

В октябре 1949 года в стационаре открылось отоларингологическое отделение. В этот же год пришла в отделение врач-отоларинголог Р.Н.Ходанова. Через год талантливого врача назначили заведующей отделением, которое Раиса Никитична возглавляла 32 года.

В отделении успешно применялся метод внутринозовой блокады на процессы, в основе которых лежало нарушение регулирующей деятельности вегетативной нервной системы. Научные работы Р.Н.Ходановой по проблемам профессиональной интоксикации представляли ценный опыт наблюдательного клинициста, одинаково хорошо владеющего методом клинического анализа и блестящей оперативной техники, успешно применяемой при лицевых и ларингологических пластических операциях.

К концу 1940-х годов в штате больницы числилось: 20 врачей, более 100 сотрудников старшего и среднего медперсонала, около тысячи человек ежедневно посещали поликлинику. Поэтому встал вопрос о расширении больницы. В 1953 году в районе деревни Щукино на северо-западе Москвы выделили земельный участок для строительства больничного комплекса и начато строительство детского корпуса, котельной, прачечной, гаража и морга, а затем 9-этажного главного корпуса.

В постановлении Совета министров СССР от 2 ноября 1953 года предписывалось: «Обязать Министерство здравоохранения СССР построить в 1954-1955 годах Центральную клиническую больницу Министерства здравоохранения на 400 коек для обслуживания работников Министерства среднего машиностроения, его объектов и научно-исследовательских учреждений, предусмотрев в составе указанной больницы специальное отделение для лечения больных с профессиональными заболеваниями».

Главврачи больницы И.Н. Курганников (1957 – 1959) и Г.И.Сидоров (1960 – 1977) вложили немало сил и энергии в строительство больничного городка. Георгий Иванович проводил большую работу по строительству больницы №6, по оснащению её современным оборудованием и медицинской аппаратурой, подбору квалифицированных медицинских кадров, организации лечебного процесса в отделениях поликлиники и здравпунктах. В период директорства Г.И.Сидорова сдан в эксплуатацию корпус Центральной патологоанатомической лаборатории и Бюро Центральной судебно-медицинской экспертизы Главного управления, онкорадиологический корпус, где применялся весь комплекс сочетанного лечения опухолевых больных.

С 1957 года заместителем главного врача по медицинской части назначили талантливого врача-терапевта И.А.Новикова. Иван Алексеевич внёс большой вклад в решение проблемы свёртываемости крови. Разработанная им оригинальная методика тромбообразования нашла признание в литературе. Опубликовал ряд работ, посвящённых состоянию коагулирующих веществ и показателей крови у человека в новом освещении. Исследовал

проблемы профпатологического направления, в ходе которых установил ряд закономерностей, связанных с функциональным состоянием печени и биохимическими сдвигами, возникшими под влиянием внешних воздействий.

Будучи заместителем главного врача, И.А.Новиков проводил большую организационную работу по улучшению лечебного процесса, повышению квалификации врачей и медперсонала больницы. При его непосредственном участии открылись урологическое, детское, пульмонологическое отделения, Станция переливания крови, загородное отделение для выздоравливающих больных, реанимационно-анестезиологическое отделение, лаборатория радиоизотопной диагностики. И.А.Новиков являлся председателем научного Совета, руководил конференциями врачей и медицинских сестёр больницы.

В 1960-е годы в больнице организованы новые хирургические отделения: грудной хирургии, урологическое, кабинет функциональной диагностики. В 1961 году отделение грудной хирургии возглавил Владимир Александрович Жмур - крупный специалист в области хирургии крупных венозных и артериальных стволов, хирургии средостения. Впервые в нашей стране проводил хирургическое лечение злокачественной миастении путём удаления опухоли вилочковой железы. В 1959 году им впервые проведена резекция брюшной аорты. Многолетний клинический опыт, богатая эрудиция позволили В.А.Жмuru свободно разбираться в диагностике хирургических заболеваний и избирать рациональные пути лечения больных. В практику работы отделения внедрялись новые виды операций на лёгких, сердце и сосудах с применением пластических материалов.

В 1960-х – 1970-х годах значительно укрепилась материальная база Щукинского больничного городка, больничное объединение преобразовалось в медицинское учреждение клинического типа. После окончания ремонта детского корпуса в 1961 году в нем развернули детское общесоматическое отделение на 75 коек, из них 20 боксированных коек для детей грудного возраста. До августа 1963 года отделением заведовала М.И.Петренко, с августа 1963 года - Л.Н.Артёмкина.

Отделение принимало детей из медицинских учреждений III Главного Управления МЗ СССР и являлось многопрофильной детской больницей. На базе отделения работали рентгеновский, физиотерапевтический кабинеты, кабинет функциональной диагностики и аллергических методов исследования. Благодаря умелому руководству и высокому профессионализму Л.Н.Артёмкиной больным детям оказывалась вся необходимая лечебная помощь на современном научном уровне. Например, были спасены 6 детей, поступившие из Белорусской ССР с тяжёлым отравлением. В отделении применялись новые методы обследования детей с заболеваниями мочевыводящей системы. При обследовании и лечении детей с острым лейкозом удалось добиться на длительный срок клинической ремиссии.

Одним из лучших в Москве считалось гинекологическое отделение больницы. С 1961 по 1984 годы заведовал отделением Александр Андреевич Вербенко, владевший техникой всех акушерских и гинекологических операций. К наиболее актуальным исследованиям А.А.Вербенко можно отнести работы, посвящённые изучению влияния профессиональных факторов на специфические функции женского организма. В 1974 году защитил докторскую диссертацию «О влиянии ионизирующей радиации на половую систему женщин». Результаты этой работы вошли в основу ряда рекомендаций и предложений по разработке гигиенических условий труда женщин на вредных производствах. В отделении использовались современные методы диагностики: кольпоскопия, метросальпингография, кульдоскопия, проводились сложнейшие операции. Самая сложная в гинекологии – расширенная экстирпация матки по поводу рака шейки матки – производилась по методике Добротина. При консервативном лечении широко использовалась физиотерапия, химиотерапия злокачественных опухолей. Активно применялся магнитофонно-машинописный метод ведения истории болезни.

К концу 1960-х годов клиническая больница №6 выросла в крупное лечебно-профилактическое учреждение, лечебно-диагностический и организационно-методический центр Третьего Главного управления.

В 1964 году в штатное расписание больницы введено анестезиологическое отделение. С 1964-го по 1978 годы заведовал отделением анестезиологии и реанимации больницы Борис Константинович Рыбаков. При его руководстве в КБ №6 началось широкое внедрение в практику новых современных методов обезболивания, освоены и впервые стали применяться такие методы диагностики и лечения, как электрическая дефибрилляция сердца при нарушениях сердечного ритма, раздельная интубация главных бронхов при бронхологических исследованиях и операциях на лёгких, автоматическая управляемая вентиляция лёгких с использованием новейших дыхательных аппаратов. В лаборатории отделения реанимации и интенсивной терапии на современном оборудовании проводился экстренный лабораторный контроль кислотнощелочного состояния и газового состава крови, водно-солевого и сахарного обмена биохимического состава крови.

С вводом в эксплуатацию в 1973 году радиологического корпуса Клиническая больница №6 превратилась в современное многопрофильное лечебно-профилактическое учреждение, где не только оказывалась высококвалифицированная медицинская помощь работникам оборонных отраслей промышленности, но и проводилась серьёзная работа по подготовке среднего медицинского и врачебного персонала учреждений 3-го Главного управления. С декабря 1972 до 1996 года заведовал радиологическим отделом Станислав Янович Бальсевич – высококвалифицированный специалист в области лучевой терапии и онкологии. Одним из первых применил и внедрил в практику внутривенное введение радиоактивного золота с большой

активностью при опухолях брюшины, нейлоновые трубочки с радиоактивным кобальтом, конвергентную лучевую терапию, сочетанное и комбинированное лечение при опухолях различной локализации.

Высвобождение ряда помещений в связи с завершением строительных работ позволило проводить дальнейшую специализацию лечебно-диагностической службы. В 1965 году организована радиоизотопная лаборатория, в 1968 году - эндокринологическая лаборатория и кабинет электрофизических методов исследования, преобразованный в 1980 году в лабораторию электрофизических методов исследования. За короткий срок созданы бактериологическая лаборатория, урологический, ортопедический кабинеты; кабинеты психиатра, инфекционных заболеваний и др.

В 1977 году главным врачом почти 20 лет КБ №6 являлся П.Н.Захаров. Им проделана большая работа по улучшению организации приёма и обслуживанию больных на дому, по разукрупнению территориальных участков, по укомплектованию поликлиники квалифицированными кадрами, по улучшению качества диспансеризации. Капитально отремонтирован главный корпус, построено и принято в эксплуатацию 9-этажное здание клинической больницы, открыты 3 специализированных терапевтических и неврологическое отделения, отделение реанимации и специализированная бригада скорой помощи. Благодаря активной деятельности П.Н.Захарова организованы такие виды специализированной помощи, как гипербарическая оксигенация, гемосорбция, открыто 2-ое кардиологическое отделение, создана онкорadiологическая служба. Одной из первых в системе МЗ СССР Клиническая больница №6 внедрила в повседневную практику лазерную технику, стала применять для решения управленческих задач электронно-вычислительную технику.

В 1960 году на базе Клинической больницы №6 разместили клинический отдел Института биофизики, основанный в 1951 году известным терапевтом, профессором Н.А.Куршаковым (1951 – 1964). В состав Клинического отдела Института биофизики входило терапевтическое отделение на 60 коек и неврологическое отделение на 30 коек для больных с профессиональными заболеваниями и больных с общей патологией, работающих в основном производстве. В первые годы существования Клинического отдела терапевтическим отделом заведовал П.М. Киреев, неврологическим – И.С.Глазунов, хирургическим – В.Н.Петушков.

В 1963 году из терапевтического 60-коечного отделения Клинического отдела выделено 26-коечное терапевтическое отделение для решения одной из проблем, стоящих перед Институтом биофизики, в последующем преобразованное в отделение для гематологических больных, которое возглавил опытный гематолог А.Е.Баранов. В 1974 году Клинический отдел Института биофизики возглавила профессор А.К.Гуськова.

С момента начала деятельности Клинической больницы № 6 Клинический отдел Института био-

физики оказывал больнице большую помощь в лечебно-диагностической, консультативной, научно-исследовательской и педагогической работе, подготовке врачей - профпатологов. В апреле 1986 года врачи Клинического отдела ИБФ и Клинической больницы №6 лечили больных с лучевой болезнью, прибывших с ЧАЭС.

После аварии на Чернобыльской АЭС поступление пациентов в клинику ИБФ началось в ночь на 27.04. В Москву двумя самолётами доставили 207 человек, в том числе 115 – с первоначальным диагнозом ОЛБ, подтверждённым впоследствии у 104 человек. В Киев с подозрением на ОЛБ поступили около 100 человек (диагноз был верифицирован у 30). Позднее клиника приняла ещё 148 человек из числа первых участников расследования причин и минимизации последствий аварии. Помогали прикомандированные на 2 недели и одновременно обучавшиеся врачи из клинической больницы №6. В больнице №6 был создан штаб, управлявший хозяйственным обеспечением всей сложной деятельности клинического отдела (главный врач П.Н.Захаров) с участием специалистов из ИБФ (Ю.Г.Григорьев, К.И.Гордеев и др.). Из воспоминаний Ю.Г.Григорьева: «Пострадавшие, поступившие в больницу №6, были в тяжёлом состоянии. Врачам клиники было очень трудно с ними работать как физически, так и морально. Уже спустя несколько дней после аварии медперсонал явно астенизировался, малейшее замечание могло привести к бурной неадекватной реакции. В моём присутствии дежурный врач, сдавая ночное дежурство и рассказывая о тяжёлых больных, разрыдалась. Необходимо помнить, что медицинский персонал, находясь в палате с пострадавшими, подвергался достаточно интенсивному облучению (вокруг палаты с больными все ближайшие помещения пустовали – нижние, верхние этажи и боковые)».

А.К.Гуськова очень точно описала эмоциональное состояние врачей и медперсонала: «За эти дни оснащалась клиника и входили в действие новые приборы и методы. Появлялось радостное ощущение самоутверждения: «мы можем», «мы полезны», «мы умеем». Так важно, что у нас был хотя и недолгий, но очевидный «скрытый период» (10 – 14 дней) – до первых потерь, чтобы окрепнуть хоть немного. Потом пришла пора горьких, пережитых опять же вместе с родными и друзьями погибших и со всей страной, потерь и сурового анализа (всё ли мы сделали для спасения?). Отчаянная борьба за жизнь остальных продолжалась, и снова – вместе пережились первые радости перехода к восстановлению. Нужно было видеть в зале светлеющие лица врачей, с которыми проводился очередной утренний разбор «сегодняшнего дежурства»: «вышел из агранулоцитоза», «ещё один перестал температурить», «отпала необходимость во введении средств для борьбы с кровотечением». И снова эпизоды чётких, продуманных докладов о ежедневной битве за жизнь – дежурствах М.В.Кончаловского, С.Н.Пушкарёвой, Л.Н.Петросян, Э.В.Евсеевой, П.В.Чесалина, доклады хирургов: Л.Селезнёвой, А.Крылова, А.В.Ба-

рабановой, отоларинголога Е.М.Дорофеевой». В результате самоотверженной работы удалось спасти десятки людей с ОЛБ высокой степени тяжести.

С целью объединения научного и практического опыта в 1997 году на базе КБ №6 создан головной в системе Федерального управления центр профессиональной патологии, в состав которого вошли ведущие специалисты в области радиационной медицины клиники ИБФ и КБ №6. А.Ю.Бушманов – с 1999 года – руководитель Центра профпатологии КБ №6 и одновременно заведующий клиническим отделом ИБФ рассказывал: «Мы создали неприкосновенный запас на трое суток для 10-ти поражённых острой лучевой болезнью. Такое число учитывает прогноз возможных аварий, которые могут произойти на территории нашей страны, исключая, конечно, глобальные катаклизмы типа чернобыльской. Это очень дорогостоящий набор медикаментов, защитной одежды, радиометрических приборов. У нас «на телефоне» две дежурные бригады специалистов, готовых в случае необходимости собраться в клинике в течение 1 - 1,5 часов. С течением времени количество случаев лучевой болезни уменьшается. Поэтому сегодня (данные на 2003 год) мы видим не более пяти профессиональных заболеваний в год, причём связанных с радиационным воздействием на работников со стажем, «основные» миллизиверты набравших в 60-70-х годах». Впрочем, отделения больницы не пустуют, в них находятся на регулярном обследовании и лечении все, кто когда-либо перенёс острую или хроническую лучевую болезнь, местные лучевые поражения, либо контактировал с радиационно-химическими факторами».

С 1 октября 1998 года главным врачом КБ №6 назначили кандидата медицинских наук А.М.Москвичева (1998 – 2000). С его приходом заметно оживилась деятельность коллектива больницы. Заместителем главного врача в 1977 году назначили Л.В.Аверьянову. С февраля 1998 года эту должность занимал доктор медицинских наук, профессор В.В.Щетинин, с 2000 по 2005 годы - главврач КБ №6. Он уделял большое внимание контролю качества оказания медицинской помощи, связям с научно-исследовательскими учреждениями и клиническими больницами г. Москвы и других регионов России.

7 июля 2007 года распоряжением Правительства Москвы Клинической больницы №6 ФМБА России присвоено почётное наименование «Клиническая больница №6 имени А.И.Бурназяна Федерального медико-биологического агентства».

В 90-е годы в связи со сложившейся тяжелой ситуацией в области финансирования отечественной науки и здравоохранения Институт биофизики и Клиническая больница № 6 стали утрачивать передовые, ранее приобретенные позиции в Российской

Федерации по дальнейшему продвижению в проведении научных и клинических исследований воздействия на организм человека радиационных факторов. С целью восстановления их научного и клинического потенциала в 2007 году было принято решение объединить Институт биофизики и Клиническую больницу № 6 им. А.И.Бурназяна в единый Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна.

Клиника ФМБЦ занимает лидирующие позиции по многим направлениям. Центр становится известен впервые выполненными в России и в мире хирургическими операциями. Среди них первая в мире успешная операция по формированию уретры из лучевого аутоотрансплантата с предварительной префабрикацией слизистой щеки. Операцию провели хирурги Центра урологии и андрологии.

В Центре хирургии и трансплантологии выполнена первая в России экстракорпоральная резекция печени, поражённой альвеококком. Врачи эксплантировали печень из тела пациента, с помощью специальной аппаратуры удалили поражённые участки и вновь «запустили» здоровый фрагмент в теле пациента, который теперь идет на поправку. Команда трансплантологов ФМБЦ также успешно провела первую в России лапароскопическую эксплантацию доли печени у донора. Использование такой методики дает донорам возможность на ускоренное восстановление после вмешательства.

В Центре нейрохирургии и сосудистой неврологии внедрялись инновационные малоинвазивные методики спасения пациентов, перенесших геморрагический инсульт. Портальная эндоскопическая нейрохирургия – это топовый уровень сегодняшней медицинской практики и доступен он в единичных российских клиниках.

Традиционным поставщиком сенсационных методик стал Центр биомедицинских технологий, разработавший совместно с клиницистами-ортопедами новые способы использования мезенхимальных стволовых клеток в лечении дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Также был расширен Клинико-диагностический центр педиатрии и реорганизовано отделение спортивной травмы и спортивной медицины – из дневного стационара в круглосуточный стационар. Это открыло перед Клиникой широкие перспективы.

Наши клиницисты в составе сводных бригад Агентства проводят диспансеризацию в шести регионах России. Такие серьезные вызовы способна принимать на себя только сплоченная команда профессионалов, среди которых и ученые, и врачи, и инженеры, и администраторы – люди разных профессий и разных возрастов, осознанно посвятившие себя науке и медицине.



Рис. 1. Коллектив гинекологического отделения. 1964 год
Fig. 1. The team of the gynecological department. 1964

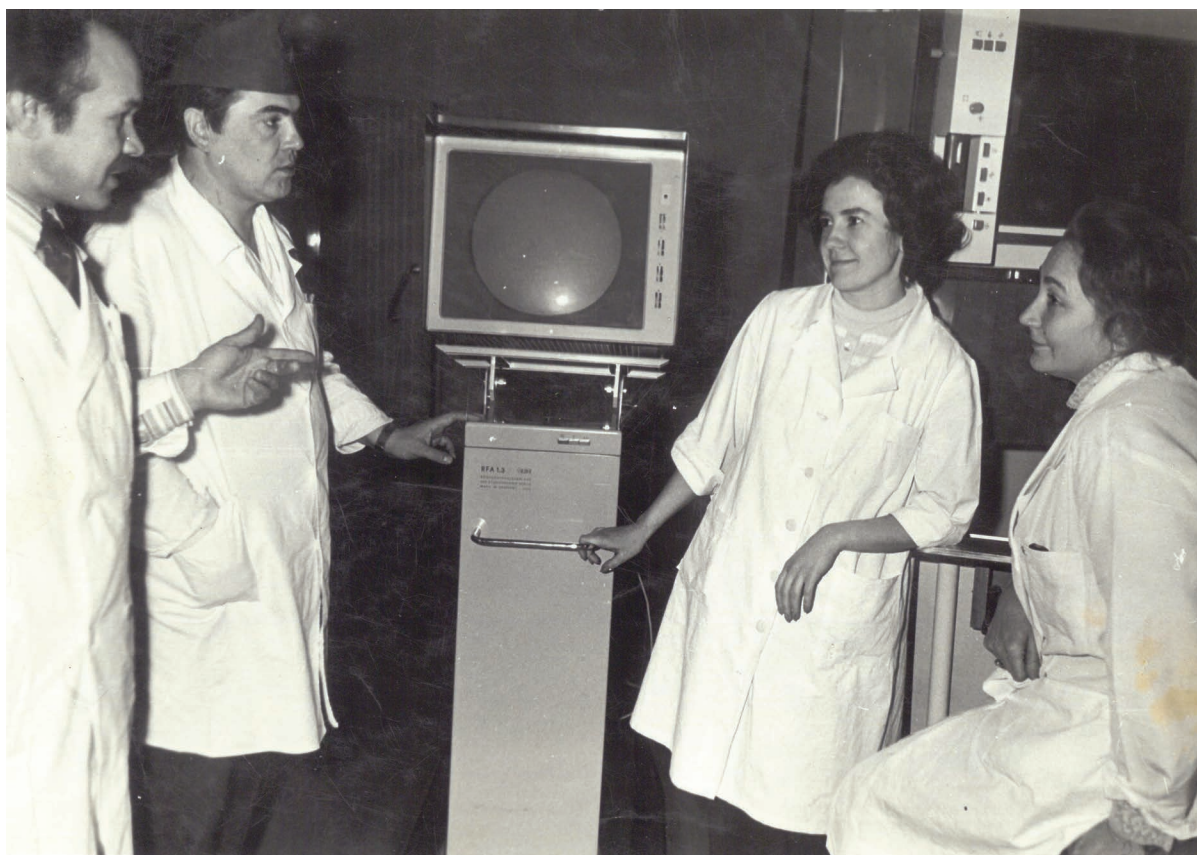


Рис 2. Рентгениагностическое отделение (Маннанов И.С.,_радиолог Лазарев Ю.Г.,_рентгенлаборант Грановская Л.С.,_врач Шмелева М.А.)
Fig. 2. X-ray diagnostic department (Mannanov I.S.,_radiologist Lazarev Yu.G.,_radiologist Granovskaya L.S.,_doctor Shmeleva M.A.)



Рис. 3. Совет старших медицинских сестер. 1960-е годы
Fig. 3. Council of senior nurses. 1960s



→ н. р. А.И.Лопатинская, А.А.Егорова, В.Н.Никольский, А.А.Князева, А.П.Мельникова;
в. р. О.И.Воронова, Л.П.Данильченко, Л.А.Татанова, Ф.А.Романова, Ю.И.Абрамов, В.П.Сандлер

Рис 4. Заведующий неврологическим отделением В.Н.Никольский с коллегами. 1980-е годы
Fig. 4. Head of the neurology department VN Nikolsky with colleagues. 1980s



Рис 5. Сотрудники вибрационной бригады на выезде в шахте (глубина 700 метров)
Fig. 5. Employees of the vibration team at the exit in the mine (depth 700 meters)



Рис 6. Врачи ФМБЦ имени А.И.Бурназяна во время операции по пересадке печени
Fig. 6. Doctors of the A.I. Burnazyan Federal Medical and Biomedical Center during a liver transplant operation

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Григорьев Ю.Г. Жизнь и творчество учителя. 2005. С. 139.
2. Гуськова А.К. Атомная отрасль глазами врача. М., 2004. С. 157.
3. Хисамов А. Больница особого назначения // Медицинская газета. 2003. № 80.

REFERENCES

1. Grigoryev Yu.G. Zhizn i Tvorchestvo Uchitelya = The Life and Work of a Teacher. 2005. P. 139 (In Russ.).
2. Guskova A.K. Atomnaya Otrasl Glazami Vracha = The Nuclear Industry Through the Eyes of a Doctor. Moscow Publ., 2004. P. 157 (In Russ.).
3. Khisamov A. Special Purpose Hospital. Meditsinskaya Gazeta. 2003;80 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 28.04.2023. **Принята к публикации:** 20.05.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 28.04.2023. **Accepted for publication:** 20.05.2023

В ОКРУЖНОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ФМБА РОССИИ ПО ЦФО ПОДВЕДЕНЫ ИТОГИ КОНКУРСА «ЛУЧШИЙ СПЕЦИАЛИСТ СО СРЕДНИМ МЕДИЦИНСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ»

В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна накануне всеобщего праздника Дня медицинской сестры были подведены итоги профессионального конкурса «Лучший специалист высшим сестринским, средним медицинским и фармацевтическим образованием».

На церемонии награждения в окружном центре ФМБА России в Центральном федеральном округе присутствовали представители сестринских служб КБ № 33 (г. Нововоронеж), ЦМСЧ № 119 (г. Москва), Центра Стоматологии (г. Москва), МСЧ № 57 (п. Редькино, Тверская обл.), МСЧ № 135 (г. Десногорск, Смоленская обл.). Также мероприятие посетили Елена Сарайкина – главный специалист по управлению сестринской деятельностью в ЦФО и Ольга Матюхина – главный специалист по управлению сестринской деятельностью ФМБА России.

С приветственным словом к участникам конкурса обратился заместитель генерального директора по медицинской части Олег Паринков: *«Я хочу поблагодарить всех, кто принял участие в конкурсе, потому что, только обмениваясь опытом, анализируя, исследуя, мы можем все вместе профессионально расти и развиваться. Я сердечно поздравляю всех с наступающим праздником! Хочу пожелать вам душевных и физических сил! Желаю вам крепкого здоровья и стойкости. Благодарю вас за вашу работу!»*.

Всего в конкурсе «Лучший специалист со средним медицинским образованием» в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна и Центральном федеральном округе приняло участие 42 конкурсанта.

В ФГБУ ГНЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в номинации «Лучший организатор сестринского дела» заняли призовые места:

1 место: Соловьева Светлана Владимировна – Старшая медицинская сестра, отделение обезболивания
2 место: Чередниченко Наталья Вячеславовна – Старшая медицинская сестра, КВЗ III уровня
3 место: Лукашова Элла Игоревна – Старшая медицинская сестра, отделения медицинской реабилитации с кабинетом гипербарической оксигенации

В номинации «Лучшие обучающие практики в работе специалистов среднего звена: видеоролик по выполнению манипуляции» заняли призовые места:

1 место: Шиханова Елена Федоровна – Медицинская сестра функциональной диагностики комплексного врачебного здравпункта III уровня
2 место: Мокрушина Наиля Наильевна – Медицинская сестра анестезист отделения анестезиологии и реанимации №1

3 место: Лотарева Юлия Юрьевна – Медицинская сестра отделения стоматологии КВЗ III уровня

В номинации «Лучшая методическая разработка школы здоровья для пациентов» заняли призовые места:

1 место: Кобранова Мария Александровна – Медицинская сестра хирургического отделения №2
2 место: Кузьмина Надежда Сергеевна – Медицинская сестра офтальмологического отделения с кабинетом лазерной хирургии
3 место: Бучина Марина Сергеевна – Медицинская сестра процедурная отделения реанимации и интенсивной терапии кардиологического центра

По Центральному федеральному округу в номинации «Лучший организатор сестринского дела» заняли призовые места:

1 место: Степанова Ольга Феликсовна – ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
2 место: Ратных Вера Васильевна – КБ № 33, Нововоронеж
3 место: Саркулова Татьяна Вячеславовна – ЦМСЧ №119, г. Москва.

В номинации «Лучшие обучающие практики в работе специалистов среднего звена: видеоролик по выполнению манипуляции» заняли призовые места:

1 место: Фомичева Юлия Евгеньевна – Центр Стоматологии, г.Москва
2 место: Королева Виктория Николаевна – МСЧ № 57, п.Редькино, Тверская обл.
3 место: Абрамова Наталья Михайловна – ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

«С 2019 года наш центр является окружным медицинским центром по работе со всеми медицинскими организациями, входящими в Центральный федеральный округ. В 2021 году мы впервые провели конкурс на лучшую медицинскую сестру среди работников нашего учреждения, а в этом году к нам уже присоединились организации ЦФО. Поэтому очень приятно видеть коллег из других медицинских учреждений. Разрешите поздравить вас с профессиональным праздником, пожелать вам в этот день, прежде всего, спокойствия, терпения, и пусть будет мирное небо над головой», – поздравила коллег заместитель главного врача по терапевтической и амбулаторно-поликлинической помощи Ольга Касымова, награждая победителей ЦФО.

