

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

ISSN: 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:
концепция исчерпывающего диагноза
и дифференцированного лечения опухолей головного мозга

Современная диагностика опухолей
головного мозга

Метастатическое поражение головного мозга

Опухоли мозжечка и четвертого желудочка у детей

Стереотаксическая радиохирургия и радиотерапия

Также в номере:

Сирингома: трудности постановки диагноза

Миелодиспластический синдром и острый лейкоз

Синдром бабуина: обзор клинических случаев

Опыт использования серотонина в отделении
реанимации

№5 ТОМ 4
2023



портал
CON-MED.RU



Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2023 / Том 4 / №5

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:
концепция исчерпывающего диагноза
и дифференцированного лечения опухолей головного мозга

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Леонид Иванович Дворецкий,

д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Лихтерман Леонид Болеславович,

д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Leonid B. Likhтерman, Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»

127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Все права защищены. 2023 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода 14.08.2023

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЛАВНАЯ ТЕМА <i>Lecture</i>	MAIN TOPIC <i>Lecture</i>
Принципы современной диагностики опухолей головного мозга Л.Б. Лихтерман, В.А. Охлопков, М.В. Рыжова, Г.П. Снигирева, Л.В. Шишкина, И.Н. Пронин, Н.Е. Захарова, А.И. Баталов, В.Н. Корниенко	Principles of modern brain tumor diagnosis L.B. Likhтерman, V.A. Okhlopov, M.V. Ryzhova, G.P. Snigireva, L.V. Shishkina, I.N. Pronin, N.E. Zakharova, A.I. Batalov, V.N. Kornienko
6	6
Оригинальная статья	Original article
Опухоли мозжечка и четвертого желудочка у детей: поздняя диагностика в эру повсеместной доступности нейровизуализации Ю.В. Кушель, Е.И. Сафронова	Tumors of the cerebellum and fourth ventricle in children: late detection in an era of widespread neuroimaging availability Yu.V. Kushel, E.I. Safronova
17	17
Оригинальная статья	Original article
Стереотаксическая радиохирургия и радиотерапия в комплексном лечении пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, И.Н. Пронин, Л.Б. Лихтерман, Р.И. Загиров	Stereotactic radiosurgery and radiotherapy in complex treatment of patients with intracranial pilocytic astrocytomas Yu.Yu. Trunin, A.V. Golanov, A.N. Konovalev, I.N. Pronin, L.B. Likhтерman, R.I. Zagirov
25	25
Клинический случай	Clinical Case
Клинический случай применения малоинвазивного «burr hole» микрохирургического доступа в хирургии опухолей боковых желудочков Д.И. Пицхеллаури, С.А. Маряшев, Н.С. Грачев	Clinical case of using the minimally invasive “burr hole” microsurgical approach in the lateral ventricle tumor surgery D.I. Pitskhelauri, S.A. Maryashev, N.S. Grachev
32	32
Обзор	Review
Метастатическое поражение головного мозга: клиника, диагностика и лечение А.В. Голанов, С.М. Банов, Е.Р. Ветлова, К.Ф. Вартамян, Е.М. Жмаева	Metastatic brain tumor. Clinical features, diagnosis and treatment A.V. Golanov, S.M. Banov, E.R. Vetlova, K.F. Vartanyan, E.M. Zhmaeva
37	37
Обзор	Review
Систематический обзор современных тенденций оценки качества жизни у пациентов со злокачественными новообразованиями (обзор литературы и клинических рекомендаций) А.Л. Скугарев, А.В. Семенов, Н.В. Хитров	A systematic review of current trends in quality of life assessment in patients with malignant neoplasms (literature review and clinical guidelines) A.L. Skugarev, A.V. Semenov, N.V. Khitrov
45	45
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ	INTERNAL DISEASES
Клинический случай	Clinical Case
Трудности в дифференциальной диагностике миелодиспластического синдрома и острого лейкоза А.В. Мальцева, В.А. Мун, Ш.В. Игамбердиев, Ю.Б. Червякова, М.А. Громова, М.Р. Мазра, Т.О. Мышляева, А.А. Копелев	Difficulties in the differential diagnosis of myelodysplastic syndrome and acute leukemia A.V. Maltseva, V.A. Moon, Sh.V. Igamberdiev, Yu.B. Chervyakova, M.A. Gromova, M.R. Mazra, T.O. Myshlyayeva, A.A. Kopelev
58	58
Обзор	Review
Синдром бабуина или симметричная интертригинальная и изгибная экзантема, связанная с лекарственными средствами. Обзор клинических случаев Д.И. Трухан	Baboon syndrome or symmetric intertrigonal and flexible exanthemas associated with medicines. Review of clinical cases D.I. Trukhan
63	63
КАРДИОЛОГИЯ	CARDIOLOGY
Обзор	Review
Пациент с фибрилляцией предсердий на приеме у врача общей практики О.А. Полякова, Е.В. Миронова, Г.П. Гришин, О.Д. Остроумова	A patient with atrial fibrillation at a general practitioner's appointment O.A. Polyakova, E.V. Mironova, G.P. Grishin, O.D. Ostroumova
71	71
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ	ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE
Оригинальная статья	Original article
Опыт использования серотонина адипината в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов нехирургического профиля с дисфункцией желудочно-кишечного тракта Н.П. Кротенко, М.С. Гриненко	The experience of using serotonin adipate in intensive care unit for non-surgical patients with gastrointestinal dysfunction N.P. Krotenko, M.S. Grinenko
81	81
ДЕРМАТОЛОГИЯ	DERMATOLOGY
Клинический случай	Clinical Case
Сирингома. Почему так сложно поставить клинический диагноз дерматологу? Л.И. Глебова, Е.В. Задюнченко, Е.Е. Радионова, Ю.А. Мурашова	Syringoma. Why is it so difficult for a dermatologist to make a clinical diagnosis? L.I. Glebova, E.V. Zadiyonchenko, E.E. Radionova, Yu.A. Murashova
93	93
КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ	CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING
Молодой пациент с жалобами на частый «жирный» стул и кашель с мокротой Л.И. Дворецкий	Young patient complaining of frequent steatorrhea and wet cough L.I. Dvoretzky
97	97

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Дворецкий Леонид Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)
Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)
Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)
Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КеМГМУ (Кемерово, Россия)
Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)
Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)
Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)
Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической
фармакологии» РАН (Москва, Россия)
Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)
Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)
Сивокозов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)
Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)
Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Зырянов Сергей Кенсариневич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)
Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)
Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)
Свистушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)
Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)
Синапальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Адел Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)
Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)
Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)
Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Бирюкова Елена Валерьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)
Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., проф., ФГБОУ ВО «Ивановская ГМА» (Иваново, Россия)
Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)
Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Natalia B. Gubergrits,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

Sergei I. Pimanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Mekan R. Orazov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat Batyrbekov,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



Принципы современной диагностики опухолей ГОЛОВНОГО МОЗГА

Л.Б. Лихтерман✉, В.А. Охлопков, М.В. Рыжова, Г.П. Снигирева, Л.В. Шишкина, И.Н. Пронин,
Н.Е. Захарова, А.И. Баталов, В.Н. Корниенко

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

✉Likhterman@nsi.ru

Аннотация

Изложена методология современного этапа распознавания опухолей головного мозга. Представлена классификация опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения от 2021 г. и ее основные отличия от предыдущей версии. Раскрыты молекулярно-генетические методы, использование которых необходимо для постановки полного интегрированного патоморфологического диагноза, необходимого для выбора адекватной терапии опухолей головного мозга. Рассмотрены возможности нейровизуализационных методик для исчерпывающей диагностики опухолей головного мозга.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, методология диагноза, молекулярно-генетическое распознавание, нейровизуализация.

Для цитирования: Лихтерман Л.Б., Охлопков В.А., Рыжова М.В. и др. Принципы современной диагностики опухолей головного мозга. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 6–16. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00229

Lecture

Principles of modern brain tumor diagnosis

Leonid B. Likhterman✉, Vladimir A. Okhlopkov, Marina V. Ryzhova, Galina P. Snigireva,
Liudmila V. Shishkina, Igor N. Pronin, Natalia E. Zakharova, Artem I. Batalov, Valeriy N. Kornienko

Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery, Moscow, Russia

✉Likhterman@nsi.ru

Abstract

The paper reports methodology of the current phase of brain tumor recognition. The World Health Organization classification of the central nervous system tumors issued in 2021 and its main differences from the previous version are provided. The molecular genetic methods, the use of which is necessary to establish the comprehensive integrated pathological diagnosis required for selection of adequate brain tumor therapy, are disclosed.

The potential of using neuroimaging techniques for comprehensive brain tumor diagnosis is discussed.

Key words: brain tumors, diagnosis methodology, molecular genetic detection, neuroimaging.

For citation: Likhterman L.B., Okhlopkov V.A., Ryzhova M.V. et al. Principles of modern brain tumor diagnosis. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (5): 6–16 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00229

Нейроонкология относится к классическим базисным разделам нейрохирургии.

Число больных с первичными и особенно метастатическими опухолями головного мозга растет. Их распознавание определяет и тактику лечения, и прогнозные оценки. Между тем сама нейродиагностика претерпела за последние десятилетия настолько значительные изменения, что стала концептуально иной.

Общение с пациентом неотделимо от врачевания. Данные анамнеза и клиничко-неврологического исследования имеют огромное распознавательное значение. Но их недостаточно для уточненной топической и нозологической диагностики поражений головного мозга. Это вызвало необходимость на этапе становления нейрохирургии как самостоятельной клинической дисциплины в начале XX в. разработки рентгеновских методов визуализации – вентрикулографии, пневмоэнцефалографии, ангиографии [1]. Однако они болезненны и

кровавы, тяжело переносились, были чреваты осложнениями, а иногда летальным исходом. Применение этих методов являлось вынужденным.

Начиная с 70-х годов прошлого века наступает качественно новый период нейрохирургической диагностики. Она приближается к критериям идеального метода, обеспечивая безболезненное, бескровное, безопасное и дистантное видение структур головного мозга. Диагноз через страдания и риски ушел в историю. Более того, современные методы нейровизуализации, такие как магнитно-резонансная (МРТ), компьютерная (КТ), ультразвуковая томография и другие, способны выявлять патологию мозга, прежде всего его опухоли, в доклиническую стадию – при полной сохранности здоровья и работоспособности человека. Возникла превентивная нейроонкология.

Учитывая все нарастающее многообразие методов лечения опухолей головного мозга – оперативных, радиологических, химических, гормональных и других,

актуальным стало долечное уточнение не только их топика, размеров, отношения к оболочкам, мозговому веществу и ликворным пространствам, но и гистобиологических характеристик, включая молекулярно-генетические особенности.

Следует констатировать: наступил новый этап диагностики опухолей головного мозга, который требует своего осмысления и формулировки принципов.

Методология

Применительно к клиническим манифестным опухолям головного мозга первостепенным остается значение анамнеза и неврологического обследования пациента, формирующих предварительный диагноз, стремящийся в первом приближении ответить на основные вопросы в нейрохирургии: что (нозологический диагноз), где (топический диагноз) и что делать (тактический диагноз).

В настоящее время всегда необходимо невровизуализационное подтверждение и уточнение патологии для выработки окончательного диагноза и адекватной тактики лечения, сфера которого, как мы уже упоминали, стала чрезвычайно широкой.

Современная методология диагноза опухолей головного мозга базируется на определенных принципах, каждый из которых важен и имеет свою историю. Их совокупность способна обеспечить полноценный развернутый индивидуальный диагноз, позволяющий избирать адекватную тактику лечения и давать надежный прогноз.

Мы выделяем следующие принципы построения клинического диагноза: синдромология поражения, нозология поражения, топика поражения, возрастной подход, фазный подход, визуализация поражения, уточнение биологических качеств поражения, достаточность данных, интеграция данных, индивидуальный подход [2].

Принцип синдромологии. Определяют ведущий в клинике синдром: оболочечный, эпилептический, пирамидный, подкорковый, среднемозговой, мозжечковый и т.д.

Принцип нозологии. Определяют опухолевую природу поражения и предположительно гистобиологические качества, первичность или вторичность поражения.

Принцип топика. Определяют полушарную или мозжечковую латерализацию, долевою или стволовую локализацию поражения, конвексимальную, базальную или перивентрикулярную топика и т.д.

Принцип возрастного подхода. Учитывают анатомо-физиологические особенности организма и его реакций у детей, молодых, лиц среднего, пожилого и старческого возраста.

Принцип фазного подхода. С учетом уровня компенсаторно-приспособительных возможностей организма (определяемых по общемозговым, очаговым, стволовым и соматическим показателям) устанавливают клиническую фазу опухоли: компенсации, субкомпенсации, умеренной или грубой декомпенсации, а также терминальную. В упрощенном варианте – состояние больного – от удовлетворительного до крайне тяжелого.

Принцип визуализации. Благодаря методам интроскопии возможно неинвазивное прижизненное видение анатомии и топографии структур головного мозга, их патологий, а также ряда функциональных показателей мозговой деятельности. Это резко изменило понимание сущности и динамики бластоматозного процесса, несоизмеримо расширило возможности диагностики и лечения, глубоко отразилось на психологии врача, заставило пересмотреть многие привычные представления.

Методы неинвазивной визуализации придали нейрохирургическому диагнозу также новые функции – исследовательские и контрольные.

КТ и МРТ внесли значительную определенность в представления о различных опухолях головного мозга. Методы неинвазивной визуализации диалектически привели к существенному углублению лечебной концепции при опухолях головного мозга.

Принцип долечного уточнения биологических качеств бластоматозного процесса. Выбор различных методов лечения требует максимального уточнения биологических качеств опухоли. Этому способствуют применение КТ и МРТ с контрастным усилением, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и ряд других методик. Особую ценность, наряду с рутинной микроскопией дооперационных биоптатов, играют современные молекулярно-генетические исследования.

Принцип достаточности данных. Процесс распознавания часто должен быть сжат во времени. Поэтому используют методы, способные сразу разрешить, если не все, то главные диагностические затруднения. Исследование начинают с наиболее информативных способов. Многие диагностические вопросы разрешает комбинация неврологического и КТ, МРТ методов. Если отпадает необходимость в каких-либо дополнительных уточняющих диагностических исследованиях, то реализуется принцип достаточности данных.

Принцип интеграции данных. Все полученные данные о больном (anamnestические, клинические, инструментальные, лабораторные и др.) сопоставляются и обобщаются для уточнения диагноза и тактики лечения опухолей головного мозга.

Принцип индивидуального подхода. Всегда должен доминировать индивидуальный диагноз конкретного больного, учитывающий его антропометрические данные, анамнез жизни и болезни, свойственные ему особенности проявления и течения опухоли головного мозга. Индивидуальный подход к диагностике опухолей головного мозга включает также деонтологические аспекты с учетом состояния сознания и личности больного, его социального положения, характерологических особенностей родных, близких и т.д.

Применительно к случайно обнаруженным асимптомным опухолям головного мозга изложенная методология диагноза, сохраняя свою силу, требует определенной коррекции.

Тактику ведения практически здорового человека с выявленной опухолью мозга необходимо рассматривать дифференцированно с учетом локализации и ги-

стобиологических качеств бластоматозного процесса. Решающим фактором в предпочтении наблюдения в динамике или определенного метода лечения является сохранение качества жизни во временной ее протяженности. Тактика нейрохирурга исключительно подчинена врачебному принципу *non nocere*.

Превентивная нейрохирургия, как и любая иная предупредительная хирургия, должна быть гарантированной. В каждом случае необходимо со стороны нейрохирурга четкое обоснование предложения превентивной операции, а со стороны пациента – столь же четкое понимание ее предупредительной спасительности. Превентивная нейроонкология должна максимально учитывать особенности психики пациента. Поэтому, наряду с аргументированными нейрохирургическими соображениями, определяющим в решении прибегнуть к хирургии случайных находок является понастоящему информированное согласие пациента с полным пониманием и той ответственности по отношению к самому себе, которую он добровольно берет.

Превентивная нейроонкология остро нуждается в разработке своей особой философии, которой должны проникнуться нейрохирурги, решившие ею заниматься. Только философское осмысление позволит за картинкой увидеть, в отличие от больного, нестрадающего человека, и, по-врачебному представив угрозы его будущему, решить, надо ли ему помогать, когда и как. К лечению асимптомных опухолей головного мозга следует прибегать только тогда, когда есть уверенность, что это обеспечит лучший исход, чем естественное течение патологии головного мозга [3].

В отличие от клинической нейроонкологии, диагноз асимптомной опухоли мозга является только картиночным и иным быть не может. Но решение о выборе тактики – наблюдение или активное лечение – всегда должно быть клинико-философским.

Необходимо помнить, что идеологии клинической нейрохирургии и превентивной нейрохирургии – разные: для первой – это **восстановление утраченного здоровья**, а для второй – **его сохранение**.

Диалектика «действие или бездействие» мучительна для нейрохирурга, поскольку он видит патологический субстрат, сам по себе подлежащий удалению, но, соизмеряя, что лучше для практически здорового человека, нередко выбирает бездействие как оптимальный тактический вариант.

В заключение, подчеркнем, что повсеместное приближение специализированной помощи к населению, распространение методов нейровизуализации резко усилили темп диагностического процесса в нейроонкологии. Пассивная диагностика опухолей головного мозга (установление диагноза путем наблюдения) сменилось активным опережающим их распознаванием, благодаря прежде всего нейровизуализации.

Эффективное использование ее возможностей требует подхода к носителю патологии с позиций клинического мышления, осуществляющего системный подход, оптимальный для здоровья человека.

Новая классификация и молекулярно-генетическое распознавание опухолей центральной нервной системы

Современная диагностика опухолей центральной нервной системы (ЦНС) осуществляется на основе Классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2021 г. По сравнению с предыдущей версией от 2016 г. наибольшие изменения внесены в основную часть классификации, которая касается внутри-мозговых опухолей [4, 5]. Представим этот раздел.

Диффузные глиомы взрослого типа:

- астроцитомы IDH-мутантная:
 - астроцитомы IDH-мутантная, grade 2;
 - астроцитомы IDH-мутантная, grade 3;
 - астроцитомы IDH-мутантная, grade 4;
- олигодендроглиома IDH-мутантная с коделецией 1p/19q:
 - олигодендроглиома IDH-мутантная grade 2;
 - олигодендроглиома IDH-мутантная grade 3;
- глиобластома IDH-дикий тип.

Диффузные глиомы низкой степени злокачественности детского типа:

- диффузная астроцитомы с нарушениями MYB MYBL1;
- ангиоцентрическая глиома;
- диффузная глиома низкой степени злокачественности с нарушениями сигнального пути MAPK;
- полиморфноклеточная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности молодых PLNTY WHO grade 1.

Диффузные глиомы высокой степени злокачественности детского типа:

- диффузная срединная глиома H3 K27-мутантная;
- диффузная полушарная глиома H3 G34-мутантная;
- диффузная глиома высокой степени злокачественности детского типа H3-дикого типа и IDH-дикого типа WHO grade 4;
- глиома полушарий младенческого типа.

Ограниченные астроцитарные глиомы:

- пилоцитарная астроцитомы;
- астроцитомы высокой степени злокачественности с пилоцитарными признаками;
- плеоморфная ксантоастроцитомы;
- субэпендимарная гигантоклеточная астроцитомы;
- хордоидная глиома;
- астробластома с нарушением MN1.

Глионейрональные и нейрональные опухоли:

- ганглиоглиома;
- ганглиоцитомы;
- десмопластическая инфантильная ганглиоглиома;
- десмопластическая инфантильная астроцитомы;
- дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль;
- диффузная глионейрональная опухоль с олигодендроглиальными признаками и кластерами ядер;
- папиллярная глионейрональная опухоль;
- розеткоформирующая глионейрональная опухоль;
- миксоидная глионейрональная опухоль;

- диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль NOS;
- мультинодулярная и вакуолизирующая нейрональная опухоль;
- диспластическая церебеллярная ганглиоцитома (Лермитта–Дюкло);
- центральная нейроцитома;
- экстравентрикулярная нейроцитома;
- церебеллярная липонейроцитома.

Эпендимальные опухоли:

- супратенториальная эпендимома NOS;
- супратенториальная эпендимома ZFTA Fusion-позитивная;
- супратенториальная эпендимома YAP1 Fusion-позитивная;
- эпендимома задней черепной ямки NOS;
- эпендимома задней черепной ямки группа А (PFA);
- эпендимома задней черепной ямки группа В (PFB);
- спинальная эпендимома NOS;
- спинальная эпендимома с амплификацией MYCN;
- миксопапиллярная эпендимома;
- субэпендимома.

Опухоли сосудистого сплетения:

- папиллома сосудистого сплетения;
- атипичная папиллома сосудистого сплетения;
- карцинома сосудистого сплетения.

Эмбриональные опухоли:

- медуллобластомы молекулярно определяемые;
- медуллобластома WNT-activated;
- медуллобластома SHH-activated and T53-wildtype;
- медуллобластома SHH-activated and T53-mutant;
- медуллобластома non-WNT/non-SHH;
- медуллобластомы гистологически определяемые;
- медуллобластома десмопластическая нодулярная;
- медуллобластома с экстенсивной нодулярностью;
- медуллобластома крупноклеточная;
- медуллобластома анапластическая.

Другие эмбриональные опухоли ЦНС:

- атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль;
- крибриформная нейроэпителиальная опухоль;
- эмбриональная опухоль с многослойными розетками;
- ЦНС нейробластома FOXR2-activated;
- ЦНС нейробластома с BCOR тандемной амплификацией;
- ЦНС нейробластома NOS/NEC.

Опухоли пинеальной области:

- пинеоцитома;
- паренхиматозная опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки;
- пинеобластома;
- папиллярная опухоль пинеальной области;
- десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области с мутацией SMARCB1.

В приведенной классификации внутримозговых опухолей более половины содержат в своем названии конкретные молекулярные альтерации, без которых постановка современного диагноза невозможна.

В настоящую версию добавлен ряд недавно признанных типов: диффузная астроцитома, измененная MYB или MYBL1; полиморфная низкоккачественная нейроэпителиальная опухоль молодого возраста; диффузная глиома низкой степени злокачественности с повреждением MAPK-сигнального пути; диффузная полушарная глиома с H3 G34-мутантный тип, диффузная глиома высокой степени злокачественности детского типа, H3-дикого типа и IDH-дикого типа; полушарная глиома младенческого типа; астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными чертами, а также отдельные виды глионейрональных и эмбриональных опухолей.

Впервые диффузные глиомы детского типа отделены от диффузных глиом взрослого типа. В то время как для диффузных глиом взрослого типа их классификация была упрощена до трех основных типов: астроцитомы диффузные IDH-мутантные, олигодендроглиомы IDH-мутантные, глиобластомы IDH-дикий тип.

Такое разделение продиктовано, прежде всего, клиническими и молекулярными различиями, существующими между диффузными глиомами, возникающими в основном у взрослых (называемые «взрослым типом»), и глиомами, возникающими преимущественно у детей (называемые «педиатрическим типом»). Конечно, опухоли детского типа иногда могут возникать у взрослых, особенно у молодых людей, а опухоли взрослого типа могут (реже) встречаться у детей. Тем не менее разделение классификации на диффузные глиомы взрослого и детского типа станет важным шагом вперед в четком разделении этих клинически и биологически различных групп опухолей. Возможно, выявленные молекулярные различия позволят усовершенствовать тактику противоопухолевой терапии у детей с опухолями мозга.

Радикальные изменения претерпела группа эпендимом, где в основу классификации положено деление по локализационному (супратенториальные, субтенториальные и спинальные эпендимомы) и генетическому принципам.

Претерпела некоторые изменения и градация степени малигнизации опухолей, заключающаяся во внедрении арабской нумерации, что делает ее более сопоставимой с градациями, принятыми в общей онкологии. Не рекомендуется теперь использование термина «анапластическая» для обозначения астроцитом, эпендимом, хориоидпапиллом.

Выделено множество подвидов опухолей мозга с различным генетическим профилем, которые имеют отличный прогноз течения заболевания и требуют индивидуальных подходов к комбинированному лечению и использованию таргетной терапии. Диагностика этих опухолей включает в себя не только гистологическое исследование и иммуногистохимическую верификацию, но и определенный спектр молекулярно-генетических характеристик для каждой группы опухолей, что на современном уровне требует интегрированного гистологически-молекулярного диагноза.

Для постановки такого интегрированного диагноза опухоли ЦНС на практике, помимо рутинных методов

Рис. 1. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (Fish-анализ), коделеция 1p/19q: а – 19q сигнал красный, 19p сигнал зеленый; б – 1p сигнал красный, 1q сигнал зеленый.

Fig. 1. Fluorescence in situ hybridization (FISH), 1p/19q codeletion: a – 19q red signal, 19p green signal; b – 1p red signal, 1q green signal.

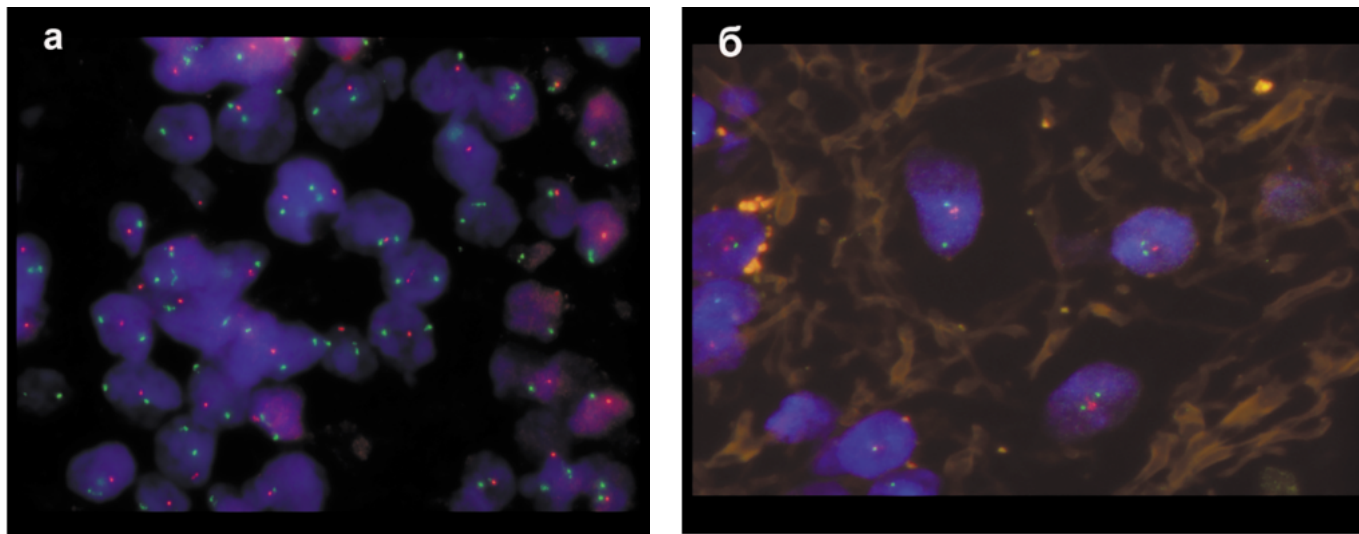
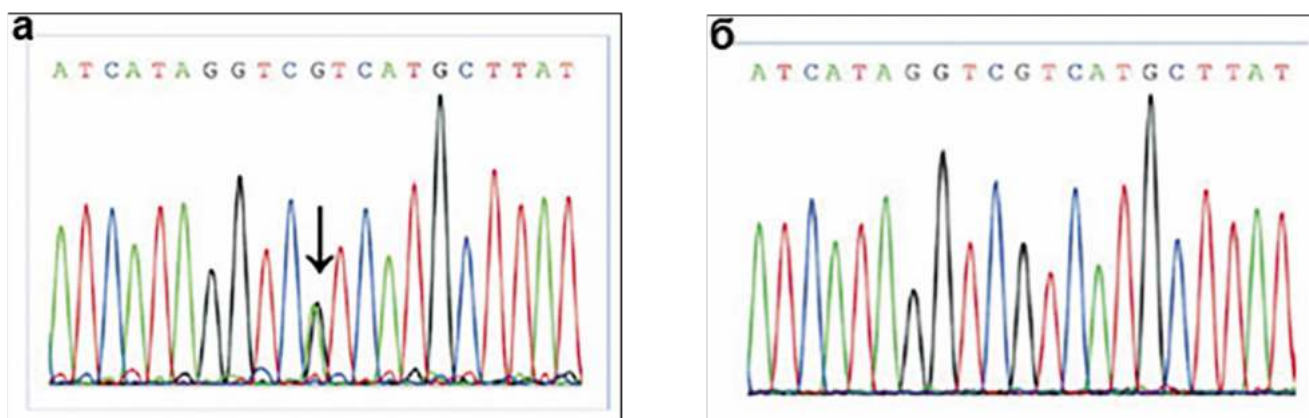


Рис. 2. Мутационный статус IDH: а – электрофореграмма исследования мутации гена IDH1 методом прямого секвенирования. Представлена наиболее часто встречающаяся мутация R132H (80–90% среди всех мутаций гена IDH1). Мутация возникает в результате замены аминокислоты аргинина на гистидин, что обусловливается заменой пары оснований гуанина на аденин (отображено стрелкой); б – электрофореграмма исследования мутации гена IDH1 методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Представлен ген без мутаций (дикого типа), который характеризуется отсутствием замен пар оснований.

Fig. 2. IDH mutation status: a – Electropherogram of the IDH1 gene mutation study by direct sequencing. The most common R132H mutation (80–90% of all IDH1 mutations) is presented. Mutation occurs due to amino acid substitution of arginine for histidine resulting from substitution of a couple of guanine bases for adenine (arrow); b – Electropherogram of the IDH1 gene mutation study by direct Sanger sequencing. The gene with no mutations (wild type) characterized by no base pair substitutions is presented.



гистологического исследования и иммуногистохимической верификации тканевой принадлежности опухоли, стали необходимы: флуоресцентная гибридизация *in situ* (выявляет хромосомные изменения: амплификации, делеции, транслокации), рис. 1; полимеразная цепная реакция (выявляет слияния генов); секвенирование по Сэнгеру (выявляет мутации в конкретных регионах генов), рис. 2; таргетное высокопроизводительное секвенирование (NGS-next-generation sequencing – позволяет проводить комплексный анализ множества генов); методы анализа профиля метилирования ДНК.

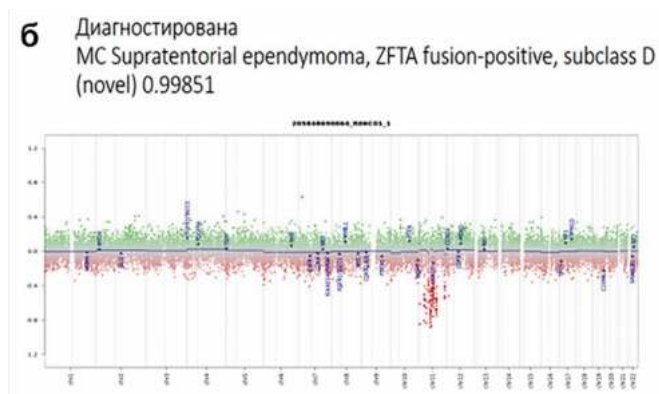
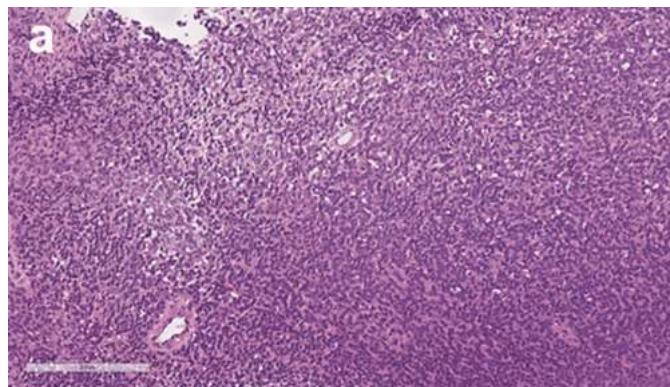
Важно отметить, что анализ профиля метилирования ДНК приобретает особое значение в диагностике опухолей ЦНС. Он основан на анализе профиля метилирования 850 тыс. CpG-динуклеотидов (CpG-динуклеотид

представляет собой цитозин и гуанин, разделенный фосфатом Cytosine-phosphate-Guanine; участки ДНК, богатые CpG-динуклеотидами, называют CpG-островками) и сравнении с данными метилирования 2800 различных видов референсных образцов опухолей ЦНС, имеющих характерные профили метилирования.

Анализ профиля метилирования ДНК применяется в основном для диагностики детских злокачественных супратенториальных опухолей, для определения молекулярной группы эмбриональных и глиальных опухолей [6]. С помощью этого метода можно выявлять делеции, добавки, амплификации отдельных генов и оценивать статус метилирования гена MGMT (рис. 3). Для проведения исследования возможно использовать как замороженную опухолевую ткань, так и фиксирован-

Рис. 3. Анализ профиля метилирования ДНК: а – высококлеточная низкодифференцированная опухоль с высоким митотическим индексом (окр. гематоксилином и эозином, $\times 200$). Дифференциальный диагноз между High grade глиомой педиатрического типа, анапластической эпендимомой и эмбриональной опухолью; б – метилиционный анализ: диагностирована MC Supratentorial ependymoma, ZFTA fusion-positive, subclass D (novel) 0.99851.

Fig. 3. DNA methylation profile analysis: a – Tall-cell poorly differentiated tumor with high mitotic index (hematoxylin and eosin stain, 200x magnification). Differential diagnosis between pediatric-type high-grade glioma, anaplastic ependymoma and embryonal tumor; b – Methylation analysis: the diagnosis of MC supratentorial ependymoma, ZFTA fusion-positive, subclass D (novel) 0.99851.



ную в формалине и залитую в парафин ткань опухоли. Однако метод не всегда позволяет диагностировать детские супратенториальные опухоли. В подобных случаях исследование рекомендуется расширить высокопроизводительным секвенированием с панелью, позволяющей диагностировать ключевые повторяющиеся мутации и слияния генов.

Редкие случаи диффузных опухолей, при которых молекулярное тестирование не удалось осуществить технически (например, из-за ограниченной доступности ткани или низкого содержания опухолевых клеток), могут быть гистологически классифицированы как глиома NOS (Not Otherwise Specified) или русским термином БДУ – «без дополнительного уточнения» и обозначены как опухоль ЦНС 2-й или 3-й степени по классификации ВОЗ в зависимости от наличия или отсутствия гистологических признаков анаплазии. Для особых случаев опухолей с неоднозначным результатом генотипирования и фенотипирования применяется термин NEC (Not Elsewhere Classified) или неклассифицируемая опухоль [7].

В текущей классификации есть несколько подвидов опухолей, которые можно диагностировать только с помощью анализа профиля метилирования ДНК, например: астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными признаками, эпендимома ЗЧЯ группа PFB, медуллобластома без активации сигнальных каскадов WNT/SHH и другие, а для большинства эмбриональных опухолей этот метод используется как полезный альтернативный подход. Кроме того, анализ профиля метилирования ДНК желателно использовать при сложном дифференциальном диагнозе, когда другие молекулярно-генетические характеристики в сочетании с иммунофенотипом опухоли выглядят противоречивыми.

В последние годы в связи с появлением и распространением новых молекулярных технологий, использование которых становится все более востребованным онкологами в связи с выбором тактики последующего

лечения больного и возможности применения персонализированного подхода при выборе противоопухолевых препаратов, становится крайне актуальным принцип интегрированного патоморфологического и молекулярного диагноза, суть которого заключается в совместном участии морфологов и биологов при его постановке, а выбор метода исследования определяется после гистологического и иммуногистохимического исследования опухоли.

Итак, в соответствии с требованиями последней версии классификации опухолей ЦНС ВОЗ, стандартом современной диагностики внутримозговых опухолей на сегодняшний день является интегрированный диагноз, включающий гистологический диагноз (с иммуногистохимической верификацией), степень злокачественности и молекулярно-генетический профиль опухоли. Именно этот диагноз считается окончательным, так как позволяет определять возможные варианты лечения и прогноз заболевания. В случаях технического отсутствия такой возможности либо в силу других обстоятельств следует использовать термины БДУ либо NOS/NEC с рекомендациями для верификации диагноза конкретных молекулярно-генетических исследований в других учреждениях. Весьма актуальным в этих случаях становится обращение в центры референс-диагностики, обеспеченные высокотехнологичным оборудованием и квалифицированными специалистами, что позволит усовершенствовать современную многоуровневую диагностику опухолей мозга.

Возможности нейровизуализации

Со времени открытия Конрадом Рентгеном «волшебных лучей» прошло чуть больше одного века, но за этот промежуток времени произошли поистине ошеломляющие изменения в медицинской технике и в специальности «рентгенология». От простых рентгеновских аппаратов технология шагнула к сверхпроводящим магнитно-резонансным системам получения изображений, быстродействующим КТ-сканером молекулярной

визуализации на основе ПЭТ. Абсолютно новыми стали методы гистологического анализа патологических тканей, появились новые методы молекулярного анализа опухолей ЦНС.

Нейровизуализация представляет собой комплексное диагностическое направление, объединяющее в себе методы лучевой диагностики, к которым относятся ультразвуковые исследования, рентгеновская КТ, МРТ, а в последнее время и ПЭТ, совмещенная с КТ. В рамках этого направления врачи-диагносты (по специализации – это врачи функциональной диагностики, рентгенологи и радиологи) занимаются исследованиями заболеваний и поражений ЦНС, а проще говоря, исследованиями головного мозга, спинного мозга и позвоночника.

Если рассматривать нейровизуализацию без учета специфики применяемых диагностических технологий – можно выделить несколько основных направлений, по которым идет ее развитие и совершенствование.

Первое направление нейровизуализации – это высокая скорость получения диагностических изображений. Сама по себе скорость не главная, но очень важная черта современных диагностических модальностей. Так, современные КТ-сканеры могут получать тысячи изображений за считанные секунды. Интересно, но сейчас сама подготовка к проведению диагностического исследования длится в несколько раз дольше, чем сам процесс сканирования. К примеру, длительность диагностического сканирования головного мозга человека (если, конечно, мы не говорим о сложных динамических и мультифазных протоколах) составляет 3–5 с. И за это короткое время можно получить до 1 тыс. диагностических изображений. А все начиналось с односрезовых КТ-приборов, где 1 анатомический срез (или изображение) реконструировался в течение 1–2 мин. Сегодня во многих клиниках России работают многосрезовые КТ-аппараты с впечатляющей скоростью получения рентгеновских изображений.

Современная МРТ не может «похвастаться» такой быстротой, как КТ. В то же время за последние 10–15 лет и в МРТ произошли существенные сдвиги в сторону ускорения получения диагностических данных. Сейчас на многих МРТ-сканерах установлены протоколы, способные сократить время сканирования в два, а то и в три раза. Например, для получения изображения сосудистой системы головного мозга (при одинаковом объеме анатомической области) раньше требовалось 8–12 мин, а с внедрением технологий ускорения сбора данных и новых математических алгоритмов идентичное качество может быть достигнуто вдвое короче. Кажется, что это не много, но если учесть тот факт, что за время МРТ-исследования необходимо провести 5–6 различных сканирований, сокращение в каждой программе приводит к уменьшению общего времени МРТ-протокола, например с 30–40 мин до 15–20 мин. И это не только увеличение пропускной способности МРТ-аппарата (больше пациентов можно исследовать за одну рабочую смену), что, конечно же, очень важно в современных условиях, но и больший комфорт для пациента, кото-

рому приходится меньше времени проводить внутри аппарата, соблюдая условия неподвижности. При этом не следует сбрасывать со счетов «шумность» МР-оборудования и определенную ограниченность пространства (по сравнению все с той же КТ), которые снижают толерантность пациентов к длительности процедуры сканирования.

Второе и очень важное направление в развитии нейровизуализации – это достижение **высокой точности** диагностики, основу которой составляет высокая разрешающая способность диагностического оборудования. Это касается и КТ, и МРТ. Современные КТ-сканеры в рутинном режиме способны получать изображения с толщиной среза 0,625 мм и даже тоньше. Так как в МРТ процесс сканирования и реконструкции изображений протекает сложнее, чем при КТ, то стандартная толщина среза обычно составляет 3–5 мм. Однако и в МРТ достигнуты существенные результаты с точки зрения разрешающей способности – в некоторых 3D режимах толщина среза достигает 0,6–1,0 мм. Это означает, что элемент изображения или воксел, из которых потом реконструируется привычная для нас картинка, равен 1,0 мм и даже меньше.

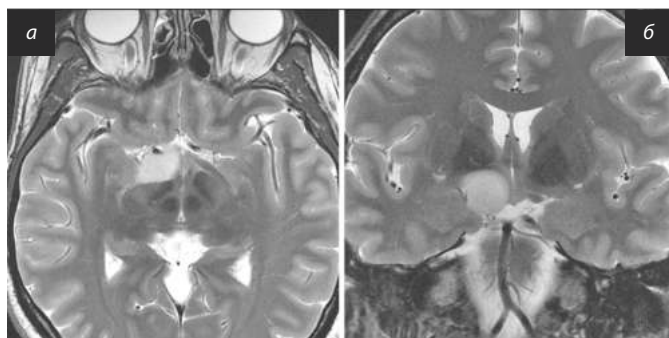
Что это дает? Основная цель – это визуализация мелких или точнее сказать микроскопических деталей с высокой степенью контрастности (или дифференцировки). В нашем случае – это разграничение здоровых и опухолевых тканей с высочайшей точностью. Представьте опухоль, которая имеет размер 1,0–2,0 мм. При стандартном подходе при МРТ-исследовании с толщиной среза 5 мм (т.е. очаг меньше по размерам, чем конечный элемент построения изображения) она может быть легко пропущена. В итоге будет потеряно время, опухоль к моменту следующего повторного МРТ может катастрофически увеличиться в размерах и стать неоперабельной. Использование тонких срезов с высоким пространственным разрешением деталей помогает избежать возможных ошибок и раньше заподозрить появление патологических изменений и начать контролирование состояния пациента на самых ранних этапах болезни (рис. 4).

Высокая точность важна и при планировании нейрохирургических операций с использованием нейронавигации. Чем точнее отображена картина опухоли и окружающего ее здорового мозга, чем лучше прорисованы важные анатомические структуры, тем успешнее будет достигнута поставленная цель, например успешное взятие прицельной биопсии патологического объекта и постановка гистологического диагноза еще на этапах подготовки к операции.

С другой стороны, высокая разрешающая способность и тонкие срезы позволяют реконструировать высококачественные 3D-модели различных интракраниальных объектов в их взаимоотношении с мозговыми, сосудистыми и костными структурами (рис. 5). Это свойство широко используется в 3D-навигации в ходе оперативного вмешательства, а также при 3D-печати объемных моделей и объектов.

Рис. 4. Глиома левого зрительного тракта. МРТ-изображения в режиме T2 в аксиальной (а) и фронтальной (б) проекциях, полученные с применением протокола с высокой разрешающей способностью с толщиной среза 3,0 мм при размере вокселя 1,0×1,0×3,0 мм. Четко визуализируются опухоль (повышенный МР-сигнал) и мельчайшие детали изображения окружающих мозговых структур с высокой четкостью и контрастностью.

Fig. 4. Left optic pathway glioma. T2-weighted MRI scans, axial (a) and frontal slices (b), obtained using the high-resolution protocol with the slice thickness of 3.0 mm and the 1.0 mm x 1.0 mm x 3.0 mm voxel size. The tumor (enhanced MR signal) and fine details of the surrounding brain structures showing high clarity and contrast are clearly visible.

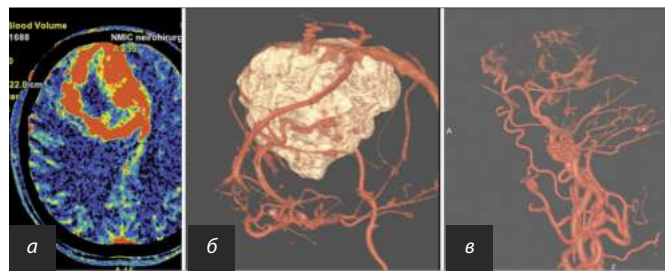


Еще одна очень важная черта, которая ярко характеризует современную нейровизуализацию, – это **высокая специфичность** проводимой диагностики. Для этой цели используется широкий спектр новых технологий и подходов, а также контрастные препараты, которые, проникая в патологическую область, «подкрашивают» ее, выделяя на фоне здоровых тканей. Это касается и КТ, и МРТ. Например, при КТ-ангиографии и при КТ-перфузионных исследованиях внутривенно вводимый рентгеноконтрастный препарат, двигаясь вместе с кровью по сосудам, делает их высококонтрастными по отношению к окружающему их мозгу. На основе этого в дальнейшем реконструируется сосудистая (артериальная и/или венозная) система головного мозга, позволяя выявить мельчайшие патологические отклонения и детали в ее строении. Так, например, проходит один из этапов диагностики патологических расширений в сосудах мозга – диагностика артериальных интракраниальных аневризм и артерио-венозных мальформаций, а также диагностика особенностей кровотока в опухолях головного и спинного мозга. Разработанные современные перфузионные алгоритмы исследования при КТ существенно облегчают последующую нейрохирургическую операцию, заранее предсказывая гистологический вариант опухоли мозга, степень ее злокачественности и степень патологического кровотока в ее структуре (см. рис. 5).

В МРТ также широко применяются так называемые МР-контрастные препараты, где основная (но, конечно, не единственная) цель их использования – это диагностика опухолевых поражений ЦНС. Указанные препараты при их внутривенном введении, способны проникать в опухоль через разрушенный как раз этой опухолью гематоэнцефалический/гематоопухолевый барьер и накапливаться в патологической области. Как раз особенности формы контрастирования, степень выраженности контрастного усиления, динамические осо-

Рис. 5. Гигантская менингиома правой лобной доли. На аксиальной карте (а) объема мозгового кровотока (изображение получено на основе КТ-перфузионных данных) определяется больших размеров опухоль с выраженным и гетерогенным характером повышения кровотока, типичного для менингиомы; б и в – 3D-реконструкции сосудистых структур (вены и артерии) и объемного образования. Светлым тоном выделена опухоль, красным цветом – артерии и вены.

Fig. 5. Giant frontal lobe meningioma on the right. Axial (a) cerebral blood volume map (the image is based on the CT perfusion data) shows a large tumor with the pronounced heterogeneous blood flow increase typical for meningioma. b and c – 3D reconstruction of vascular structures (veins and arteries) and the mass. The tumor is highlighted in light tone, arteries and veins are highlighted in red.



бенности распространения контрастного препарата в опухолевой структуре и некоторые другие характеристики и являются специфическими маркерами различных гистологических типов новообразований головного мозга. Кроме контрастирования, в МРТ широко используются бесконтрастные методики, например диффузионно-взвешенные изображения, мечение артериальных спинов, МР-спектроскопия, которые вносят свой вклад в повышение специфичности предоперационной диагностики различных поражений ЦНС, включая новообразования мозга. Так диффузионно-взвешенные изображения стали надежным и высоко-специфичным методом неинвазивной верификации первичных лимфом ЦНС, разграничения степени злокачественности опухолей мозга еще задолго до того, как пациент поступит в операционную для ее хирургического удаления.

В последние 5–10 лет наблюдается рост интереса клиницистов и диагностов к технологии ПЭТ, совмещенной с КТ. Прежде всего это вызвано большей доступностью метода в нашей стране, а с другой стороны, высокими показателями специфичности, проводимой диагностики. В большей мере последнее качество обусловлено тем, что в ходе выполнения ПЭТ-КТ пациенту внутривенно вводится специализированный радиофармпрепарат, который может селективно включаться в нормальные (или патологические) физиологические процессы, протекающие в клетках мозга. Это позволяет увидеть патологические процессы, протекающие на внутриклеточном уровне – недаром эту методику еще называют **молекулярной визуализацией** (рис. 6). ПЭТ-КТ с аминокислотами – признанный лидер в диагностике и дифференциальной диагностике различных опухолей головного мозга, в диагностике рецидива злокачественных новообразований и постлучевых/посттерапевтических изменений, которые требуют абсолютно разного лечебного подхода.

Рис. 6. МР-томограмма в режиме T2-FLAIR (а) визуализирует опухоль в правой заднелобно-теменной области, которая имеет повышенный МР-сигнал и не накапливает МР-контрастный препарат; б и в – изображения, полученные методом позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, демонстрируют высокий индекс накопления радиофармпрепарата (^{11}C -метионин) в опухолевой структуре, характерный для злокачественной опухолевой трансформации (б). Гистологический диагноз – глиобластома.

Fig. 6. T2-FLAIR MRI scan demonstrates (a) the tumor in the right posterior parietal region showing enhanced MR signal and no MR contrast agent uptake. b and c – the images obtained by positron emission tomography combined with CT demonstrate a high size index of radiopharmaceutical (^{11}C -methionine) uptake by the mass that is characteristic of malignant tumor transformation (b). Histological diagnosis: glioblastoma.

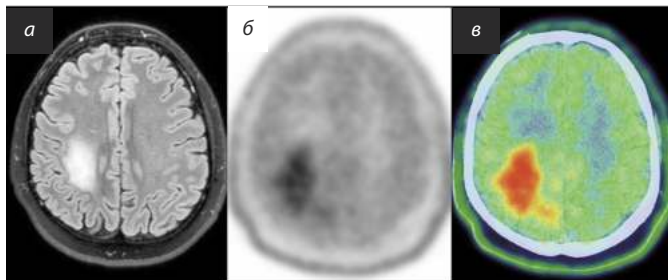
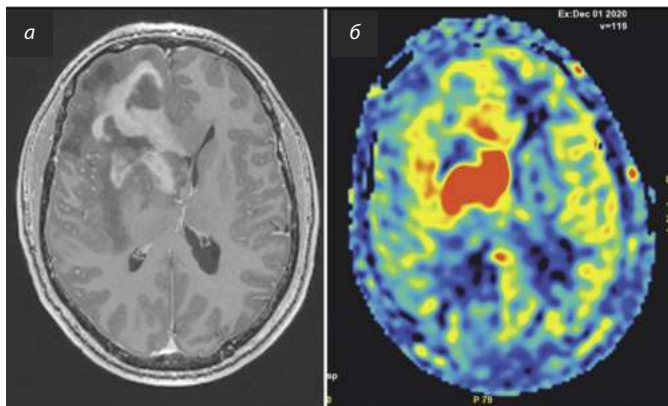


Рис. 7. Первичная лимфома ЦНС в правой лобной доле: а – МРТ в режиме T1 с контрастным усилением визуализирует гетерогенного строения новообразование с выраженным характером контрастирования; б – МРТ-изображение, полученное методом мечения артериальных спинов, демонстрирует повышенный кровоток в опухолевой структуре по отношению к окружающему мозговому веществу, характерный для злокачественного роста.

Fig. 7. Primary CNS lymphoma in the right frontal lobe. a – T1-weighted contrast-enhanced scan demonstrates a mass with heterogeneous structure showing enhanced contrast. b – MRI scan obtained by the arterial spin labeling demonstrates the increased blood flow in the tumor-like mass relative to the surrounding brain matter, which is typical for malignant growth.

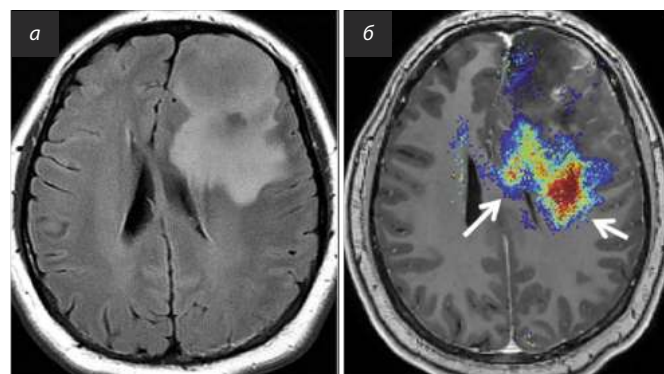


Широкий спектр новых специализированных радиофармпрепаратов позволяет добиться в отдельных случаях 100% специфичности в диагностике отдельных опухолей головного мозга.

Еще одна важная черта современной нейровизуализации – это **низкий уровень инвазивности**. Из клинической практики ушел целый ряд технологий и методов с введением воздуха и некоторых рентгеноконтрастных препаратов, считавшихся в свое время «золотым стандартом» диагностики опухолей ЦНС. Большинство современных диагностических процедур стали малоинвазивными. Повысилось качество и безопасность внутривенно вводимых рентген- и МР-конт-

Рис. 8. Глиобластома (ВОЗ Grade 4) в левой лобной доле, аксиальный срез T2-FLAIR (а); б – по данным диффузионно-куртозисной карты (параметр фракции аксональной воды) определяется распространение опухоли за определяемую на T2-FLAIR изображении зону повышения МР-сигнала, что указывает на большую инвазию мозга по сравнению с рутинными диагностическими протоколами (стрелки).

Fig. 8. Glioblastoma (WHO Grade 4) in the left frontal lobe, T2-FLAIR axial slice (a), b – according to the diffusion and kurtosis map (axonal water fraction parameter), the tumor expands beyond the zone of enhanced MR signal visible in the T2-FLAIR image, thereby indicating the higher grade brain invasion compared to routine diagnostic protocols (arrows).



растных препаратов. Были пересмотрены диагностические протоколы при различных заболеваниях ЦНС с преимущественным применением «щадящих» диагностических технологий, особенно на амбулаторном или начальном этапах диагностики. Более сложные процедуры, например КТ-миелография и ангиография сосудов головного мозга, стали проводиться только в стационарных условиях и как завершающий этап диагностического процесса, да и то только в тех случаях, когда другие малоинвазивные методы нейровизуализации не смогли получить полного спектра информации, необходимого для принятия решения о тактике лечения.

Накопленный клинический опыт применения различных технологий с оценкой их специфичности и чувствительности в выявлении опухолей головного и спинного мозга позволил существенно ограничить частоту применения инвазивных диагностических манипуляций или полностью их вытеснить из диагностической практики. В качестве примера можно привести современный подход к диагностике некоторых новообразований головного мозга, в частности менингиом, – в большинстве случаев для принятия решения нейрохирурги раньше ориентировались на результаты прямой церебральной ангиографии, где контрастный препарат напрямую вводился внутрь артерий, питающих головного мозг. Эта технология, несмотря на ее высокую диагностическую ценность, имеет целый ряд недостатков и сложна в проведении, а также обладает высоким риском осложнений, включая тромбоз сосудов и образование гематом в месте инъекции контрастного препарата.

Еще одним наглядным примером может стать применение методики оценки опухолевой гемодинамики. Для этих целей в МРТ стала широко использоваться методика мечения артериальных спинов, которая с успехом в большинстве случаев заменяет МРТ-методику, ос-

нованную на внутривенном контрастном усилении (рис. 7). Метод абсолютно неинвазивен, проведенные исследования доказали его высокую информативность и специфичность в дифференциальной диагностике между доброкачественными и злокачественными глиомами головного мозга.

Современные возможности нейровизуализации не ограничены перечисленными выше чертами. Особый интерес сегодня представляют **научно-фундаментальные исследования** развития и роста интракраниальных опухолей на основе новейших достижений в области ПЭТ-КТ и МР-томографии. Одним из научных направлений в сфере первичной диагностики злокачественных глиом головного мозга является изучение распространенности опухолевой инвазии окружающего мозга. Для этих целей привлекаются уникальные возможности МР-томографии (исследования диффу-

зионно-куртозисных и перфузионных МРТ-биомаркеров), способные «увидеть» границы опухолевой инвазии мозга, недоступные для стандартных методик нейровизуализации. В итоге строятся индивидуальные карты распространенности злокачественных глиом, необходимые не только для нейрохирургической резекции, но также для последующей прицельной персонализированной лучевой и химиотерапии (рис. 8).

Таким образом, современная нейровизуализация характеризуется наличием широкого спектра диагностического оборудования, обладающего высокой точностью и специфичностью, которые могут быть достигнуты на фоне высочайшей скорости получения изображений и минимальной инвазивности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Лихтерман Б.Л., Лихтерман Л.Б. Становление нейрохирургии как самостоятельной клинической дисциплины. В кн.: Нейрохирургия. Национальное руководство. Т. I. Диагностика и принципы лечения. Под ред. Д.Ю. Усачева. М., 2022. С. 31–46. Lihterman B.L., Lihterman L.B. Formation of neurosurgery as an independent clinical discipline. In: Neurosurgery. National Guidelines. V. I. Diagnostics and principles of treatment. Ed. D.Yu. Usachev. Moscow, 2022. P. 31–46. (in Russian).
2. Lihterman L, Long D, Lichterman B. Clinical Philosophy of Neurosurgery. Modena, Italy, Athena, 2018. P. 229.
3. Лихтерман Л.Б. Высокие технологии и клиническое мышление в нейрохирургии и неврологии. Нейрохирургия. 2012; 12 (1): 9–17. Lihterman L.B. High technology and clinical thinking in neurosurgery and neurology. Neurosurgery. 2012; 12 (1): 9–17 (in Russian).
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [cited YYYY Mmm D]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). URL: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45>
5. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (Revised 4th edition). Eds David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee. IARC: Lyon, 2016.
6. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Особенности новой классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021: взгляд клинициста. Российский журнал персонализированной медицины. 2022; 2 (4): 77–90. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90 Dinikina Yu.V., Belogurova M.B. Major features of the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinician's view. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022; 2 (4): 77–90. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90 (in Russian).
7. David N. Louis, Arie Perry, Pieter Wesseling et al. The 2021 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary. Neuro-Oncology 2021; XX (XX): 1–21. DOI: 10.1093/neuroonc/noab106/
8. Баталов А.И., Захарова Н.Е., Погосбекян Э.Л. и др. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом. Вопросы нейрохирургии. 2018; 82 (6): 15–22. Batalov A.I., Zaharova N.E., Pogosbekyan E.L. et al. Contrast-free ASL perfusion in the preoperative diagnosis of supratentorial gliomas. Questions of neurosurgery. 2018; 82 (6): 15–22 (in Russian).
9. Тюрина А.Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М. и др. Протонная 3D МР-спектроскопия в диагностике глиальных опухолей головного мозга. Медицинская визуализация. 2019; 23 (3): 8–18. Tyurina A.N., Pronin I.N., Fadeeva L.M. et al. Proton 3D MR spectroscopy in the diagnosis of glial brain tumors. Medical Visualization. 2019; 23 (3): 8–18 (in Russian).
10. Скворцова Т.Ю., Захс Д.В., Гурчин А.Ф. ПЭТ-КТ с ¹¹C-метхионином в диагностике глиальных опухолей головного мозга. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2016; 27 (4): 61–9. Skvorcova T.Yu., Zahs D.V., Gurchin A.F. PET-CT with ¹¹C-methionine in the diagnosis of glial brain tumors. Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the RAMS. 2016; 27 (4): 61–9 (in Russian).
11. Sunwoo L, Yun TJ, You SH et al. Differentiation of Glioblastoma from Brain Metastasis: Qualitative and Quantitative Analysis Using Arterial Spin Labeling MR Imaging. PLoS One 2016; 11 (11): e0166662.
12. Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Фадеева Л.М. и др. Импульсная последовательность SWI/SWAN в МРТ-диагностике микрокровизиляций и сосудистых мальформаций. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018; 1 (3): 49–59. Pronin I.N., Zaharova N.E., Fadeeva L.M. et al. Pulse Sequence SWI/SWAN in Diagnosis of Microhemorrhage and Cerebral Vascular Micromalformations. Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy. 2018; 1 (3): 49–59 (in Russian).
13. Ellingson B, Bendszus M, Boxerman J et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. Neuro Oncol 2015; 17 (9): 1188–98.
14. Jain R, Essig M (Eds). Brain tumor imaging. Thieme Medical Publishers 2016.
15. Kornienko V, Pronin I. Diagnostic Neuroradiology. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.
16. Jung J, Ahn B. C. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. Brain Tumor Res Treat 2018; 6 (2): 47–53.
17. Osborn A (ed). Osborn's brain: Imaging, Pathology, and Anatomy, 2d edition. 2017.
18. Трофимова Т.Н., Скворцова Т.Ю., Савинцева Ж.И., Журавлева М.А. Радиология церебральных глиом: диагностика и мониторинг. СПб.: Фолиант, 2020. Trofimova T.N., Skvorcova T.YU., Savinceva ZH.I., Zhuravleva M.A. Radiology of cerebral gliomas: diagnosis and monitoring. 2020 (in Russian).
19. Zakharova NE, Batalov AI, Pogosbekian et al. Perifocal Zone of Brain Gliomas: Application of Diffusion Kurtosis and Perfusion MRI Values for Tumor Invasion Border Determination. Cancers 2023; 15: 2760.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лихтерман Леонид Болеславович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: Likhterman@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Leonid B. Likhterman – Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. E-mail: Likhterman@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816

Охлопков Владимир Александрович – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-8911-2372

Рыжова Марина Владимировна – д-р мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-7206-6365

Снигирева Галина Петровна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. патологоанатомического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-2584-802X

Шшишкина Людмила Валентиновна – канд. мед. наук, врач патологоанатомического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-7045-2370

Пронин Игорь Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-4480-0275

Захарова Наталья Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. РАН, вед. науч. сотр. отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-0516-3613

Баталов Артем Игоревич – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-8924-7346

Корниенко Валерий Николаевич – д-р мед. наук, проф., акад. РАН. ORCID: 0000-0002-5170-8039

Поступила в редакцию: 02.06.2023

Поступила после рецензирования: 08.06.2023

Принята к публикации: 29.06.2023

Vladimir A. Okhlopkov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-8911-2372

Marina V. Ryzhova – Dr. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-7206-6365

Galina P. Snigireva – Dr. Sci. (Biolog.), Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-2584-802X

Liudmila V. Shishkina – Cand. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-7045-2370

Igor N. Pronin – Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-4480-0275

Natalia E. Zakharova – Dr. Sci. (Med.), Prof. RAS, Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-0516-3613

Artem I. Batalov – Cand. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-8924-7346

Valeriy N. Kornienko – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Acad. RAS. ORCID: 0000-0002-5170-8039

Received: 02.06.2023

Revised: 08.06.2023

Accepted: 29.06.2023



Опухоли мозжечка и четвертого желудочка у детей: поздняя диагностика в эру повсеместной доступности нейровизуализации

Ю.В. Кушель✉, Е.И. Сафронова

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

✉kusznel@yandex.ru

Аннотация

Введение. Среди детских онкологических заболеваний опухоли центральной нервной системы являются на сегодняшний день ведущей причиной смертности, а одна из самых частых их локализаций – область задней черепной ямки. Несмотря на доступность методов нейровизуализации, такие опухоли у детей диагностируются спустя значительное время после появления соответствующей симптоматики.

Цель. Проанализировать сроки диагностики опухолей задней черепной ямки у детей, исходные жалобы и симптомы, события, происходящие между появлением жалоб и постановкой диагноза.

Материалы и методы. Изучены предгоспитализационные и амбулаторные документы 79 детей, оперированных в НМИЦ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко по поводу внутричерепных опухолей области задней черепной ямки в 2021–2023 гг. Проанализированы возможные причины задержки постановки правильного диагноза.

Результаты. Главная причина обращения за медицинской помощью – головная боль, однако она редко является основанием для выполнения магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у детей. В среднем с момента появления первых симптомов до постановки диагноза опухоли задней черепной ямки проходит почти 4,5 мес. В 37,9% случаев выполнение МРТ было инициативой родителей пациентов, причем сроки принятия самостоятельного решения родителями не отличались от сроков решения врача о направлении ребенка с соответствующей симптоматикой на МРТ. Иными словами, нейровизуализация выполнялась уже при ухудшении состояния, очевидном человеку без медицинского образования. Среди причин такого длительного ожидания диагноза выявляется не только низкая настороженность врачей амбулаторного звена, но и значительные системные причины, замедляющие процесс диагностики.

Ключевые слова: опухоли головного мозга у детей, диагностика опухолей головного мозга, головная боль, онкология в педиатрии, детская нейрохирургия.

Для цитирования: Кушель Ю.В., Сафронова Е.И. Опухоли мозжечка и четвертого желудочка у детей: поздняя диагностика в эру повсеместной доступности нейровизуализации. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 17–24. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00230

Tumors of the cerebellum and fourth ventricle in children: late detection in an era of widespread neuroimaging availability

Yury V. Kushel✉, Elizaveta E. Safronova

Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery, Moscow, Russia

✉kusznel@yandex.ru

Abstract

Background. Today, tumors of the central nervous system are the leading cause of mortality among pediatric cancers, and the region of the posterior cranial fossa (PCF) is one of the most common localizations. Despite availability of neuroimaging methods, such pediatric tumors are diagnosed long after the onset of appropriate symptoms.

Aim. To assess the posterior cranial fossa tumor diagnosis time, initial complaints and symptoms, as well as the events occurring between the advent of complaints and the diagnosis.

Methods. The pre-hospital and outpatient care reports of 79 children, who underwent surgery due to intracranial tumors of the posterior cranial fossa in the Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery in 2021–2023, were assessed. The possible causes of delayed proper diagnosis were analyzed.

Results. Headache is the main reason for seeking medical care, however, it seldom becomes the reason for magnetic resonance imaging (MRI) in children. The average time between the onset of symptoms and the diagnosis of the PCF tumor is almost 4.5 months. In 37.9% of cases, the MRI scan was the initiative of the patients' parents, and the parents' time frame of independent decision making did not differ from the time frame of the physician's decision to send a child with appropriate symptoms for MRI. In other words, neuroimaging was performed when the condition worsened, and worsening was obvious for anybody without medical training. The low level of concern in primary care providers and the significant systemic causes that slow down the diagnosis are among the reasons of such a long wait for the diagnosis.

Key words: pediatric brain tumors, diagnosis of brain tumors, headache, oncology in pediatrics, pediatric neurosurgery.

For citation: Kushel Yu.V., Safronova E.I. Tumors of the cerebellum and fourth ventricle in children: late detection in an era of widespread neuroimaging availability. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (5): 17–24 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00230

Введение

Проблема своевременной диагностики заболеваний, которые в процессе развития могут приводить к жизне-

угрожающим состояниям, более чем актуальна для современного здравоохранения. С другой стороны, всегда встает вопрос: какой ценой может быть достигнуто ре-

шение той или иной социальной проблемы. Эти вопросы широко обсуждаются во всех развитых странах. В данной работе мы хотели бы коснуться проблемы своевременной диагностики наиболее часто встречающихся опухолей центральной нервной системы (ЦНС) детского возраста.

Опухоли ЦНС у детей являются второй по частоте после лейкоза онкологической проблемой и стоят на первом месте в структуре детской «онкологической смертности» [1]. Заболеваемость составляет 3:100000 и несколько колеблется в отдельных детских возрастных группах [2]. Опухоли задней черепной ямки (ЗЧЯ) у детей (куда относится и рассматриваемая нами группа) составляют около 60% всех опухолей ЦНС. Примерно 20% опухолей субтенториальной локализации составляют диффузные глиомы моста [3]. Для этих опухолей характерна злокачественная природа, быстрая прогрессия клинической картины (среднее время диагностики от момента появления первых симптомов составляет около 3 нед) и отсутствие эффективного лечения.

Остальные опухоли ЗЧЯ представлены главным образом опухолями мозжечка и четвертого желудочка, среди которых 30% составляют пилоцитарные астроцитомы, 30% – медуллобластомы, 20% – эпендимомы и остальные 20% – различные редкие эмбриональные и дисэмбриогенетические опухоли [3]. Многие из этих опухолей имеют хороший как непосредственный хирургический, так и долгосрочный прогноз при своевременном лечении. Задержка в сроках диагностики может приводить к значимому ухудшению результатов лечения.

У пациентов с доброкачественными опухолями ЗЧЯ длительно существующая окклюзионная гидроцефалия может приводить к интеллектуально-мнестическим и выраженным координаторным нарушениям, к вторичной атрофии зрительных нервов с развитием снижения остроты зрения вплоть до слепоты, к необходимости дополнительных шунтирующих операций в связи с нарушением резорбции ликвора. Описаны случаи внезапной смерти при развитии окклюзионного приступа вне стен лечебного учреждения. Все эти проблемы могли бы не произойти при своевременной постановке диагноза и выполнении нейрохирургической операции.

При злокачественных опухолях отсрочка в диагнозе может приводить к более вероятной диссеминации опухоли, к инфильтрации ею прилежащих структур и невозможности радикального удаления, к поступлению пациента на хирургическое лечение в декомпенсированном состоянии и удлинению сроков начала адьювантной терапии. Эти факторы в итоге приводят к ухудшению долгосрочного прогноза. Так, современная 5-летняя выживаемость ребенка с медуллобластомой из группы стандартного риска составляет около 83,2%, в то время как для пациента из группы высокого риска (диссеминация, нерадикальное удаление) – только 58,7% [4].

В эру до появления современной нейровизуализации основной проблемой своевременного диагноза было отсутствие чувствительного неинвазивного метода диаг-

ностики. В те годы интервал между первыми клиническими проявлениями опухоли мозга и постановкой диагноза составлял около 6 мес [5]. В наше время общей доступности компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в развитых странах этот интервал колеблется от одного до трех месяцев в зависимости от системы здравоохранения. В Европе наилучшие результаты по этому параметру (менее 1 мес) в Польше и Швейцарии [6]. В Великобритании в начале 2000-х годов интервал от появления клинической симптоматики до диагностики опухоли мозга у детей составлял около 14 нед, что было признано абсолютно неудовлетворительным и привело к формированию специального проекта «HeadSmart» [7, 8].

Особенно эта проблема бросается в глаза на фоне в среднем 5-недельного срока диагностики других детских онкологических заболеваний (лейкозы, опухоль Вильмса). Основным фактором, влияющим на задержку с диагнозом опухоли мозга у ребенка, является низкая настороженность врачей общей практики в отношении данной патологии. Проблема легко объяснима редкой встречаемостью указанной патологии (3 новых случая на 100 тыс. детей в год) [2].

Опубликованных исследований, посвященных данной проблеме в России, нам обнаружить не удалось. Тем не менее наша ежедневная практика часто преподносит яркие (часто трагические с точки зрения судьбы конкретного пациента) примеры неадекватной диагностики в ситуации, казалось бы, классической клинической картины опухоли мозга. Мы решили провести анализ вариантов неверной интерпретации первичных симптомов, факторов, ведущих к увеличению сроков диагностики у детей с первичными опухолями мозжечка и четвертого желудочка, обратившихся к нам и оперированных в течение последних двух лет.

Такой выбор группы анализа обусловлен несколькими факторами: 1) это наиболее частая локализация для опухолей головного мозга у детей; 2) симптоматика в основном зависит от локализации, а не от природы опухоли и достаточно стереотипна; 3) задержка в постановке диагноза и начале лечения может приводить к жизнеугрожающим ситуациям; 4) наш эмпирический опыт показывает, что проблемы несвоевременного диагноза, путь обращения пациента за помощью, неверная интерпретация клинических данных у этой группы пациентов не сильно зависят от природы опухоли, что позволяет делать более широкие обобщения.

Цель – проанализировать сроки диагностики опухолей ЗЧЯ у детей, исходные жалобы и симптомы, являющиеся поводом для обращения этих пациентов за медицинской помощью, происходящие между появлением жалоб и постановкой диагноза события.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ группы пациентов детского возраста, оперированных во 2-м нейрохирургическом отделении НМИЦ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в 2021–2023 гг. Критериями

включения были: детский возраст, первично диагностированная опухоль с локализацией в ЗЧЯ, наличие информации о логистике обследования пациента до выполнения нейровизуализации. Таких пациентов оказалось 79. Это дети разных возрастов – от 6 мес до 16 лет, средний возраст в группе 7,48 года ($\pm 4,6$). Все дети были госпитализированы полностью обследованными, ни у кого из группы не было иной сопутствующей патологии, кроме новообразования головного мозга области ЗЧЯ и связанных с этим симптомов и синдромов.

При изучении данных этих больных во внимание был принят анамнез до операции: какие именно были жалобы, которые из них послужили причиной для выполнения нейровизуализации, какие обследования и методы лечения предпринимались перед направлением ребенка на МРТ и наконец, чьей инициативой было выполнение этого исследования. Среди жалоб до операции отмечены: головная боль или эквивалентная ей картина с беспокойством, раздражительностью, нарушением сна у детей самого младшего возраста (они не способны сформулировать жалобу на головную боль), шаткость походки и нарушение координации (регресс моторных навыков у детей младшего возраста), тошнота и рвота по утрам, нарушение глотания, вынужденное положение головы, ухудшение зрения. Это типичные нарушения при расположении объемного образования в области ЗЧЯ, вне зависимости от морфологических особенностей таких опухолей.

При анализе давности существования симптомов руководствовались сообщениями родителей о времени появления первых жалоб – родители обычно точно знают дату начала заболевания и появления первых симптомов, либо довольно однозначно называют период, в течение которого жалобы уже существовали.

Исходя из записей врачей и из беседы с родителями, выяснялось, что именно становилось аргументом в пользу назначения нейровизуализационного исследования (в подавляющем большинстве случаев выполняли МРТ).

Кроме того, принят во внимание и регион проживания пациентов: крупные города (центры субъектов), городская или сельская местность.

Результаты

В 72 случаях из 79 (91%) первым симптомом заболевания была головная боль: ежедневные жалобы, нарушавшие привычный образ жизни, являвшиеся причиной первого обращения за медицинской помощью. Однако поводом для назначения пациенту МРТ являлись в основном не головные боли, а уже более специфическая симптоматика, включая атаксию (шаткость походки, нарушение координации движений), утреннюю тошноту и рвоту, симптомы поражения каудальной группы нервов, ухудшение зрения и т.д. Более того, 97% (70 из 72) пациентов с жалобами на головную боль уже имели какие-либо очаговые симптомы на момент обращения за помощью. В качестве основного метода нейровизуализации у пациентов детского возраста при-

Рис. 1. Показания к выполнению МРТ, сформулированные в первичной документации.

Fig. 1. Indications for MRI formulated in the source documents.



нято выбирать МРТ: она позволяет получить подробные сведения о состоянии тканей головного мозга и его кровоснабжении, наличии и характере патологической ткани, состоянии системы ликвороциркуляции. КТ не является методом выбора, поскольку обладает меньшей чувствительностью. Кроме того, при выборе метода нейровизуализации для пациентов детского возраста врачи стараются избегать ионизирующего излучения. Исключением являются ситуации, требующие быстрого поиска причины жизнеугрожающего состояния, в основном связанные с нарушением сознания, но даже в таких случаях при выявлении патологического процесса в ЦНС в течение короткого промежутка времени по мере стабилизации состояния пациента выполняется МРТ. Основные причины, сформулированные в документах как показания к выполнению МРТ, приведены в диаграмме (рис. 1).

При этом в 30 случаях (37,9%) инициаторами выполнения МРТ выступали родители, самостоятельно выполнившие исследование в частном порядке. В остальных случаях на исследование направляли неврологи после некоторого времени консервативной терапии (39 случаев) или другие специалисты, включая офтальмологов, выявивших картину внутричерепной гипертензии на глазном дне при обращении по поводу ухудшения зрения, инфекционисты, исключившие инфекционную природу рвоты, и т.д.

Впечатляет время, прошедшее от момента выявления симптоматики до определения диагноза. В среднем в исследуемой группе это заняло 149,7 дня, т.е. почти 5 мес. Важно обратить внимание, что при участии специалистов нейровизуализационный диагноз удавалось установить в течение в среднем 149,7 суток, а в случае обращения родителей за МРТ без направления –

148,4 суток, т.е. разница фактически отсутствует. Данный факт позволяет сделать предположение, что МРТ часто выполнялось в ситуации, когда ребенок начинал себя чувствовать настолько плохо, что даже непрофессионалу было ясно, что надо что-то предпринимать.

Между тем время существования внутричерепной гипертензии имеет большое значение – на этом фоне развиваются офтальмологические симптомы, связанные с непосредственным повреждением зрительных путей. Такая ситуация проиллюстрирована клиническим случаем 1, где пациентка, длительно жаловавшаяся на головные боли с тошнотой и рвотой, отмечала и ухудшающееся зрение.

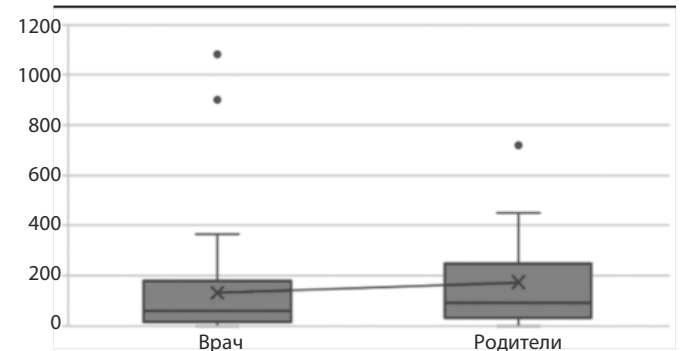
Лишь в двух случаях опухоль являлась по сути случайной находкой на МРТ, выполненной по иному поводу (травма). Остальные 77 пациентов обращались за медицинской помощью к неврологу или педиатру в связи с различными жалобами, при этом абсолютное большинство (74 из 77) сообщали о регулярной головной боли. Частым симптомом заболевания у 69 из 77 была тошнота, иногда сопровождавшаяся рвотой и в основном приводившая к отказу от пищи. В том числе поэтому 6 пациентов находились на длительной консервативной терапии диспепсических симптомов у гастроэнтеролога, четверо были госпитализированы в инфекционный стационар, и уже оттуда направлялись на МРТ головного мозга.

При принятии решения о госпитализации в инфекционный стационар для исключения пищевой токсикоинфекции или менингита не принималась во внимание очаговая неврологическая симптоматика, при этом в течение первых нескольких суток удавалось исключить инфекционную природу ухудшения состояния и установить диагноз, выполнив нейровизуализацию. Пациенты, направленные в реанимационные отделения в связи с нарушением сознания, были обследованы с выполнением КТ или МРТ еще быстрее, в течение первых суток. То есть, хотя в условиях стационара диагностика происходила практически моментально, до госпитализации имел место длительный период проявлений заболевания, не являвшихся жизнеугрожающими.

Наблюдавшиеся амбулаторно дети с опухолями ЗЧЯ, разумеется, получали медицинскую помощь неврологов: судя по документам, главным образом – различные ноотропы, анальгетики, иногда – антипсихотические средства. Из исследований в значительном количестве случаев назначались электроэнцефалография и ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов головы и шеи. УЗДГ брахиоцефальных сосудов могла показывать неспецифические изменения, которые в четырех случаях трактовались близко к истине – как косвенные

Рис. 2. Время (сутки) от появления симптоматики до выполнения МРТ. Диаграмма вполне иллюстрирует, насколько мало отличается уровень настороженности относительно диагноза поражения ЦНС у врачей амбулаторного звена и родителей пациентов.

Fig. 2. Time (days) between the onset of symptoms and MRI. The chart clearly demonstrates that the levels of concern about the diagnosis of CNS lesion in primary care providers do not look much different from that in the patients' parents.



признаки внутричерепной гипертензии. В амбулаторной документации у большинства пациентов из исследуемой группы так или иначе фигурировала формулировка диагноза внутричерепной гипертензии, однако сразу на МРТ направлялись не все. Двадцать шесть пациентов получали курсы диуретиков (ацетазоламид) в комбинации с препаратами калия аспаргината без выполнения нейровизуализации. Из них 7 получали эти препараты в ожидании выполнения МРТ, назначенной неврологом, остальные же завершали курс, предписанный неврологом, и только после этого по инициативе невролога или часто родителей направлялись на МРТ или КТ головного мозга.

Имелись и случаи попыток лечения локальных симптомов без учета общемозговой симптоматики. Так, мальчик 7 лет был оперирован по поводу косоглазия, причиной которого было повреждение опухолью средней ножки мозжечка и Варолиева моста, а двое других детей довольно долго наблюдались у ортопеда и получали курсы массажей для коррекции кривошеи, обусловленной односторонним поражением добавочного (XI) нерва.

При планировании исследования имела место гипотеза о влиянии региона проживания пациента на скорость диагностики опухоли ЗЧЯ, поскольку есть очевидная разница уровней доступности методов диагностики в крупных городах, районных центрах и сельской местности. Рассмотренная группа пациентов разделена на три выборки: 24 ребенка из сельской местности, 29 – из городов, 26 – из центров субъектов РФ (табл. 1). Несмотря на ожидаемую разницу в пользу крупных

Таблица 1. Время ожидания диагностики опухоли ЗЧЯ в зависимости от местности проживания

Показатель	Сельская местность	Город	Столица субъекта
Число пациентов	24	29	26
Среднее время диагностики, сут	166,83	147	127,7
Максимальное время ожидания, лет	3	3	2
Минимальное время ожидания, сут	3	0	0

Рис. 3. МРТ, выполненная по инициативе офтальмолога и родителей в клиническом случае 1: А – в режиме Т1 в сагиттальной проекции с контрастным усилением видна неравномерно накапливающая контрастное вещество крупная опухоль, деформирующая ствол головного мозга и мозжечок, обтурирующая просвет четвертого желудочка головного мозга; Б – в режиме Т2 в коронарной проекции видна вентрикуломегалия с небольшим перивентрикулярным отеком – признак длительно существующей окклюзионной гидроцефалии; В – в режиме Т2 в аксиальной проекции стрелкой указана хиазма, истонченная, поврежденная в результате длительно существовавшей внутричерепной гипертензии.

Fig. 3. MRI performed on the initiative of ophthalmologist and parents, clinical case No 1. 3A – the sagittal T1-weighted contrast-enhanced image shows a large tumor with uneven contrast agent uptake that deforms the brainstem and the cerebellum and blocks the lumen of the fourth ventricle of the brain. 3B – the coronal T2-weighted image shows ventriculomegaly with mild periventricular edema, the sign of the long-lasting obstructive hydrocephalus. 3C – in the axial T2-weighted image, arrow points to the chiasm showing thinning and damage due to long-lasting intracranial hypertension.

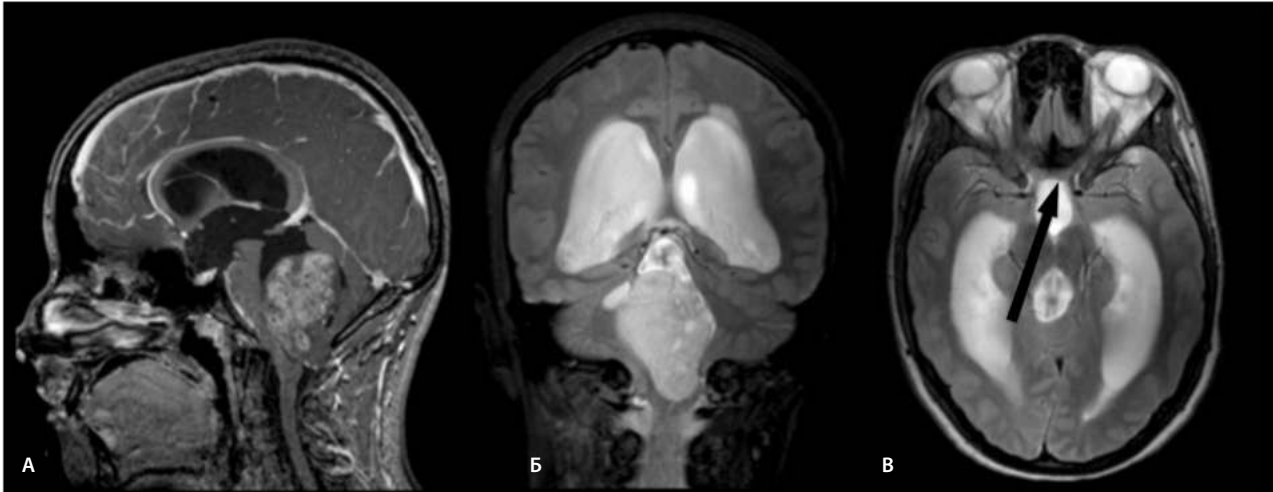
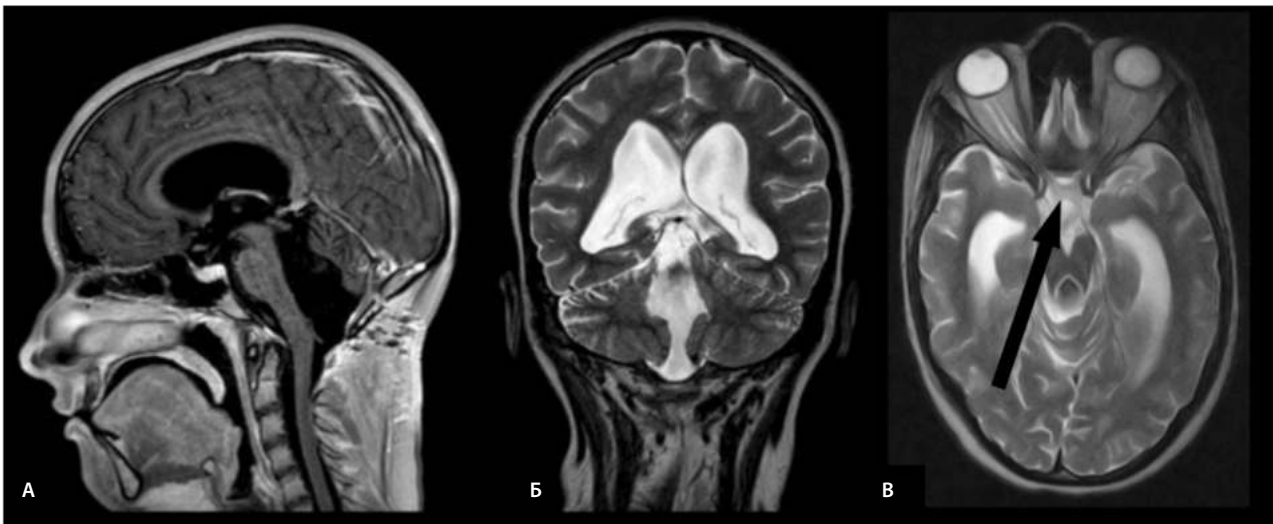


Рис. 4. МРТ головного мозга спустя 4 мес после операции; А – режим Т1 с контрастным усилением, сагиттальная проекция – отсутствие патологической ткани, опухоль удалена радикально; Б – режим Т2, коронарная проекция: восстановлен ликвороток в результате радикального удаления опухоли, видны артефакты от пульсации ликвора в просвете четвертого желудочка; В – режим Т2, аксиальная проекция: однако сохраняется (указана стрелкой) картина повреждения хиазмы – необратимый процесс.

Fig. 4. Brain MRI performed 4 months after surgery. 4A – the sagittal T1-weighted contrast-enhanced image shows no affected tissues, radical excision of the tumor has been performed. 4B – the coronal T2-weighted image shows that the cerebrospinal fluid flow has been restored due to radical tumor excision, artifacts from the cerebrospinal fluid pulsation in the lumen of the fourth ventricle are observed. 4C – axial T2-weighted image: however, the signs of damage to the chiasm (marked with arrow) persist, the process is irreversible.



городов, статистически значимой разницы не выявлено ($p=0,799$, ANOVA), хотя средние показатели меняются в соответствии с близостью крупных многопрофильных клиник. При этом в городской местности, где имеется многопрофильный стационар, отмечались случаи госпитализации в день обращения с симптомами и, соответственно, быстрого выполнения необходимого объема исследований.

Для наглядной демонстрации серьезности вопроса приведем два клинических случая.

Клинический случай 1

Девочка А, 15 лет, около полутора лет жалуется на утренние головные боли, в течение последнего года к ним присоединилась тошнота, периодически по утрам бывает и рвота. Часто из-за головной боли она вынуждена пропускать занятия в школе. Эти симптомы стали причиной обращения за медицинской помощью, и девочка была направлена к гастроэнтерологу. За время наблюдения было выполнено три гастродуоденоскопии и назначена консервативная терапия по поводу хронического

Рис. 5. МРТ, выполненная в инфекционном стационаре после исключения инфекционно-токсической этиологии тошноты и рвоты в клиническом случае 2; А – режим Т1, сагиттальная проекция: гипointенсивная опухоль обтурирует просвет четвертого желудочка головного мозга, деформирует мост и продолговатый мозг; Б – режим Т2 FLAIR, коронарная проекция: неоднородное строение опухоли, инвазивный рост в правую гемисферу мозжечка (гиперинтенсивная зона), умеренное расширение боковых желудочков; В – режим Т2, аксиальная проекция: неоднородная структура опухоли, растущей в полость четвертого желудочка из правой гемисферы мозжечка, имеется кистозный компонент – типичная пилоидная астроцитома.

Fig. 5. MRI performed in the infectious disease hospital after excluding the infection and toxic effects as the causes of nausea and vomiting, clinical case No 2. 5A – the sagittal T1-weighted image shows a hypointense tumor that blocks the lumen of the fourth ventricle of the brain, deforms the pons and the medulla oblongata. 5B – the coronal T2 FLAIR image shows heterogeneous structure of the tumor, invasive growth into the right cerebellar hemisphere (hyperintense zone), moderate dilatation of lateral ventricles. 5C – the axial T2-weighted image shows heterogeneous structure of the tumor growing into the cavity of the fourth ventricle from the right cerebellar hemisphere, there is a cystic component represented by typical pilocytic astrocytoma.

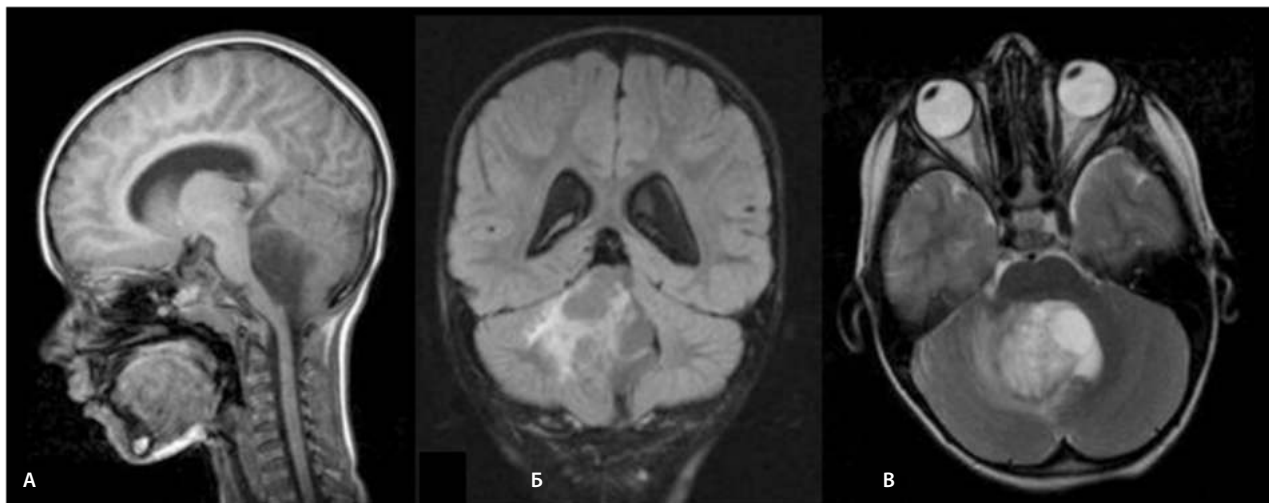
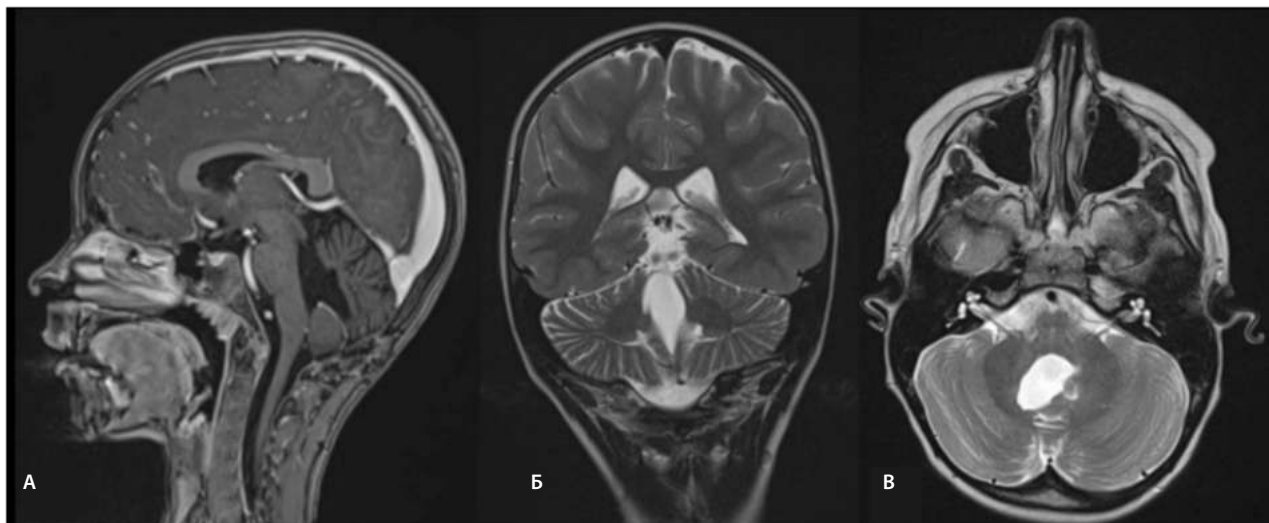


Рис. 6. Контрольная МРТ спустя 2 года после операции у девочки из клинического случая 2: А – режим Т1 с контрастным усилением: отсутствует патологическое накопление контрастного вещества в области мозжечка и четвертого желудочка; Б – режим Т2, коронарная проекция: свободный просвет четвертого желудочка, нормальные размеры боковых желудочков; В – режим Т2, аксиальная проекция: свободный просвет четвертого желудочка, отсутствие деформации ствола головного мозга.

Fig. 6. Follow-up MRI performed two years after surgery in a girl, clinical case No 2. 6A – the sagittal T1-weighted contrast-enhanced image shows no abnormal contrast agent uptake in the cerebellum and the fourth ventricle. 6B – the coronal T2-weighted image shows the open lumen of the fourth ventricle and the lateral ventricles of normal size. 6C – the axial T2-weighted image shows the open lumen of the fourth ventricle and no brainstem deformity.



городского гастрита, без значительного эффекта. Кроме того, девочка одновременно с появлением головных болей стала замечать постепенное ухудшение зрения. В связи с этим выполнялся подбор корректирующей оптики, девочка перебралась за первую парту в школе. На выполнении МРТ настоял офтальмолог, впервые выполнивший осмотр глазного дна и обнаруживший застойные диски зрительных нервов с кровоизлияниями и начальными признаками атрофии

зрительных нервов. Была выявлена крупная опухоль червя мозжечка, вызывавшая окклюзию четвертого желудочка и выраженную вентрикуломегалию (рис. 3). В течение недели девочка госпитализирована в нейрохирургическое отделение, где было выполнено удаление опухоли и верифицирована пилоидная астроцитома (доброкачественная глиома, WHO Grade I). Однако острота зрения продолжала снижаться, несмотря на устранение внутричерепной гипертензии: на конт-

рольных осмотрах после операции офтальмологи констатировали частичную атрофию зрительных нервов, что является необратимым процессом. Повреждение зрительных путей выявляется на исходных изображениях МРТ и часть признаков обнаруживается на контрольных изображениях (рис. 4).

Клинический случай 2

Девочка В., 6 лет, жаловалась на головные боли в течение 3 мес. Родители показывали ее врачам, в том числе педиатру и неврологу. Кроме того, периодически отмечалось нарушение носового дыхания, не влиявшее на появление болей, что стало причиной направления ребенка на консультацию оториноларинголога. Во время прохождения курса магнитно-лазерной стимуляции по поводу выявленного аденоидита самочувствие ухудшалось, головные боли стали интенсивнее и чаще. Когда к имеющимся жалобам присоединились шаткость походки и утренние рвоты, девочка была госпитализирована в инфекционный стационар. Там после исключения инфекционной причины тошноты и рвоты выполнена МРТ головного мозга (рис. 5).

После верификации диагноза госпитализирована в НМИЦ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, где выполнено радикальное удаление опухоли, по данным биопсии – пилоидной астроцитомы (WHO Grade I). Спустя 2 года неврологической симптоматики нет, как нет и признаков заболевания на контрольной МРТ (рис. 6).

Такие пациенты могут рассчитывать на длительную безрецидивную выживаемость, однако качество их жизни напрямую зависит от состояния в послеоперационном периоде, которое, в свою очередь, зависит от тяжести симптомов к моменту принятия решения об операции.

Обсуждение

Поздняя диагностика опухолей ЦНС у детей, в частности – ЗЧЯ, может приводить к развитию жизнеугрожающих состояний. Известно тем не менее, что клинические проявления заболевания начинаются с неспецифических симптомов, и рассмотренные нами клинические случаи не исключение. Например, головная боль наблюдается у 70% всех пациентов с опухолями головного мозга [9]. При этом в общей популяции школьников разные виды головной боли наблюдаются до 30% детей, а заболеваемость опухолями головного мозга не превышает 0,003%. В нашем исследовании эта цифра оказалась выше – 91% детей с опухолями ЗЧЯ, рассмотренных в нашей работе, жаловались на головную боль. Очевидно, что выполнение МРТ всем детям с головной болью создаст непереносимую нагрузку на диагностические мощности любой системы здравоохранения с шансом диагностировать опухоль 6:100 000. Эти вопросы широко обсуждаются во всех развитых странах [6, 7, 10]. Лейтмотивом всех подобных работ идет поиск ключевых симптомов, комбинация которых значимо повышает вероятность наличия опухоли головного мозга у ребенка и оправдывает срочное направление на

нейровизуализацию [11]. С другой стороны, обращение за медицинской помощью в связи с жалобами на головную боль у пациентов из нашей группы почти всегда означало наличие головных болей, ограничивающих активность и влияющих на образ жизни ребенка. Также в основном (97%) головные боли ассоциировались с дополнительной неврологической симптоматикой, которая не всегда принималась во внимание. Учитывая эти факты из нашей практики, можно сказать, что значимость головной боли у детей как повода для выполнения нейровизуализации недооценена, по крайней мере на сегодняшний день и в имеющихся реалиях.

В полученных результатах привлекает внимание длительное время, которое пациенты проводят в ожидании самого точного метода диагностики опухолей ЗЧЯ. В этот период все пациенты из исследуемой группы были в поле зрения врачей амбулаторного звена и получали лечение либо обследовались. Поводом для госпитализации являлись многократная рвота на фоне головной боли либо нарушение сознания – т.е. состояния, которые трактовались единственно правильным образом как жизнеугрожающие и требовали стационарного лечения, что ускоряло диагностику причины ухудшения.

Если состояние пациента позволяло продолжать амбулаторное наблюдение, МРТ не рассматривалась как метод диагностики первой необходимости и выполнялись исследования с низкой специфичностью, чаще всего электроэнцефалографии или ультразвукового исследования брахиоцефальных сосудов. Даже если удавалось выявить признаки внутричерепной гипертензии, чаще всего предпринимались попытки консервативного лечения перед выполнением единственного точного метода диагностики причины гипертензии – МРТ. При этом во многих случаях именно родители пациента способствовали назначению и выполнению МРТ, в основном выполняя исследование в частном порядке.

Есть системные предпосылки для поздней диагностики опухолей головного мозга у детей. В первую очередь МРТ – это довольно длительное исследование, для которого детям младшего возраста нужен наркоз, а, соответственно, обеспечение анестезиологического пособия в стационарах возможно только при госпитализации. Во-вторых, судя по результатам нашего исследования, зачастую родителям оказывается проще выполнить это исследование в частных медицинских учреждениях, чем ожидать направления и очереди в государственные – несомненно, бюрократические трудности вносят свой вклад в отсроченную диагностику опухолей ЗЧЯ. Очевидным могло показаться увеличение сроков диагностики опухолей ЗЧЯ у детей, проживающих вне крупных городов, однако наше исследование показало, что в этом вопросе место проживания роли не играет. Одинаковые сроки постановки диагноза тем не менее имеют различные причины. Жителям городов проще получить консультации узких специалистов, в том числе и в частных организациях, но и больше шан-

сов получить направление на менее информативные, но более доступные исследования. Вместе с тем в отдалении от крупных городов и крупных многопрофильных клиник на первый план выходят уже организационные трудности, связанные с ожиданием возможности получения консультации или выполнения диагностических исследований, либо простой необходимостью добираться до крупных населенных пунктов.

Выводы

Главным фактором отсроченного диагноза опухоли головного мозга в области ЗЧЯ является предпочтение

динамического наблюдения и консервативной терапии даже при наличии жалоб на головные боли и косвенных признаков внутричерепной гипертензии. Такой вывод может стать поводом к введению в образовательную программу для врачей дополнительных курсов, направленных на обсуждение современных диагностических возможностей, которые могут помочь избежать тяжелых последствий несвоевременной диагностики опухолей ЦНС у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Baliga S, Yock TI. Pediatric Cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2020; 34 (1): 143–59.
2. Malbari F. Pediatric Neuro-Oncology. Neurol Clin 2021; 39 (3): 829–45. DOI: 10.1016/j.ncl.2021.04.005
3. Pediatric CNS Tumors. Eds. N. Gupta, A. Banerjee, D.A. Haas-Kogan. Springer International Publishing, 2017. P. 1–35.
4. Gajjar A, Robinson GW, Smith KS et al. Outcomes by Clinical and Molecular Features in Children With Medulloblastoma Treated With Risk-Adapted Therapy: Results of an International Phase III Trial (SJMВ03). J Clin Oncol 2021; 39 (7): 822–35.
5. Gjerris F. Clinical aspects and long-term prognosis of intracranial tumors in infancy and childhood. Dev Med Child Neurol 1976; 18 (2): 145–59.
6. Wilne S, Koller K, Collier J et al. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. Arch Disease Childhood 2019; 95 (7): 534–9.
7. Fry CW, Perrow R, Paul SP. Brain tumours in children: importance of early identification. British J Nursing (Mark Allen Publishing) 2014; 23 (22): 1202–7.
8. Paul SP, Perrow R, Webster MA. Brain tumours in children: reducing time to diagnosis. Emergency Nurse 2014; 22 (1): 32–7.
9. Gilles FH. The epidemiology of headache among children with brain tumor. Headache in children with brain tumors. The Childhood Brain Tumor Consortium. J Neurooncology 1991; 10 (1): 31–46.
10. Rogers EK, Cannon A, Zaborowski K, Paul SP. Early recognition and management of brain tumours in children. Nursing Standard 2016; 31 (1): 42–9.
11. Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ et al. Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. J Child Neurol 2008; 23 (2): 178–83.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ /

Кушель Юрий Владимович – д-р мед. наук, нейрохирург, вед. науч. сотр. 2-го отделения ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: kusznel@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7136-0693

Сафронова Елизавета Игоревна – канд. мед. наук, нейрохирург 2-го отделения ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: Elisabeth-snu@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9885

Поступила в редакцию: 17.05.2023

Поступила после рецензирования: 26.05.2023

Принята к публикации: 15.06.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yury V. Kushel – Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. E-mail: kusznel@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7136-0693

Elizaveta E. Safronova – Cand. Sci. (Med), Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. E-mail: Elisabeth-snu@yandex.ru; ORCID: org/0000-0002-3523-9885

Received: 17.05.2023

Revised: 26.05.2023

Accepted: 15.06.2023



Стереотаксическая радиохирurgia и радиотерапия в комплексном лечении пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами

Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, И.Н. Пронин, Л.Б. Лихтерман✉, Р.И. Загиров

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

✉Likhterman@nsi.ru

Аннотация

В настоящей работе проведен анализ результатов стереотаксического облучения 430 пациентов с пилоидными астроцитомами, которые прошли лечение в период с 2005 по 2018 г. Обоснован комплексный подход к лечению пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами, включающий в себя хирургическое удаление опухоли, лекарственную терапию (преимущественно у детей младшего возраста) и лучевую терапию. Определена роль стереотаксической радиохирургии и радиотерапии как методов выбора в лучевом лечении пациентов с пилоидными астроцитомами. Данные методы обладают высокими показателями конформности и селективности. Это особенно значимо при локализации пилоидных астроцитов в области функционально-значимых структур.

Ключевые слова: стереотаксическое облучение, радиохирurgia, пилоидная астроцитома, глиомы низкой степени злокачественности, псевдопрогрессия.

Для цитирования: Трунин Ю.Ю., Голанов А.В., Коновалов А.Н. и др. Стереотаксическая радиохирurgia и радиотерапия в комплексном лечении пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 25–31. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00231

Stereotactic radiosurgery and radiotherapy in complex treatment of patients with intracranial pilocytic astrocytomas

Yury Yu. Trunin, Andrey V. Golanov, Alexander N. Konovalov, Igor N. Pronin, Leonid B. Likhterman✉, Ruslan I. Zagirov

Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery, Moscow, Russia

✉Likhterman@nsi.ru

Abstract

The paper reports the analysis of the stereotactic irradiation outcomes in 430 patients with pilocytic astrocytomas (PAs), who underwent treatment in 2005–2018. The comprehensive approach to treatment of patients with intracranial pilocytic astrocytomas (PAs) that includes surgical removal, drug therapy (mostly in young children) and radiation therapy, is justified. The paper defines the roles of stereotactic radiosurgery and radiotherapy as the methods of choice used in the radiation therapy of patients with pilocytic astrocytomas. These methods show high conformity and selectivity, which is of special importance in patients with the PA localization in the functionally important structures.

Key words: stereotactic irradiation, radiosurgery, pilocytic astrocytoma, low grade gliomas, pseudoprogression.

For citation: Trunin Yu.Yu., Golanov A.V., Konovalov A.N. et al. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy in complex treatment of patients with intracranial pilocytic astrocytomas. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (5): 25–31 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00231

Введение

Пилоидная астроцитома (ПА) – глиальная опухоль низкой степени злокачественности (WHO grade I), которая чаще всего встречается в детском возрасте и составляет около 25–30% от всех опухолей центральной нервной системы у детей [1–3].

Хирургическое удаление опухоли – основной вид лечения первичных и рецидивирующих ПА различной локализации [4–7]. По данным большинства авторов, у пациентов с субтотальным или частичным удалением опухоли показатель 10-летней безрецидивной выживаемости (10-БРВ) не превышает 15–50% для всех локализаций, с высоким риском развития рецидива в ранние сроки после операции [5, 6]. Этот факт говорит о необходимости обсуждения вопроса комбинированного или комплексного лечения пациентов с нерадикаль-

ным удалением опухоли, одним из основных компонентов которого является лучевое лечение.

Стереотаксическая лучевая терапия (СРТ) и стереотаксическая радиохирurgia (СРХ) на сегодняшний день являются методами выбора в лучевом лечении пациентов с ПА. Применение стереотаксической техники позволяет существенно уменьшить нагрузку на окружающие здоровые ткани, и соответственно, снизить риск развития осложнений и лучевых реакций. Это особенно важно при лечении пациентов детского возраста. По данным большинства авторов, СРХ и СРТ способствуют длительной ремиссии заболевания при неоперабельных опухолях и при возникновении рецидива. Лучевое лечение обеспечивает значительно лучший контроль роста опухоли, чем химиотерапия, но необходимо учитывать возможные риски отдаленных осложнений, осо-

бенно у детей младшего возраста (до 5–7 лет). Потенциальные риски осложнений являются основной причиной переноса лучевого лечения на более поздние сроки, вплоть до возникновения прогрессии заболевания [8–10].

Наша серия – наиболее крупная в мире из представленных в литературе в рамках одноцентровых исследований, что, с учетом применяемых методик лечения, определило актуальность настоящего исследования и позволило нам выявить ряд закономерностей.

Материалы и методы

В ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (далее – НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко) с апреля 2005 г. по декабрь 2018 г. лучевое лечение с применением современных методов стереотаксического облучения (радиохирургия, гипофракционирование, стандартное фракционирование) прошли 431 пациент с диагнозом «интракраниальная пилородная астроцитомы».

В исследование включено 410 пациентов: 185 (45,1%) пациентов мужского пола и 225 (54,9%) – женского. Соотношение мужчин и женщин: 1:1,21. Пациентов детского возраста (до 18 лет) – 300 (73,2%) и взрослых пациентов – 110 (26,8%). Медиана возраста для всех пациентов – 10,8 года (Q1–Q3: 5,4–19,3 года). Для детской группы медиана возраста составила 7,2 года (Q1–Q3: 4,4–11,9 года).

У большинства пациентов, в независимости от возраста, опухоль чаще располагалась в области зрительных путей (ОЗП) (152 или 37% от общего числа пациентов). Далее пациенты с опухолями ствола головного мозга – 133 или 32,4%: у 53 (12,9%) пациентов в области среднего мозга, в том числе с распространением на ножки мозга, у 23 (5,6%) – в области моста, у 52 (12,7%) – в области продолговатого мозга. Далее следуют пациенты с опухолями подкорковых узлов (57 и 13,9%), мозжечка (44 и 10,7%) и больших полушарий (24 и 5,9%). У 33 пациентов ПА ассоциирована с нейрофиброматозом 1-го типа: 28 пациентов с ОЗП, 3 – с ПА ствола головного мозга, по 1 – с опухолями подкорковых узлов и полушарной.

Хирургическое лечение

328 (80,0%) пациентов в анамнезе были прооперированы. Из них 224 (68,3%) пациента были оперированы 1 раз, 79 (24%) пациентов – 2 раза, 25 (7,6%) пациентов – перенесли от 3 до 6 операций. Из оперированных 328 пациентов у 307 (92,3%) проведена гистологическая верификация опухоли: в 289 случаях – удаление опухоли (субтотальное у 11 – остаточный объем опухоли менее 1 см³, частичное у 285, в 14 – биопсия). У большинства пациентов (292 или 95,1%) была верифицирована ПА. У 22 (7,2%) пациентов – пиломиксоидный вариант опухоли. У 8 (2,6%) пациентов – установлен диагноз «анапластическая пилородная астроцитомы» (при наличии индекса Кi67 > 10%, пролиферации эндотелия сосудов и митозов).

Шунтирующая операция, установка системы Оммайя или пункция кисты без гистологической верификации проведены у 14, 4 и 3 пациентов соответственно. У 103 (25,1%) гистологически неverified пациентов (82 или 20% неоперированных и 21 или 5,1% прооперированных без верификации) диагноз ПА выставлен на основании клиничко-рентгенологических данных. Из них большинство пациентов – 70 (68%) – с опухолями зрительных путей (у 25 на фоне нейрофиброматоза 1-го типа), 18 (17,5%) пациентов – с опухолями ствола головного мозга, по 5 (4,9%) пациентов с опухолями подкорковых узлов, мозжечка и в области больших полушарий.

Химиотерапевтическое лечение

Прошли курс полихимиотерапии (ПХТ) перед лучевой терапией (ЛТ) 24 (5,9%) пациента. Большинство пациентов – младшего детского возраста – медиана возраста – 4 года (Q1–Q3: 2,2–7,6 года) и с опухолями зрительных путей – 22 (92%) пациента.

Лечение всем пациентам проводилось по протоколам SIOP 2000/LGG или SIOP-LGG 2004. Количество циклов проведенной ПХТ – 4–16 (медиана 12).

Лучевое лечение

Режим фракционирования определялся с учетом таких факторов, как состояние пациентов, размер и локализация опухоли, характер ее роста, отношение к функционально-значимым структурам. Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) в стандартном режиме фракционирования применялась в большинстве случаев (292 пациента или 71,2%), СРТ в режиме гипофракционирования (СРТ-гипо) как альтернатива радиохирургии (СРХ) применялся у 61 пациента (14,9% случаев); см таблицу.

Медиана суммарной очаговой дозы (СОД) при проведении СРТ в стандартном режиме фракционирования (разовая очаговая доза – РОД 1,8–2,0 Гр) составила 54 Гр (45,3–66 Гр). Медиана объема опухоли СТВ – 19,2 см³ (0,91–237 см³).

При использовании режима гипофракционирования РОД составила 5–7 Гр (медиана 5 Гр), количество фракций 3–7 (медиана 5) до СОД 21–30 Гр (медиана 28 Гр). Медиана объема СТВ – 11,51 см³ (0,1–36,9 см³).

При проведении радиохирургического лечения (СРХ) медиана дозы по 50–95% предписанной изодозе составила 18 Гр (12–30 Гр). Медиана объема опухоли (СТV) составила 1,9 см³ (0,14–19,3 см³).

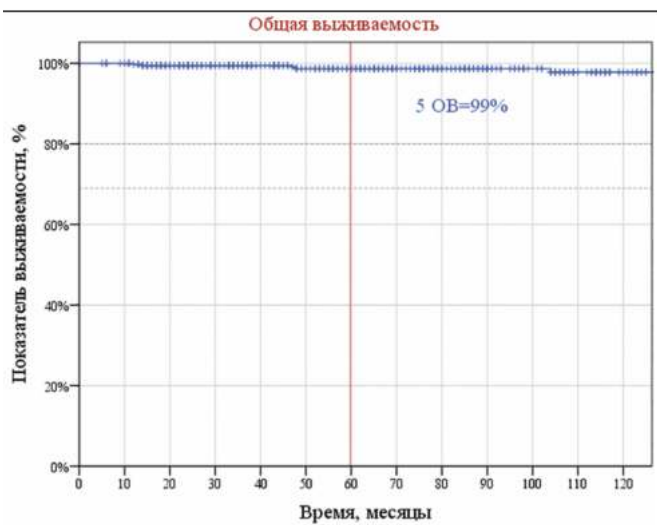
Результаты

Катамнестическому осмотру были доступны 391 пациент или 95,4% от общего числа пациентов. Медиана наблюдения за пациентами от момента начала заболевания составила 68 мес (3–318 мес). На момент завершения катамнестического наблюдения (25.02.2019) из 410 пациентов, прошедших курс ЛТ, – 405 (98,8%) живы. Показатель 5-ОВ составил 99% (рис. 1).

Медиана наблюдения за пациентами от момента проведения ЛТ – 45 мес (3–162 мес).

СРТ, СРТ в режиме гипофракционирования и СРХ у пациентов с ПА различной локализации <i>STR, hypofractionated STR and STS in patients with PAs of different localization</i>						
Метод стереотаксического облучения	Локализация					
	Зрительные пути, III желудочек	Подкорковая область	Ствол	Мозжечок	Полушария	Всего
СРТ	129 (84,9%)	42 (73,2%)	95 (71,4%)	13 (29,5%)	13 (52%)	292
СРТ-гипо	23 (15,1%)	4 (7%)	25 (18,8%)	8 (13,1%)	1 (4%)	61
СРХ	0	11 (19,3%)	13 (9,8%)	23 (52,3%)	10 (40%)	57
Всего	152 (100%)	57 (100%)	133 (100%)	44 (100%)	24 (100%)	410

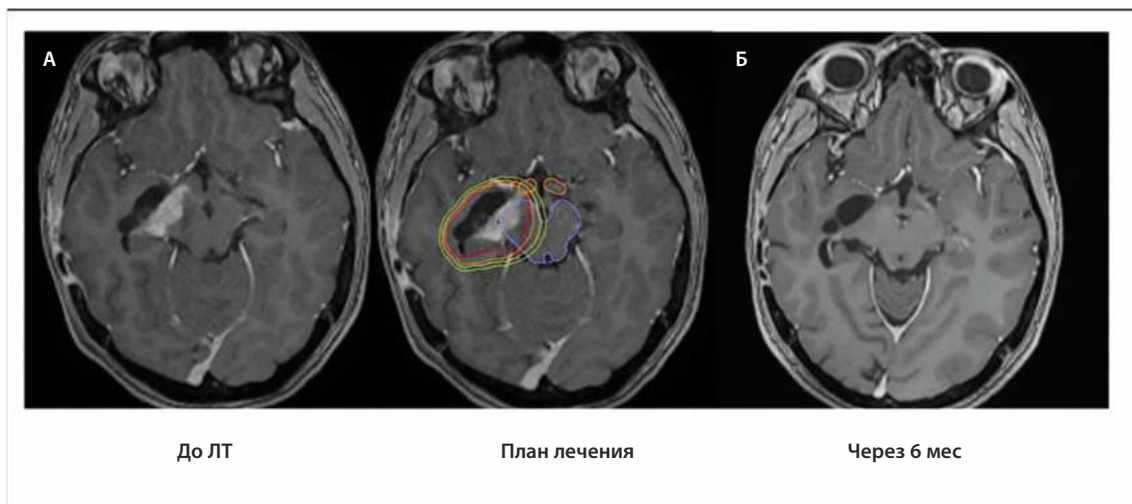
Рис. 1. Кривая выживаемости Каплана-Мейера. Общая выживаемость пациентов с ПА.
Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve. Overall survival of patients with PAs.



После проведенного лечения у 314 (80,3%) пациентов из 391 доступных катамнезу выявлен частичный (51,6%), полный ответ (7,2%) опухоли на проводимое лечение или стабилизация болезни (21,5%).

На рис. 2 представлено МРТ-исследование пациента с ПА тракта: пример полного ответа опухоли через 6 мес после курса ЛТ, при этом отмечено существенное кли-

Рис. 2. А – МРТ T1 с контрастом, пациент Т., 23 лет, ПА тракта перед курсом ЛТ. Б – МРТ T1 с контрастом, пациент Т., 23 лет, ПА тракта через 6 мес после курса ЛТ.
Fig. 2. A – T1 weighted contrast enhanced MRI of patient T. aged 23, PA of the tract before the course of RT. B – T1 weighted contrast enhanced MRI of patient T. aged 23, PA of the tract 6 months after the course of RT.



ническое улучшение (регресс головной боли и улучшение зрительной функции).

У 77 (19,7%) пациентов возникли различные «события»: у большинства пациентов (67 или 89,5% от всех событий) отмечено развитие состояния псевдопрогрессии (ПСП), которая нами определена как состояние, сопровождающееся увеличением объема опухоли на 10% и более, как правило, за счет кистозного компонента и в ранние сроки после ЛТ (чаще в течение 1 года) с последующим самопроизвольным регрессом опухоли или отсутствием прогрессии после опорожнения кисты/частичного удаления опухоли без какого-либо дополнительного противоопухолевого лечения. В этой группе пациентов у двух в дальнейшем возник рецидив заболевания. У 4 пациентов (5,2% от всех событий) появились новые очаги, вне зоны проведенного лечения: у 1 – единичный, у 3 – множественные. У 4 (5,2%) пациентов отмечен локальный продолженный рост опухоли, из которых у двух после развития ПСП. У 1 (1,3%) пациента отмечено развитие лучевого некроза. У 1 (1,3%) пациента произошло кровоизлияние в опухоль.

Таким образом, показатель 5-летней бессобытийной выживаемости (5-БСВ) составил 77,5% (рис. 3).

Под рецидивом (событие для оценки БРВ) мы понимаем продолженный рост опухоли или появление метастазов. В нашей серии частота развития метастазов и локальных рецидивов ПА была сопоставима: по 4 паци-

Рис. 3. Кривая выживаемости Каплана–Мейера. БСВ.
Fig. 3. Kaplan-Meier survival curve. Event-free survival.

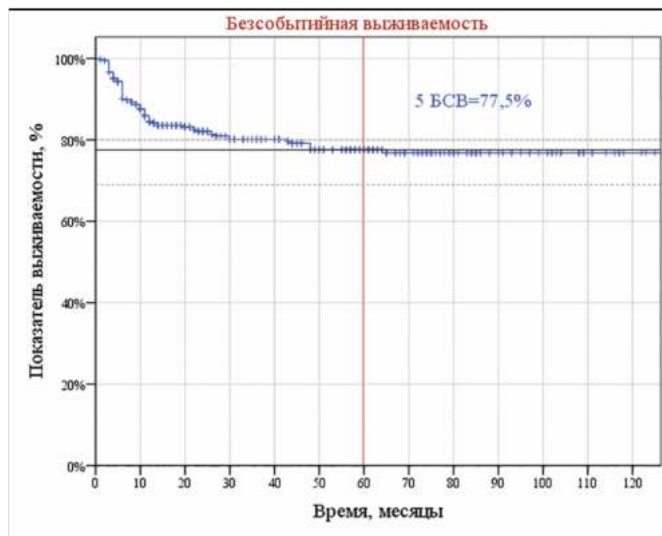


Рис. 4. Кривая выживаемости Каплана–Мейера. БРВ с учетом метастазов.
Fig. 4. Kaplan-Meier survival curve. Relapse-free survival (considering metastasis).



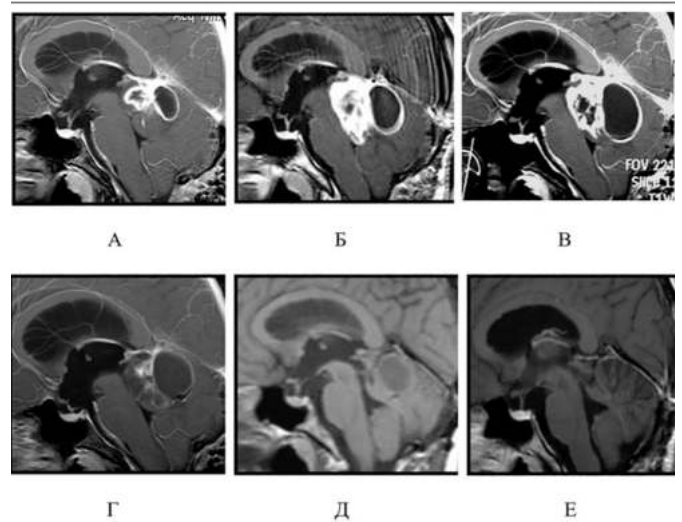
ента (всего 8 или 2% от общего числа пациентов). Рецидивы (продолженный рост опухоли) и метастазы чаще всего возникали у пациентов детского возраста с опухолями хиазмально-селлярной области (6 из 8) с продолженным ростом опухоли после операции, ПХТ или наблюдения (6 (75%) из 8). Продолженный рост выявлялся через 20–63 мес (медиана 27,5 мес). Показатель 5-БРВ составил 97,5% (с учетом метастазов); рис. 4.

В большинстве случаев локальные рецидивы (продолженный рост опухоли) и метастазы возникали у пациентов детского возраста (7 (87,5%) из 8), при локализации опухоли в области зрительных путей (6 (75%) из 8), у пациентов, проходивших лечение по поводу рецидива после операции, ПХТ или наблюдения (6 (75%) из 8).

Большинство «событий» после лучевого лечения являлись псевдопрогрессией. У 61 (91%) пациента из 67 ПСП произошла в первые 12 мес после ЛТ. События в оставшихся 6 (9%) случаях произошли в сроки от 12–48 мес. Медиана развития ПСП – 6 мес. Показатель 5-

Рис. 5. А – МРТ T1 сагитальное с контрастным усилением, опухоль среднего мозга, контуры мишени и дозное распределение; Б – МРТ T1 сагитальное с контрастным усилением, развитие ПСП через 3 мес после курса ЛТ (пояснения в тексте); В – МРТ T1 сагитальное с контрастным усилением, нарастание ПСП через 6 мес после курса ЛТ; Г – МРТ T1 сагитальное с контрастным усилением, постепенный регресс ПСП через 18 мес; Д – МРТ T1 сагитальное с контрастным усилением, постепенный регресс ПСП через 24 мес; Е – МРТ T1 сагитальное с контрастным усилением, постепенный регресс ПСП через 48 мес.

Fig. 5. A – T1 weighted contrast enhanced sagittal MRI, midbrain tumor, contours of the target and dose distribution; B – T1 weighted contrast enhanced sagittal MRI, pseudoprogression 3 months after the course of RT (see explanations in the text); C – T1 weighted contrast enhanced sagittal MRI, pseudoprogression acceleration 6 months after the course of RT; D – T1 weighted contrast enhanced sagittal MRI, gradual regression of pseudoprogression within 18 months; E – T1 weighted contrast enhanced sagittal MRI, gradual regression of pseudoprogression within 24 months; F – T1 weighted contrast enhanced sagittal MRI, gradual regression of pseudoprogression within 48 months.



летней выживаемости без псевдопрогрессии (5-БПВ) составил $81,2 \pm 2,1\%$ (см. рис. 4).

Значимыми факторами прогноза развития ПСП стали: инфратенториальная локализация ($p=0,028$), возраст старше 11 лет ($p=0,044$), объем опухоли более 50 см^3 ($p=0,038$), наличие кисты в опухоли ($p<0,001$), СОД более 54 Гр при использовании стандартного фракционирования ($p=0,016$) и применение радиохирургического лечения ($p=0,022$). Возраст, локализация опухоли и наличие кисты подтвердили свою статистическую значимость при проведении многофакторного анализа. Остальные факторы были исключены в процессе отбора независимых переменных с использованием статистики Вальда. На рис. 5 представлен пример развития ПСП (рис. 5, А, Б, В) с последующим ее регрессом (рис. 5, Г, Д, Е).

Осложнения лучевого лечения

Острые лучевые реакции в виде временного появления или нарастания очаговой или общемозговой неврологической симптоматики отмечены в 10% случаев (42 пациента).

У 33,4% пациентов с опухолями переднего зрительного пути отмечено нарастание эндокринных нарушений: дефицит гормонов роста, гонадотропного и тиреотропного гормонов. Наиболее значимыми факторами

риска в развитии эндокринных нарушений являются объем опухоли (СТV) более 11 см³ ($p=0,046$, точный критерий Фишера) и диффузный рост опухоли в III желудочке ($p=0,019$, χ^2).

Кровоизлияние в опухоль отмечено у 2 (0,5%) пациентов, лучевой некроз – у 1 (0,25%) пациента.

Обсуждение

Наша серия, которая включила в себя 431 пациента с диагнозом «пилоидная астроцитома», является наиболее крупным одноцентровым исследованием из представленных в литературе.

ПА чаще всего встречается у пациентов детского возраста [2], что подтверждается нашей статистикой: 73,2% пациентов – дети (до 18 лет). У взрослых частота встречаемости составляет 0,5–5,0% от всех интракраниальных образований [1]. По данным литературы, в популяции чаще встречаются опухоли мозжечка, которые, как правило, могут быть удалены радикально, и не требуют проведения лучевого лечения [11]. Опухоли зрительных путей как наименее доступные радикальной операции занимают 1-е место по частоте встречаемости в популяции после опухолей мозжечка [12]. В нашем исследовании у большинства пациентов (37,1%) опухоль была локализована в области переднего зрительного пути.

Хирургическое удаление опухоли – основной вид лечения первичных и рецидивирующих ПА различной локализации [3–7]. После тотального удаления опухоли лучевое лечение не проводится. В нашей серии большинство пациентов (328 или 80%) до лучевого лечения были прооперированы: как правило, проводилось хирургическое удаление опухоли (у 92,3%). Важно отметить, что у 94 пациентов с 2 и более операциями в анамнезе медиана между операциями (т.е. медиана до первого рецидива) составила 20 мес, что подтверждает факт, что большинство рецидивов возникают в первые 2–3 года после нерадикальной операции [7, 13].

Современные протоколы комплексного лечения детей с глиомами низкой степени злокачественности, особенно младшего возраста, предполагают применение ПХТ после операции или вместо хирургического лечения (чаще у пациентов с глиомами зрительных путей) [14, 15]. В нашем исследовании химиотерапию до ЛТ прошли 24 (5,9%) пациента. Большинство пациентов – дети младшего возраста (медиана 4 года) с опухолями зрительных путей (92%). Медиана до возникновения рецидива опухоли после ПХТ у этих больных составила 19 мес (31 мес от начала ПХТ). В литературе средневзвешенный показатель 5-БРВ для пациентов, прошедших ПХТ, составляет 45,8%. ХТ позволяет добиться ремиссии заболевания у некоторых пациентов и в ряде случаев отсрочить или заменить проведение ЛТ у детей младшего возраста [8, 14, 15].

В нашей работе у пациентов с неполным удалением опухоли с последующим наблюдением или ПХТ медиана до возникновения рецидива одинаковая – 31 мес, что может свидетельствовать об отсутствии эффекта от

проведения ПХТ у некоторых пациентов с ПА зрительных путей, что находит подтверждение в литературе [13].

После проведенного лучевого лечения у 77 (19,7%) пациентов произошли различного рода «события»: рецидивы, метастазы и ПСП. По данным подразделения RAPNO (Pediatric), на сегодняшний день, по мнению большинства американских и европейских сообществ (COG, PBTC, SIOPE, ITCC), нет единого стандарта определения ответа или прогрессии опухоли у детей. Также нет единого определения ПСП и псевдоответа опухоли [16]. В нашем исследовании под понятием «рецидив» после лучевого лечения подразумевается появление признаков увеличения объема опухоли за счет солидного компонента (+ткань) на 10% и более через 1 год и более после курса ЛТ. То есть речь идет о гистологическом рецидиве – росте и пролиферации клеток. ПСП мы определяли как состояние, сопровождающееся увеличением объема опухоли на 10% и более, как правило, за счет кистозного компонента и в ранние сроки после ЛТ (в течение 1 года) с последующим самопроизвольным регрессом опухоли или отсутствием прогрессии после опорожнения кисты/частичного удаления опухоли без какого-либо дополнительного противоопухолевого лечения.

При медиане наблюдения в 45 мес рецидивы и метастазы возникли у 8 (2%) пациентов (4 пациента с рецидивами – 1%, 4 пациента с метастазами – 1%) из 410. В большинстве случаев рецидивы и метастазы возникали у пациентов детского возраста (7 (87,5%) из 8), с локализацией в области зрительных путей (6 (75%) из 8), с рецидивом/продолженным ростом опухоли после операции, ПХТ или наблюдения (6 (75%) из 8). По данным литературы, более агрессивное течение заболевания отмечено у пациентов младшего детского возраста [6], с локализацией опухоли в области зрительных путей [12, 14, 17] и с рецидивом/продолженным ростом опухоли [10, 18]. D. Tsang и соавт. подтверждают, что у пациентов с ПА хиазмы, частота метастазирования выше, чем у пациентов с ПА других локализаций [19].

Показатель 5-БРВ после стереотаксического облучения пациентов с ПА в различных режимах фракционирования составил 97,5%. Важно отметить, что 204 (49,8%) пациента проходили лучевое лечение по причине рецидива заболевания после неоднократного хирургического удаления и/или химиотерапии. По данным анализа литературы, средневзвешенный показатель 5-БРВ составил 78,2% [10, 13, 14, 20], что существенно ниже, чем в нашей работе. Это может быть связано со следующими фактами: в нашей работе оценивались результаты современного стереотаксического облучения; большинство исследований в литературе ретроспективного характера, накапливали материал в течение нескольких десятилетий и не учитывали такого состояния, как ПСП (состояние ПСП расценивали как рецидив опухоли); во многих случаях в анализ попадали все пациенты с глиомами низкой степени злокачественности, а не только пациенты с ПА. Число па-

пациентов с ПА составляло 30–80% от общего числа пациентов, что, вероятно, могло снижать показатели выживаемости в этих группах. В нашем исследовании показатель 5-БСВ – 77,5% – соответствует показателю 5-БРВ в литературе, что подтверждает предположение, что большинство событий после лучевого лечения, которые сегодня верифицированы как ПСП, ранее в литературе расценивались как рецидив опухоли.

Из 391 пациента, доступных катамнезу, у 67 пациентов (17,1% от общего числа больных с ПА) возникло состояние, которое мы расценили как ПСП. При анализе источников литературы с общим количеством ПА, сопоставимым с нашим ($n=492$), частота развития ПСП составила 20–54% (средневзвешенный процент ПСП – 35%) [21, 22]. Более высокий процент ПСП в литературе, вероятнее всего, связан с отсутствием единых критериев, определяющих состояние ПСП. Возможной причиной более частого возникновения ПСП являлись технические особенности: использование устаревшего оборудования, большие «краевые захваты», отсутствие гомогенности дозного распределения, более высокая доза на опухоль и окружающие здоровые ткани.

Медиана развития ПСП от момента начала курса ЛТ составила 6 мес (3–48 мес). В литературе средневзвешенное значение времени появления ПСП после ЛТ – 9 мес, но в наиболее крупном исследовании D. Tsang, где проведен анализ 127 пациентов с ПА – 6,1 мес [21], что полностью соответствует нашим данным. У большинства пациентов в нашем исследовании – 61 (91%) – ПСП началось в течение первого года после ЛТ. У оставшихся 6 (9%) пациентов – в сроки от 22 до 48 мес. В работе отмечено, что ПСП чаще происходит в течение первого года, но у 25% пациентов ПСП возникало через 1 год и более после ЛТ.

В конечном счете у абсолютного большинства пациентов с ПА (96,2%) достигнут контроль роста опухоли. У детей чаще отмечалось развитие частичного и полного ответа опухоли на проводимую ЛТ, чем у взрослых. Сокращение объема опухоли чаще происходило, если не было признаков ее продолженного роста перед курсом ЛТ (80,4% против 66,7% у пациентов с продолженным ростом опухоли, $p=0,003$ χ^2). У пациентов со стабильными размерами опухоли шансы получить ответ опухоли на ЛТ были в 2,05 раза выше, чем у пациентов с продолженным ростом опухоли после операции. У первичных пациентов при сравнении с рецидивными больными также отмечалась тенденция к более частому ответу опухоли на ЛТ ($p=0,053$). В литературе мы не на-

шли указаний на существование подобных корреляции. Возможно, более высокие показатели выживаемости у первичных пациентов могут быть связаны с более частым развитием ответа опухоли на лучевое лечение у первичных пациентов, в сравнении с рецидивами [23].

У 33,4% пациентов с ПА зрительных путей возникли эндокринные нарушения. Чаще всего развивался дефицит гормона роста (+28,6%), половых гормонов (+19,1%) и гормонов щитовидной железы (+11,9%).

По данным ряда авторов, отдаленные последствия и осложнения лучевого лечения, в том числе эндокринные нарушения, коррелируют с объемом облучения здоровых тканей и высокими дозами ЛТ [20], а также с возрастом менее 5–7 лет, что является основной причиной переноса лучевого лечения на более поздние сроки [8, 9].

Заключение

Показана эффективность и безопасность современных методов стереотаксического облучения, таких как радиохирurgia, гипофракционирование, стандартное фракционирование у пациентов с ПА интракраниальной локализации. Все использованные режимы лучевого лечения являются одинаково эффективными с точки зрения контроля роста опухоли. Режим гипофракционирования вызывает более частый ответ опухоли в виде уменьшения ее объема.

Использованные методы эффективны и безопасны как у первичных пациентов, так и у пациентов с рецидивами вне зависимости от объема опухоли и ее локализации. Полученные данные позволяют рекомендовать при удалении опухоли в функционально-значимых областях мозга избегать попыток выполнить радикальную операцию, если она сопровождается высоким риском развития осложнений. С учетом последующей ЛТ, это позволит сохранить высокое качество жизни пациентов при сопоставимых с радикальной операцией показателях безрецидивной и общей выживаемости.

Нами выявлено и изучено состояние ПСП. Частота развития ПСП значительно превышает частоту развития истинных рецидивов. Выявление этого феномена позволит исключить повторное нейрохирургическое вмешательство и/или любое другое противоопухолевое лечение при отсутствии нарастания неврологической симптоматики у пациентов с ПСП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Lee KJ, Marchan E, Peterson J et al. Management and Survival of Adult Patients with Pilocytic Astrocytoma in the National Cancer Database. *World Neurosurgery* 2018; 112: e881–e887.
- Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial glioma. *J Neuropathology Exp Neuro* 2005; 64 (6): 479–89.
- Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Озерова В.И., Пронин И.Н. Нейрорентгенология детского возраста. М., 2001.
- Kononov A.N., Kornienko V.N., Ozerova V.I., Pronin I.N. Neuro-radiology of childhood. Moscow, 2001 (in Russian).
- Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994; 74 (6): 1784–91.
- Pollack IF. Management of low-grade gliomas in childhood. *World Neurosurgery* 2014; 81 (2): 265–7.

6. Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA et al. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: A prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery* 2011; 68 (6): 1548–54; discussion 1554–5.
7. Горельшев С.К. Опухоли хиазмы и дна III желудочка. Дис. д-ра мед. наук. М., 2004.
Gorelyshev S.K. Tumors of the chiasm and the bottom of the III ventricle. Dis. Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2004 (in Russian).
8. Ater JL, Zhou T, Holmes E et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30 (21): 2641–7.
9. Chadderton RD, West CG, Schuller S et al. Radiotherapy in the treatment of low-grade astrocytomas. II. The physical and cognitive sequelae. *Child's Nervous System: ChNS* 1995; 11 (8): 443–8.
10. Paulino AC, Mazloom A, Terashima K et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in pediatric low-grade glioma. *Cancer* 2013; 119 (14): 2654–9.
11. Ogiwara H, Bowman RM, Tomita T. Long-term follow-up of pediatric benign cerebellar astrocytomas. *Neurosurgery* 2012; 70 (1): 40–7; discussion 47–8.
12. Walker DA. Brain and spinal tumors of childhood. London: Arnold, 2004.
13. Terashima K, Chow K, Jones J et al. Long-term outcome of centrally located low-grade glioma in children. *Cancer* 2013; 119 (14): 2630–8.
14. Gnekow AK, Falkenstein F, Hornstein S von et al. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro-oncology* 2012; 14 (10): 1265–84.
15. Gnekow AK, Walker DA, Kandels D et al. A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low grade glioma – A final report. *Eur J Cancer* 2017; 81: 206–25.
16. Warren KE, Poussaint TY, Vezina G et al. Challenges with defining response to antitumor agents in pediatric neuro-oncology: A report from the response assessment in pediatric neuro-oncology (RAPNO) working group. *Pediatric Blood Cancer* 2013; 60 (9): 1397–401.
17. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: Pilocytic astrocytoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2004; 24 (6): 1693–708.
18. van den Bent MJ, Afra D, Witte O de et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: The EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005; 366 (9490): 985–90.
19. Tsang DS, Murphy ES, Merchant TE. Radiation Therapy for Optic Pathway and Hypothalamic Low-Grade Gliomas in Children. *Int J Radiation Oncol Biol Physics* 2017; 99 (3): 642–51.
20. Saran FH, Baumert BG, Khoo VS et al. Stereotactically guided conformal radiotherapy for progressive low-grade gliomas of childhood. *Int J Radiation Oncol Biol Physics* 2002; 53 (1): 43–51.
21. Tsang DS, Murphy ES, Lucas JT et al. Pseudoprogression in pediatric low-grade glioma after irradiation. *J Neurooncol* 2017; 135 (2): 371–9. DOI: 10.1007/s11060-017-2583-9
22. Chawla S, Korones DN, Milano MT et al. Spurious progression in pediatric brain tumors. *J Neurooncol* 2012; 107 (3): 651–7.
23. van den Bent MJ, Snijders TJ, Bromberg JEC. Current treatment of low grade gliomas. *Memo* 2012; 5 (3): 223–227.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Трунин Юрий Юрьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., врач-радиотерапевт отд-ния радиотерапии, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-4240-5036

Голанов Андрей Владимирович – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием радиотерапии, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-0976-4547

Коновалов Александр Николаевич – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, почетный президент ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-5048-0298

Пронин Игорь Николаевич – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отделением рентгеновских и радионуклидных методов диагностики, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-4480-0275

Ликтерман Леонид Болеславович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: Likhterman@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816

Загиров Руслан Ирекович – врач-радиолог отд-ния радиотерапии, ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3965-4426

Поступила в редакцию: 14.06.2023

Поступила после рецензирования: 19.06.2023

Принята к публикации: 22.06.2023

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования – Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов.

Сбор и обработка материала – Ю.Ю. Трунин, Р.И. Загиров.

Анализ литературы – Ю.Ю. Трунин.

Написание текста – Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов.

Редактирование – И.Н. Пронин, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yury Yu. Trunin – Dr. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-4240-5036

Andrey V. Golanov – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-0976-4547

Alexander N. Kononov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Honorary President of the Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-5048-0298

Igor N. Pronin – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-4480-0275

Leonid B. Likhterman – Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. E-mail: Likhterman@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816

Ruslan I. Zagirov – Radiologist, Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0003-3965-4426

Received: 14.06.2023

Revised: 19.06.2023

Accepted: 22.06.2023



Клинический случай применения малоинвазивного «burr hole» микрохирургического доступа в хирургии опухолей боковых желудочков

Д.И. Пицхелаури, С.А. Маряшев, Н.С. Грачев✉

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

✉ngrachev@nsi.ru

Аннотация

Описано наблюдение тотального удаления крупной опухоли боковых желудочков мозга с применением малоинвазивного двустороннего burr hole микрохирургического доступа.

Ключевые слова: опухоль боковых желудочков, минимально инвазивная нейрохирургия.

Для цитирования: Пицхелаури Д.И., Маряшев С.А., Грачев Н.С. Клинический случай применения малоинвазивного «burr hole» микрохирургического доступа в хирургии опухолей боковых желудочков. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 32–36.

DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00232

Clinical case of using the minimally invasive "burr hole" microsurgical approach in the lateral ventricle tumor surgery

David I. Pitskhelauri, Sergey A. Maryashev, Nikita S. Grachev✉

Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery, Moscow, Russia

✉ngrachev@nsi.ru

Abstract

The case of the large lateral ventricle tumor total removal using the minimally invasive bilateral burr hole microsurgical approach is reported.

Key words: lateral ventricle tumor, minimally invasive neurosurgery.

For citation: Pitskhelauri D.I., Maryashev S.A., Grachev N.S. Clinical case of using the minimally invasive "burr hole" microsurgical approach in the lateral ventricle tumor surgery. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (5): 32–36 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00232

Введение

Опухоли боковых желудочков относятся к редким образованиям центральной нервной системы, составляют от 0,8 до 1,6% от всех опухолей головного мозга и чаще встречаются у детей. Различают истинные внутрижелудочковые опухоли, возникающие из стенок или других структур желудочков мозга, с трансэндимарным разрастанием или без такового. Опухоли, исходящие из соседних структур головного мозга с внутрижелудочковым трансэндимарным экзофитным ростом, рассматривают как вторичные внутрижелудочковые опухоли [1].

Опухоли данной локализации имеют разную гистологическую структуру, наиболее часто встречаются астроцитомы, эпендимомы, олигодендроглиомы, папилломы сосудистого сплетения и менингиомы.

Впервые опухоль бокового желудочка была описана в 1854 г. морфологом Show. История хирургии опухолей боковых желудочков связана с именем Уолтера Дэнди, который описал транскаллезный и транскортикальный доступы к боковым желудочкам [2].

Клинические проявления в виду особенности внутрижелудочкового роста, как правило, возникают, когда опухоль достигает значительных размеров и создает преграду для нормальной циркуляции цереброспинальной жидкости. К наиболее частым клиническим

симптомам можно отнести головную боль, двигательные и сенсорные нарушения, а также симптомы внутривentricularной гипертензии [3]. Особого внимания заслуживают мнестические расстройства и изменение психического статуса пациентов. Важное значение имеет обследование глазного дна.

В настоящее время стандартом диагностики опухолей бокового желудочка является проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривentricularным контрастированием и режимами T1, T2, T2-FLAIR, ASL, DWI, FSPGR [4].

В виду сложной анатомии боковых желудочков, их значительной протяженности и непосредственной близости проводящих путей, функционально важных зон мозга, критических нейроваскулярных структур хирургия данной области и по сей день остается серьезной проблемой [5]. В настоящее время описаны и применяются многочисленные доступы к боковым желудочкам (см. таблицу) [5].

К наиболее весомым работам по хирургии опухолей боковых желудочков относится мультицентровое исследование французских нейрохирургов M. Vargoncini, J.Peltier, основанное на изучении 284 наблюдений [1]. В ряде публикаций представлены исходы хирургического лечения эпендимом и редких опухолей боковых желудочков [3, 6].

Вариации доступов к различным отделам боковых желудочков <i>Variants of approaches to various parts of the lateral ventricles</i>	
Локализация опухоли	Рекомендуемый доступ
Передний рог	Передний межполушарный транскаллезный
	Транскортикальный (через среднюю лобную извилину)
Тело бокового желудочка	Передний межполушарный транскаллезный
	Транскортикальный (через среднюю лобную извилину)
	Задний межполушарный транскаллезный
	Транскортикальный (через верхнюю теменную долю)
Преддверие бокового желудочка	Дистальный транссильвиев доступ
	Задний транскортикальный доступ (через верхнюю теменную долю)
Височный рог	Транскортикальный (через среднюю височную извилину)
	Доступ через затылочно-височную борозду
	Транссильвиев
	Транспариетальный транскортикальный (через нижнюю теменную долю)
Затылочный рог	Задний межполушарный

Проблема минимально инвазивного доступа к глубинным опухолям имеет свою историю. Впервые термин *Keyhole neurosurgery* или «хирургия через замочную скважину» применил Уилсон [7, 8]. Основным принципом данного метода является выполнение небольшой краниотомии, что защищает мозг от повреждения и излишней тракции структур головного мозга. Размер трепанационного окна при этой методике в среднем равняется 2×3 см. С развитием микрохирургической техники, с появлением специальных устройств для управления микроскопом техника *Keyhole* стала повсеместно доступной [8–10]. Это направление в настоящее время широко применяется в хирургии опухолей боковых желудочков.

В условиях Центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в 2019 г. впервые была предложена малоинвазивная *burr hole* микрохирургическая техника, т.е. хирургия через фрезевое отверстие. Ее активное применение стало возможным благодаря внедрению изобретения Д.И. Пицхелаури устройства для управления микроскопом МАРИ (рис. 2, а) [11]. Эта техника позволила сократить диаметр трепанационного окна до 14 мм, которое формируется путем накладывания фрезевого отверстия. В период с февраля 2016 г. по настоящее время выполнено более тысячи микрохирургических вмешательств через одно фрезевое отверстие диаметром 14 мм (рис. 2, б) [12]. Также активно эта техника применялась при хирургии опухолей боковых желудочков, и в настоящее время выполнено более 100 операций по поводу новообразований указанной локализации с применением *burr hole* микрохирургических доступов.

В данной работе описан клинический случай успешного применения комбинированного *burr hole* микрохирургического доступа в лечении распространенной опухоли боковых желудочков.

Клинический случай

Больная М, 57 лет, в 2018 г. поступила в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» с жалобами на выраженные головные боли, тошноту, расстройства памяти. Болезнь дебютировала в 2017 г. с появления шаткости при ходьбе, головокружения. С течением времени описанная симптоматика прогрессировала. Была проведена МРТ головного мозга. Обнаружена опухоль больших размеров, исходящая из прозрачной перегородки, а также признаки окклюзионной гидроцефалии.

Неврологический статус при поступлении. Определяется снижение памяти на текущие события. Двигательная сфера – шаткость при ходьбе. Выявляется патологический рефлекс Бабинского слева. В позе Ромберга и при сенсбилизации отшатывает влево. Пальценосовая проба – с интенцией обеих сторон. Глазное дно без патологии.

Таким образом, ведущими в клинике являются умеренные мнестические нарушения по типу фиксационной амнезии, нарушения координации, статики и походки.

На фронтальных, аксиальных и сагиттальных МР-томограммах головного мозга определяется объемное образование с неправильными неровными контурами, новообразование исходит из прозрачной перегородки и распространяется в область тела бокового желудочка, правый и левый передние рога. Опухоль плотно спаяна с эпендимой, контрастное вещество не коптит, имеет гиперинтенсивный сигнал в режимах T2 и FLAIR. Обращает на себя внимание расширение желудочковой системы.

Учитывая распространенность и локализацию опухолевого процесса, в качестве доступа был выбран двухсторонний транскортикальный *burr hole* микрохирур-

гический доступ. Операция была проведена с применением микрохирургической техники и устройства для управления микроскопом МАРИ.

Под эндотрахеальным наркозом больной в положении супинация выполнено два разреза в лобной области с двух сторон. Края разреза разведены и на уровне коронарного шва наложено два фрезевых отверстия, отступя от средней линии по 2 см. Дополнительно резецирована внутренняя пластинка кости вокруг отверстий.

Первичный доступ к опухоли осуществлен через левое фрезевое отверстие. Твердая мозговая оболочка вскрыта х-образно над левой лобной долей и лоскуты отведены в стороны. Кора мозга рассечена, мозг разведен микроинструментами и вскрыт передний рог левого бокового желудочка. Здесь обнаружена опухоль сероватой окраски с гладкой поверхностью. Опухоль широким основанием инфильтрировала дорзальную поверхность зрительного бугра, часть головки хвостатого ядра и прозрачную перегородку. Опухоль постепенно резецирована до зоны инфильтрации. Широко вскрыты передний рог, треугольник левого бокового желудочка. Сосудистое сплетение прокоагулировано. Вскрылось левое отверстие Монро, стенки которого инфильтрированы опухолью. В процессе удаления медиальной порции опухоли широко вскрыт правый боковой желудочек, в просвете которого визуализируются фрагменты опухоли, недоступные для удаления из применяемого доступа. В связи с чем аналогичным образом осуществлен доступ к области правого бокового желудочка через второе фрезевое отверстие. Вскрыт передний рог правого бокового желудочка. Здесь обнаружен остаток опухоли размерами около 1,5×1,5 см. Этот фрагмент опухоли вместе с пророщенной опухолью прозрачной перегородкой резецирован полностью. Таким образом, осуществлено тотальное удаление распространенной опухоли боковых желудочков с применением комбинированного *burr hole* микрохирургического доступа.

Послеоперационный период протекал без особенностей. В неврологическом статусе не отмечалось возникновения неврологического дефицита *de nova*. В значительной степени регрессировала общемозговая симптоматика. В ходе нейропсихологического исследования отмечается негрубое нарастание симптоматики со стороны лобных отделов преимущественно левого полушария головного мозга. Пациентка выписана на 7-е сутки после оперативного лечения. По данным окончательной биопсии: субэпендимомы WHO grade I.

При контрольном МРТ спустя 2 года после оперативного вмешательства также не определяется признаков продолженного роста или рецидива новообразования. Динамическая оценка нейропсихологического статуса также показывает практически полный регресс мнестических расстройств.

По данным контрольного МРТ не определяется остаточных фрагментов опухолевой ткани. Достигнуто тотальное удаление опухоли. На коронарном срезе визуа-

лизуется траектория двухстороннего транскортикального доступа.

Обсуждение

Изначально для удаления опухолей боковых желудочков применялась стандартная костнопластическая трепанация. Анализ хирургических вмешательств, послеоперационных МРТ показал, что при выполнении стандартной краниотомии хирургический коридор значительно уже, ведь он определяется шириной кортикотомии или каллезотомии, а не размерами трепанации. При удалении опухолей боковых желудочков все манипуляции осуществляются на большой глубине, и хирург должен избегать чрезмерной тракции окружающих нейроваскулярных структур. Особенности строения желудочковой системы, глубина расположения объемного процесса, полостная анатомия желудочковой системы, все эти факторы делают боковые желудочки благоприятной целью малоинвазивных доступов. В связи с чем была предложена *burr hole* микрохирургическая техника для удаления опухолей боковых желудочков.

Предлагаемая *burr hole* микрохирургическая техника подразумевает выполнение оперативного вмешательства через фрезевое отверстие диаметром 14 мм, без выполнения краниотомии. Тем самым методика обеспечивает времясберегающее выполнение хирургического вмешательства за счет простоты выполнения краниотомии и закрытия операционной раны. Проекция фрезевого отверстия соответствует зоне хирургического интереса и аналогична применению стандартных доступов (транскаллезный, фронтальный, темпоральный, париетальный транскаллезный). Конечно, техника малоинвазивных доступов не нова, и в настоящее время описано применение так называемых *keyhole* микрохирургических доступов в лечении любой интракраниальной патологии, в частности и для боковых желудочков. Отличие *burr hole* от *keyhole* микрохирургии заключается в отсутствии необходимости выполнения краниотомии (которая достигает 2–3 см).

Главной идеей осуществления *burr hole* микрохирургического доступа является не достижение лучших косметических эффектов или уменьшения времени операции, что, конечно, немаловажно, но не так критично, а достижение минимальной инвазивности.

Выводы

Описанные преимущества применения *burr hole* микрохирургического доступа не должны затмевать ряд сложностей для его применения.

Маленькое трепанационное окно приводит к минимизации воздействия на мозг вдоль хирургического коридора, предотвращает чрезмерную тракцию прилежащих мозговых структур. Однако ограничение кортикотомии приводит к снижению освещенности раневой поверхности, что приведет к необходимости выполнять удаление с применением большого увеличения и потребует частого перемещения микроскопа. Важно отме-

Рис. 1. Вариации доступов к различным отделам боковых желудочков.

Fig. 1. Variants of approaches to various parts of the lateral ventricles.

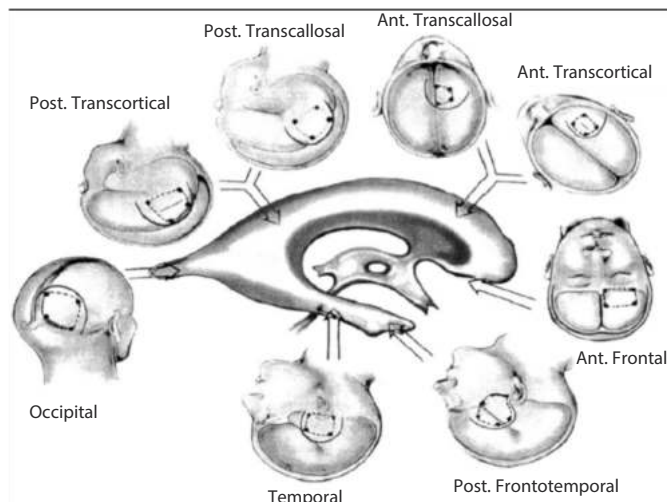


Рис. 2. Процесс операции под микроскопом с применением устройства МАРИ (а); б – интраоперационная фотография фрезевого отверстия диаметром 14 мм, наложенного в правой лобной области для проведения транскортикального доступа к опухоли бокового желудочка.

Fig. 2. a – Surgical procedure involving the use of the MARI device viewed under a microscope; b – Intraoperative image of the burr hole with a diameter of 14 mm made in the right frontal region to provide transcortical access to the lateral ventricle tumor.



тить, что в рамках нашего исследования все операции проводились с применением устройства для управления микроскопом МАРИ, которое позволяет передвигать микроскоп, менять угол атаки, показатели увеличения и фокуса без применения рук [11]. Переход к применению малоинвазивных техник возможен только при достаточном опыте хирурга, для неопытного же хирурга все преимущества указанной методики могут обернуться недостатками.

Литература / References

- Baroncini M et al. Tumors of the lateral ventricle. Review of 284 cases. Neurochirurgie 2011; 57 (4–6): 170–9.
- Bhattacharyya KB. Walter Edward Dandy (1886–1946): The epitome of adroitness and dexterity in Neurosurgery. Neurol India 2018; 304–7.
- Lejeune JP et al. Ependymomas of the lateral ventricle. A series of 27 cases with review of the literature. Neurochirurgie 2011; 57 (4–6): 206–9.
- Delmaire C et al. Imaging of lateral ventricle tumors. Neurochirurgie 2011; 57 (4–6): 180–92.
- Cikla U et al. Microsurgical resection of tumors of the lateral and third ventricles: operative corridors for difficult-to-reach lesions. J Neurooncol 2016; 130 (2): 331–40.
- Peltier J et al. Rare tumors of the lateral ventricle. Review of the literature. Neurochirurgie 2011; 57 (4–6): 225–9.
- Wilson DH. Limited exposure in cerebral surgery. Technical note. J Neurosurg 1971; 34 (1): 102–6.
- Pernecky A. R.R. Keyhole Approaches in Neurosurgery. New York: Springer Wien, 2008.
- Mostafa BE. M. El Sharnoubi, and A.M. Youssef, The keyhole retrosigmoid approach to the cerebello-pontine angle: indications, technical modifications, and results. Skull Base 2008; 18 (6): 371–6.
- Arnaout MM et al. Supraorbital keyhole approach: Pure endoscopic and endoscope-assisted perspective. Clin Neurol Neurosurg 2020; 189: 105623.

Рис. 3. МРТ перед операцией.

Fig. 3. Pre-operative MRI. The series of the provided frontal, axial and sagittal MRI slices show a mass with irregular, uneven contours located in the area of the lateral ventricle body and extending to the right and left anterior horns. The tumor is tightly welded to the ependyma, shows no contrast uptake along with the hyperintense signal in the T2 and FLAIR modes. The dilated ventricular system is noteworthy.

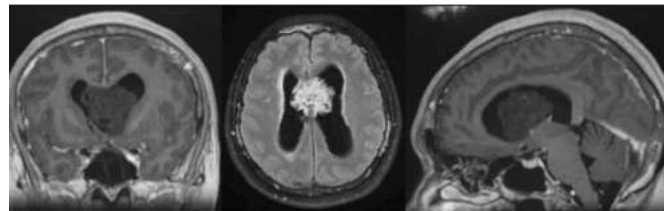
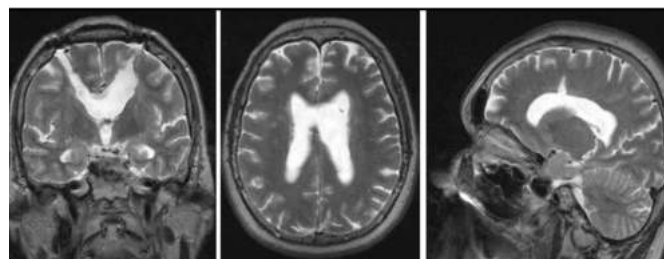


Рис. 4. МРТ после операции.

Fig. 4. Postoperative MRI. The follow-up MRI shows no residual fragments of the tumor tissue. The total tumor removal has been achieved. The coronal slice shows the transcortical approach trajectory.



На сериях предоставленных фронтальных, аксиальных и сагиттальных МР-томограмм головного мозга определяется объемное образование с неправильными, неровными контурами, расположенное в области тела бокового желудочка и распространяющееся на правый и левый передние рога. Опухоль плотно спаяна с эпендимой, контрастное вещество не коптит, имеет гиперинтенсивный сигнал в режимах T2 и FLAIR. Обращает на себя внимание расширение желудочковой системы (рис. 3).

По данным контрольного МРТ не определяется остаточных фрагментов опухолевой ткани. Достигнуто тотальное удаление опухоли. На коронарном срезе визуализируется траектория двухстороннего транскортикального доступа (рис. 4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

11. Pitskhelauri DI et al. A novel device for hands-free positioning and adjustment of the surgical microscope. *J Neurosurg* 2014; 121 (1): 161–4.
12. Pitskhelauri D et al. Burr Hole Microsurgery for Intracranial Tumors and Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Results of 200 Consecutive Operations. *World Neurosurg* 2019; 126: e1257–e1267.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Питхелаури Давид Ильич – врач-нейрохирург, д-р мед. наук, проф., зав. 7-м нейрохирургическим отделением, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0003-0374-7970

Маряшев Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, врач-нейрохирург 7-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»

Грачев Никита Сергеевич – врач-нейрохирург научно-консультативного отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: ngrachev@nsi.ru

Поступила в редакцию: 26.06.2023

Поступила после рецензирования: 29.06.2023

Принята к публикации: 29.06.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

David I. Pitskhelauri – Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery. ORCID: 0000-0003-0374-7970

Sergey A. Maryashev – Dr. Sci. (Med.), Neurosurgeon, Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery

Nikita S. Grachev – Neurosurgeon, Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery. E-mail: ngrachev@nsi.ru

Received: 26.06.2023

Revised: 29.06.2023

Accepted: 29.06.2023



Метастатическое поражение головного мозга: клиника, диагностика и лечение

А.В. Голанов¹, С.М. Банов^{✉1,2}, Е.Р. Ветлова¹, К.Ф. Вартамян³, Е.М. Жмаева³

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

² Центр «Гамма-нож», Москва, Россия;

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
[✉] smbanov@gmail.com

Аннотация

Совершенствование методик нейровизуализации, внедрение в клиническую практику принципов микрохирургии и радиохимирургии с использованием аппаратов «Гамма-нож», «Кибер-нож» существенно изменило результаты лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга, что позволило сформулировать новые принципы лечения этой группы пациентов. Представленный литературный обзор подводит итог имеющихся методов лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга с акцентом на общую выживаемость, локальный контроль, качество жизни, а также на возможности потенциальных комбинаций существующих методов лечения. В статье показано, что персонализированные подходы в лечении пациентов с метастазами в головной мозг являются оптимальными и улучшают результаты лечения.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, радиохимирургия, микрохирургия, облучение всего головного мозга.

Для цитирования: Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р., Вартамян К.Ф., Жмаева Е.Н. Метастатическое поражение головного мозга: клиника, диагностика и лечение. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 37–44. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00233

Metastatic brain tumor. Clinical features, diagnosis and treatment

Andrey V. Golanov¹, Sergey M. Banov^{✉1,2}, Elena R. Vetlova¹, Karen F. Vartanyan³, Elena M. Zhmaeva³

¹ Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery, Moscow, Russia;

² Center “Gamma-Knife”, Moscow, Russia;

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
[✉] smbanov@gmail.com

Abstract

The improvement of neuroimaging methods and introduction of the principles of microsurgery and radiosurgery involving the use of the Gamma Knife and CyberKnife systems into clinical practice have significantly changed the treatment outcomes in patients with metastatic brain tumors, thereby allowing to formulate new principles of treating this group of patients. The reported literature review summarizes the available treatment methods for patients with metastatic brain tumors with a focus on overall survival, local control, quality of life, and the capabilities of potential combinations of the existing treatment methods. The paper shows that personalized approaches to treatment of patients with brain metastases are optimal and improve the treatment outcomes.

Key words: brain metastases, radiosurgery, microsurgery, whole brain radiotherapy.

For citation: Golanov A.V., Banov S.M., Vetlova E.R., Vartanyan K.F., Zhmaeva E.N. Metastatic brain tumor. Clinical features, diagnosis and treatment. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (5): 37–44 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00233

Введение

Метастатическое поражение головного мозга (МГМ) – это гетерогенная группа интракраниальных новообразований, объединяющих различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения новообразования, являющихся следствием гематогенного метастазирования экстракраниальных злокачественных опухолей.

Частота МГМ, вероятно, увеличивается в результате совершенствования методов нейровизуализации и улучшения системных методов лечения онкологических заболеваний. Большинство пациентов, у которых развиваются МГМ, имеют ограниченную продолжительность жизни, так как их появление является признаком диссеминации онкологической болезни. Однако у пациентов с олигометастатическим (1–4 очага) характером болезни или с благоприятным прогнозом

можно ожидать увеличение показателей общей выживаемости (ОВ) при использовании локальных и системных методов лечения [1].

Эпидемиология и скрининг

По имеющимся оценкам ежегодный диапазон впервые выявленного МГМ составляет от 10 до 17% всех онкологических пациентов [2].

Ежегодные показатели частоты МГМ при метастатической форме онкологической болезни соответственно составляют: 26,8% при раке легкого; 28,2% при меланоме; 11,5% при раке молочной железы; 10,9% при раке почки и 5,3% при раке пищевода. При раке легкого частота МГМ зависит от молекулярно-генетических характеристик опухоли и составляет при наличии: EGFR мутации – 15–20%; KRAS G12C мутации – 10–12%; ALK транслокации – 4–5%. С учетом накопленной выжи-

ваемости у 40% с меланомой и у 30% пациенток с генерализованной формой рака молочной железы в течение курса болезни развиваются метастазы в головном мозге [2].

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием в рамках скрининга с целью выявления возможного наличия МГМ рекомендуется проводить у пациентов с мелко-клеточным раком легких (на всех стадиях заболевания), немелкоклеточным раком легких (начиная со II стадии), меланомой (начиная с ПС стадии), метастатическим раком молочной железы (HER2-положительный и трижды негативный подтип) [2].

В остальных случаях МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием рекомендуется проводить у онкологических пациентов при появлении неврологической симптоматики. Такой подход приведет к более высокой частоте обнаружения бессимптомных метастазов в головной мозг.

Клиническая симптоматика

Клинический анамнез у пациентов с МГМ обычно короткий, с развитием неврологических симптомов и признаков в течение нескольких недель. МГМ могут вызывать головные боли, эпилептические припадки, двигательные расстройства и нарушение чувствительности, изменения личности, афазию, нарушения зрения или признаки повышенного внутричерепного давления.

Очаговые симптомы и рентгенологические признаки зависят от локализации МГМ. Кровоизлияния, как правило, присутствуют у пациентов с МГМ меланомы или рака почки. Обструктивная гидроцефалия, особенно при МГМ мозжечка, может вызвать быстрое неврологическое ухудшение.

Прогноз общей выживаемости

Пациенты с МГМ являются гетерогенной группой с различными клинико-биологическими характеристиками опухоли и широким разбросом показателей выживаемости. Поэтому важно учитывать различные клинические факторы, влияющие на прогноз ОВ пациентов с МГМ до принятия лечебных решений.

В настоящее время оптимальной шкалой прогноза ОВ пациентов с МГМ является диагност-адаптированная шкала GPA с учетом клинических и биологических факторов прогноза в крупных когортах пациентов с МГМ [3].

Медиана ОВ пациентов сильно различается в зависимости от суммы баллов по шкале прогноза GPA для пациентов с МГМ немелкоклеточного рака легких (от 7 до 47 мес), рака молочной железы (от 3 до 36 мес), меланомы (от 5 до 34 мес), злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (от 3 до 17 мес) и рака почки (от 4 до 35 мес).

Обновленная шкала прогноза GPA (доступна на сайте brainmetgpa.com) предоставляет точный инструмент прогноза для ОВ, персонализации лечения и стратификации пациентов в клинические исследования.

Нейровизуализация

МРТ головного мозга с введением контрастного вещества и напряженностью поля не менее 1,5 Тл является золотым стандартом для нейрорадиологического обследования пациентов с подозрением на МГМ [4, 5].

МРТ головного мозга рекомендуется выполнять в следующих режимах: до внутривенного введения контрастного вещества в режимах T1 в аксиальной проекции (толщина среза 1–1,5 мм), T2, DWI, FLAIR (толщина среза 3–5 мм). После внутривенного введения контрастного вещества: T1 в аксиальной проекции (толщина среза 1–1,5 мм), 3D T1 взвешенные изображения высокого разрешения в аксиальной (или сагиттальной) плоскости с захватом всей головы с применением технологии изотропного воксела (1×1×1 мм).

Характерные МРТ-признаки включают солидное или кольцевое накопление контраста, перифокальный отек и склонность к локализации в переходе серо-белого вещества мозга. Чувствительность МРТ для обнаружения МГМ зависит от дозы контрастного вещества и времени его введения и сканированием [6].

При использовании двойной дозы контрастного вещества чувствительность изображения повышается. Между введением контрастного вещества и получением изображения должна быть задержка, обычно достигаемая путем выполнения дополнительных последовательностей между введением контрастного вещества и постконтрастным T1-взвешенным изображением [7].

Компьютерная томография головного мозга менее чувствительна, чем МРТ, и должна применяться только у пациентов с противопоказаниями к МРТ. Позитронно-эмиссионная томография с использованием меченных радиоактивным изотопом аминокислот имеет дополнительную диагностическую ценность в дифференциальной диагностике локального рецидива и постлучевых изменений [2].

Лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга

У пациентов с МГМ применяются локальные и системные методы лечения. К локальным методам лечения относятся: нейрохирургия и дистанционная радиотерапия, которая может быть реализована в виде стереотаксической радиотерапии (СРТ) и облучения всего головного мозга (ОВГМ) [9].

Оптимальной методикой лечения у пациентов с МГМ является комбинация методов локального лечения. Варианты комбинации локальных методов лечения определяются числом, объемом и локализацией МГМ. План лечения пациентов с МГМ определяется на основе решений мультидисциплинарного консилиума, который проводится в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».

Нейрохирургия

Цель нейрохирургии (микрохирургического удаления новообразований головного мозга) – обеспечение локального контроля метастатических очагов, уменьшение выраженности неврологической симптоматики, ликвидация угрожающих жизни состояний, уменьшение риска летального исхода от интракраниальной прогрессии, сохранение качества жизни и улучшение показателей ОВ в отдельных клинических ситуациях. Необходимым условием проведения нейрохирургического лечения является расположение метастатического очага в зонах мозга, где его удаление не сопровождается развитием неврологического дефицита [10, 11].

Терапевтическая ценность нейрохирургической резекции одиночных МГМ у пациентов с контролируемым системным заболеванием остается бесспорной: тотальное удаление обеспечивает хороший локальный контроль в ложе удаленного очага [12, 13].

Удаление метастатического очага единым блоком (en-block резекция) обеспечивает снижение рисков локального рецидива и лептоменингеальной прогрессии в сравнении с фрагментарным удалением [14].

Возможность выполнения тотального удаления МГМ с низкой частотой послеоперационных осложнений достигается с помощью применения предоперационной функциональной МРТ, интраоперационной нейронавигации и нейрофизиологических методик [15].

У пациентов с множественными МГМ возможно проведение нейрохирургического лечения, если оставшееся экстра- и интракраниальные метастатические

очаги контролируются с помощью других лечебных мероприятий. Кроме того, существуют определенные клинические ситуации, при которых нейрохирургическое лечение следует рассматривать из-за его немедленного терапевтического эффекта у пациентов с множественными МГМ, когда метастатические очаги вызывают повышение внутричерепного давления или неврологические нарушения (рис. 1).

Локализация МГМ в задней черепной ямке часто является показанием к хирургическому вмешательству из-за риска обструктивной гидроцефалии.

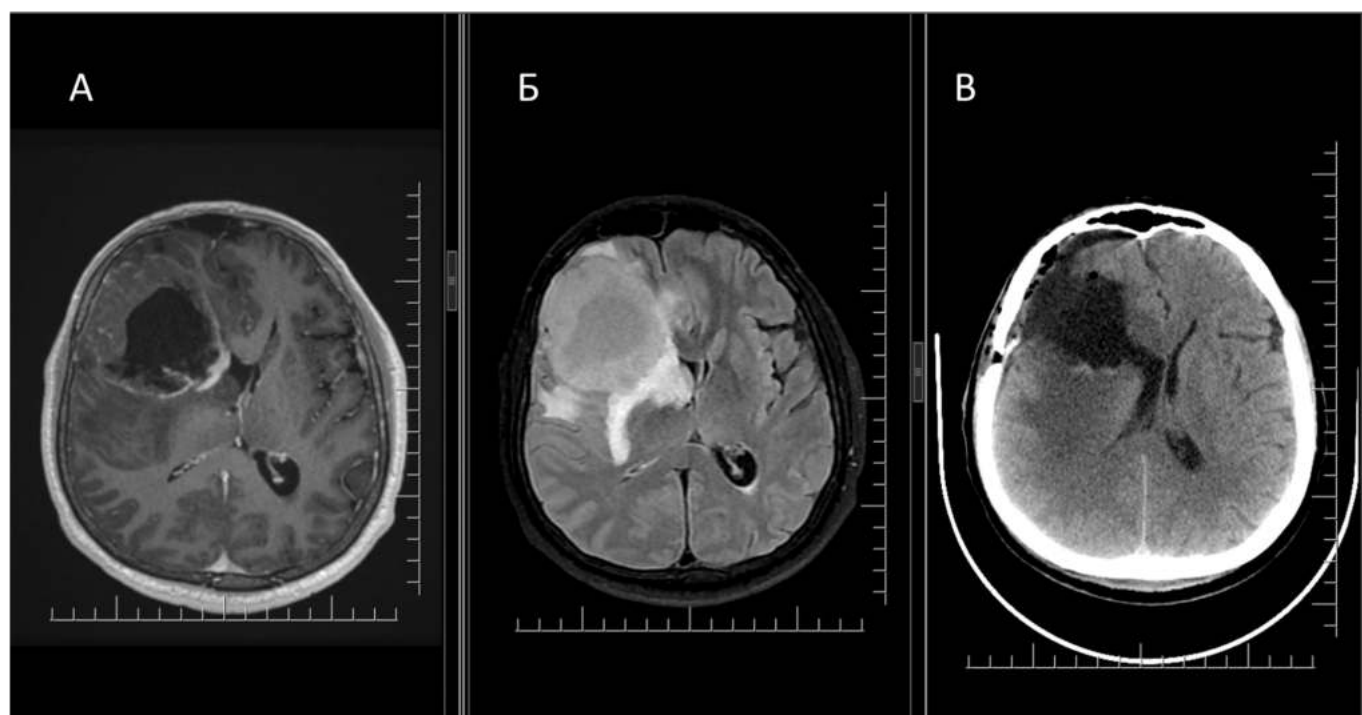
Метастатический очаг в головном мозге в ряде случаев может быть единственным проявлением болезни. В этом случае удаление очага с последующим патоморфологическим исследованием и уточнением молекулярно-биологических характеристик опухоли позволяет установить диагноз и начать проведение системной противоопухолевой терапии.

В соответствии с рекомендациями ASCO [16], проведение нейрохирургического лечения у пациентов с МГМ следует рассматривать при наличии:

- крупного метастатического очага в головном мозге;
- метастатического очага любого размера, определяющего клиническую картину внутричерепной гипертензии, дислокации срединных структур мозга, обширного перифокального отека, а также при наличии окклюзии ликворных путей;
- очага, подозрительного на метастатический при отсутствии установленного первичного опухолевого очага или когда есть сомнения в метастатическом

Рис. 1. Пациент Б., диагноз – немелкоклеточный рак легкого. Удаление крупного метастаза в головном мозге. МРТ в режиме T1 (А) и МРТ в режиме T2/FLAIR до операции (Б) – признаки дислокации срединных структур мозга, обширного перифокального отека. Признаки внутричерепной гипертензии с застойными явлениями на глазном дне. Спиральная компьютерная томография на третьи сутки (В): ликвидация смещения срединных структур, перифокального отека и снижение выраженности неврологической симптоматики.

Fig. 1. Patient B. diagnosed with non-small cell lung cancer. Removal of large metastasis from the brain. T1-weighted MRI (A) and T2 FLAIR MRI scans performed prior to surgery (B) – signs of midline dislocation, large perifocal edema. Signs of intracranial hypertension and engorged vasculature in the fundus. Spiral computed tomography performed on day 3 (C): eradication of midline dislocation and perifocal edema, less severe neurological symptoms.



характере поражения головного мозга. В этой клинической ситуации нейрохирургическая операция является единственным методом морфологической верификации диагноза;

- клинических ситуаций, контроль которых невозможен с помощью других лечебных мероприятий (например, симптоматический локальный рецидив или радионекроз после СРТ, резистентный к проводимой терапии).

Все показания к хирургическим вмешательствам при МГМ, за исключением неотложных ситуаций, должны оцениваться в междисциплинарном онкологическом консилиуме.

Радиотерапия

Цель радиотерапии заключается в обеспечении локального контроля метастатических очагов для снижения риска летального исхода от интракраниальной прогрессии, сохранения качества жизни и улучшение показателей ОВ. Радиотерапия при метастатическом поражении центральной нервной системы реализуется с помощью специализированного оборудования, генерирующего направленный пучок фотонного (гамма или тормозного излучения) или корпускулярного (протонного) ионизирующего излучения.

Проведение радиотерапии рекомендуется у пациентов с симптоматическими МГМ независимо от объема проводимой системной противоопухолевой терапии. Радиотерапия противопоказана:

- у пациентов с бессимптомными МГМ с низким функциональным статусом (индекс Карновского 50 и меньше) или с низким функциональным статусом (индекс Карновского 70 и меньше) и отсутствием резервов системной противоопухолевой терапии;
- у пациентов с наличием клинических симптомов внутричерепной гипертензии, неконтролируемым судорожным состоянием, психическими и мнестическими нарушениями, сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Стереотаксическая радиотерапия

СРТ – вариант дистанционной лучевой терапии с использованием методов стереотаксической навигации и соответствующего технического оборудования, обеспечивающих прецизионную доставку максимально возможной дозы ионизирующего излучения к четко отграниченной мишени за минимальное число фракций, при этом величина дозы радиации ограничивается риском развития постлучевых осложнений со стороны здоровых тканей. СРТ может быть реализована в режиме радиохирургии (за 1 фракцию) или гипофракционирования (от 3 до 7 фракций).

СРТ в режиме радиохирургии обеспечивает доставку ионизирующего излучения к метастатическому очагу в диапазоне доз от 18 до 24 Гр. СРТ в режиме гипофракционирования обычно проводится за 3 фракции до суммарной дозы 24/27 Гр или за 5 фракций до суммарной дозы 30 Гр и является режимом выбора у пациентов с

крупными МГМ (>2 см в максимальном измерении), локализованными в функциональных зонах мозга, или у ранее облученных пациентов.

В настоящее время проведение СРТ в режиме радиохирургии рекомендуется у пациентов с наличием до 10 первично выявленных МГМ, до 2 см в максимальном измерении и хорошим прогнозом ОВ. Выбор режима фракционирования СРТ (радиохирургия или гипофракционирование) определяется суммарным объемом очагов, дозой нагрузки на окружающие ткани и числом МГМ. СРТ в режиме радиохирургии проводится в отношении МГМ, для которых объем (объем облучаемого очага и перифокальной части нормальной ткани мозга) облученной дозой 12 Гр не превышает 10 см³ (V12Гр ≤10 см³). Любые метастатические очаги, для которых V12Гр >10 см³, с целью снижения риска развития радионекроза, рассматриваются для проведения СРТ в режиме гипофракционирования [17].

СРТ в режиме гипофракционирования является оптимальной опцией у пациентов при наличии МГМ, локализованных в критических структурах мозга (зрительные тракты, ствол головного мозга и пр.). Рекомендуемыми режимами гипофракционирования являются 3 фракции по 8/9 Гр, 5 фракций по 6 Гр и 7 фракций по 5 Гр. При проведении гипофракционирования необходимо учитывать, что объем 10 см³ (объем облучаемого очага и перифокальной части нормальной ткани мозга) не должен быть облучен дозой выше: 19,2 Гр (за 3 фракции); 23,4 Гр (за 5 фракций); 26,5 Гр (за 7 фракций) [17].

Облучение всего головного мозга

ОВГМ применяется у пациентов с наличием МГМ, не подходящих для проведения локального лечения (нейрохирургия и/или СРТ). Стандартным режимом фракционирования ОВГМ является суммарная очаговая доза (СОД) 30 Гр, разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр (10 фракций) или СОД 37,5 Гр, РОД 2,5 Гр (15 фракций). Увеличение РОД при ОВГМ более 3 Гр приводит к увеличению частоты нейрокогнитивных расстройств и не улучшает результаты лечения [17].

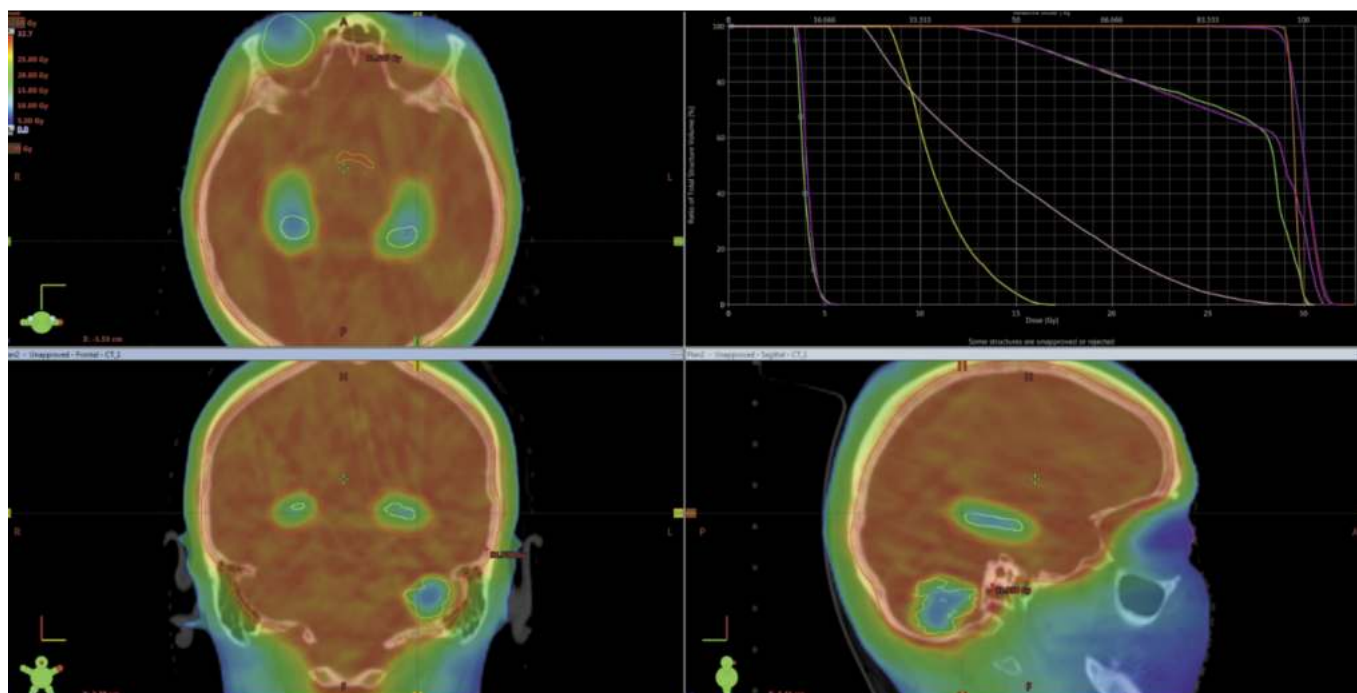
Для уменьшения риска развития когнитивных нарушений при проведении ОВГМ возможно назначение мемантина, начиная с 1-го дня проведения ОВГМ, и снижение дозы ионизирующего излучения в области гиппокампальных извилин с обеих сторон (рис. 2) [18, 19].

Комбинированное лечение крупных метастатических поражений головного мозга

Крупные (>2 см в максимальном измерении) МГМ представляют собой отдельную клиническую проблему для проведения СРТ в режиме радиохирургии, поскольку, с учетом высокого риска постлучевых изменений, требуется редукция дозы радиации, что определяет необходимость проведения нейрохирургической резекции или фракционирования дозы СРТ.

Показатели локального контроля крупных МГМ после нейрохирургической резекции или проведения СРТ в режиме радиохирургии находятся в диапазоне от

Рис. 2. Пациент А., диагноз – рак молочной железы, множественные МГМ после радиохирургии. Облучение всего головного мозга с интегрированным бустом: снижение дозы в области гиппокампа и в зоне радионекроза на ЛУЭ «ТруБим» с использованием технологий VMAT.
 Fig. 2. Patient A. diagnosed with breast cancer, multiple brain metastases after radiosurgery. Whole-brain radiotherapy with integrated boost: delivery of the lower doses to the hippocampus and the post-radiation necrosis zone with the TrueBeam linear accelerator using VMAT.



40% до 60% [20]. С учетом высокого риска развития локального рецидива после нейрохирургической резекции применение радиотерапии является обязательным компонентом комбинированного лечения [21].

Исторически ОВГМ обычно применялась после нейрохирургической резекции. Однако, несмотря на то, что ОВГМ эффективно обеспечивает локальный контроль метастатических очагов, лечение МГМ эволюционировало в пользу применения СРТ для исключения риска когнитивных расстройств, связанных с ОВГМ. По сравнению с ОВГМ послеоперационная СРТ в режиме радиохирургии обеспечивает увеличение ОВ без ухудшения когнитивной функции у пациентов с единичным метастазом в головной мозг и улучшает локальный контроль у пациентов с множественными МГМ [22].

Отказ от применения ОВГМ после нейрохирургической резекции МГМ привел к увеличению частоты поражения лептоменингеальных оболочек вследствие интраоперационного попадания клеток опухоли в ликвор. Дополнительными факторами риска развития лептоменингеального поражения в послеоперационном периоде являются наличие метастазов рака молочной железы в головном мозге, фрагментарной резекции очага, частичного его удаления, локализации очага в задней черепной ямке, множественных МГМ, геморрагических осложнений и кистозных метастазов [23, 24].

С целью снижения риска лептоменингеального поражения разработана методика предоперационной радиохирургии, которая заключается в проведении радиохирургии МГМ с последующим его удалением в течение ближайших 24–48 ч (рис. 3).

В клинических исследованиях показано снижение частоты лептоменингеальной прогрессии в группе пациентов с предоперационной радиохирургией в сравнении с проведением послеоперационной СРХ (3,2% и 16,2% соответственно), частоты радионекроза (4,9% и 16,4% соответственно) и эквивалентные показатели частоты лептоменингеального поражения в сравнении с проведением послеоперационного ОВГМ [25].

Анализ результатов исследования предоперационной радиохирургии крупных МГМ, проведенного в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (53 пациентов со 110 крупными МГМ) на сроке 12 мес показал низкую частоту локальных рецидивов (10,7%), радионекрозов (4,3%) и высокие показатели ОВ (62,5%). Лептоменингеальное поражение зарегистрировано у 1 пациента [26].

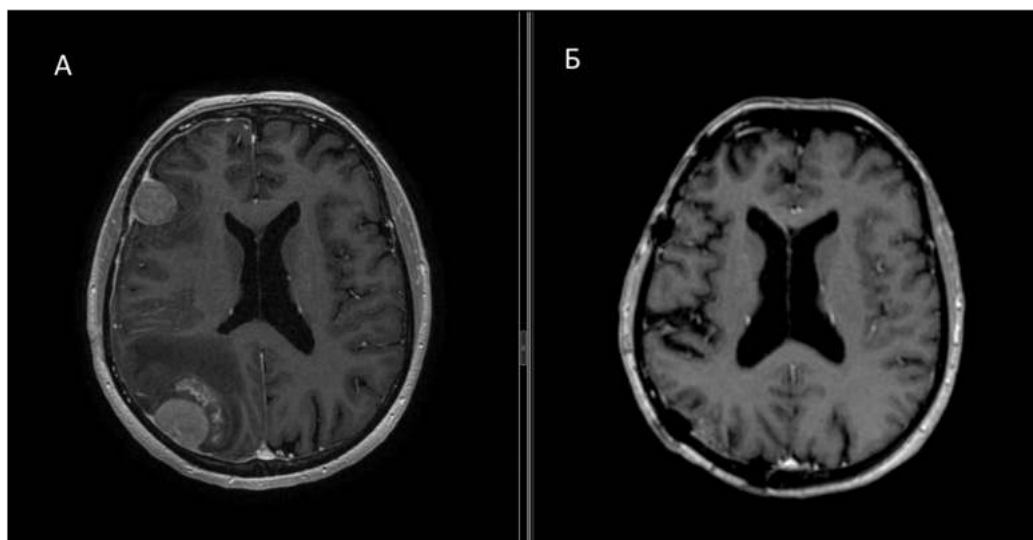
Сравнительные результаты предоперационной радиохирургии и послеоперационной СРТ в настоящее время ограничены и требуют уточнения в дальнейших проспективных клинических исследованиях.

Системная противоопухолевая терапия

Цель системной противоопухолевой терапии заключается в улучшении показателей ОВ посредством достижения контроля экстракраниальных метастатических очагов, снижения риска развития новых (дистантных) МГМ, а также достижения регрессии МГМ в отдельных клинических ситуациях. Кроме того, одной из задач системной терапии у пациентов с МГМ является возможность отложить локальное лечение (радиотерапию/нейрохирургию) до дальнейшей интракраниальной прогрессии заболевания, потенциально избегая

Рис. 3. Пациент К. Метастазы меланомы в головной мозг: А – МРТ до предоперационной радиохирургии с последующим удалением МГМ; Б – МРТ через 54 мес наблюдения.

Fig. 3. Patient K. Melanoma brain metastases: A – MRI scan performed prior to preoperative radiosurgery and subsequent removal of brain metastases; B – MRI scan performed after 54 months of follow-up.



риска возможных осложнений локальной терапии без значимого снижения ОВ. Любое решение об отсрочке локального лечения должно приниматься после междисциплинарного обсуждения, включающего как минимум нейрохирурга, нейрорадиолога, онколога и радиотерапевта. Кроме того, если локальная терапия откладывается, МРТ мониторинг головного мозга имеет решающее значение для своевременного старта локальной терапии [16].

У пациентов с бессимптомными МГМ в случае решения вопроса об отсрочке локального лечения необходимо учитывать характер и локализацию очагов в головном мозге. Некоторым пациентам с бессимптомными метастазами, локализованными в функциональных зонах мозга, желательно проведение локального лечения с целью снижения возможного риска развития неврологического дефицита вследствие роста метастатического очага.

В соответствии с клиническими рекомендациями ASCO [16] и ESMO-EANO [27] локальную терапию можно отложить до последующей интракраниальной прогрессии у пациентов с первично выявленными бессимптомными МГМ:

- немелкоклеточного рака легких с наличием мутации/транслокации EGFR/ALK/ROS1. Следует проводить таргетную терапию в 1-й линии лечения (осимертиниб, алектиниб, бригатииниб);
- немелкоклеточного рака легких без мутации/транслокации EGFR/ALK/ROS1. Следует проводить монотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек, если PD-L1 > 50% или системную химиотерапию в сочетании с ингибиторами иммунных контрольных точек, если PD-L1 < 50%;
- меланомы независимо от BRAF статуса опухоли. Следует проводить терапию ипилимумабом и ниволумабом.

Мониторинг и наблюдение

Пациенты с МГМ в анамнезе должны проходить неврологическое обследование и МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием с интервалом в 3 мес. Оценка ответа на лечение основывается на критериях RANO, которые учитывают изменения таргетных и нетаргетных очагов на МРТ, неврологический статус и необходимость применения стероидов [28].

МРТ головного мозга следует проводить каждые 2–3 мес или при любом подозрении на интракраниальную прогрессию. МРТ является стандартным методом оценки ответа и последующего наблюдения у пациентов с МГМ.

Однако обычная МРТ не всегда может надежно различить особенности, связанные с лечением (псевдопрогрессии, радионекроз и прогрессирование опухоли). В этой клинической ситуации позитронно-эмиссионная томография головного мозга с использованием радиоактивных индикаторов, меченных ^{18}F тирозином и ^{11}C метионином, рекомендована для дифференциальной диагностики рецидива опухоли от радионекроза. Проведение СКТ перфузии головного мозга позволяет измерить объем церебрального кровотока опухоли и нормальной ткани мозга и применяется для дифференциальной диагностики рецидива опухоли и радионекроза.

Заключение

Локальное лечение пациентов с МГМ является важным компонентом мультидисциплинарного подхода в лечении онкологических пациентов, обеспечивающее снижение риска смерти от неврологических расстройств, сохранение качества жизни и увеличение ОВ. Выбор соответствующих опций локального и системного лечения имеет решающее значение для обеспечения локального контроля МГМ, снижения риска осложнений, связанных с лечением, и увеличения ОВ.

Выполнение нейрохирургической резекции показано у пациентов с наличием крупных МГМ или очагов с выраженным отеком и масс-эффектом. Лучшие показатели ОВ достигаются у пациентов со стабилизацией экстракраниальных метастазов и наличием эффективных опций системной противоопухолевой терапии.

СРТ применяется у пациентов с небольшими по размеру МГМ или при наличии крупных очагов и противопоказаний к проведению нейрохирургии. ОВГМ по-прежнему является стандартным методом лечения пациентов с МГМ и неблагоприятным прогнозом

ОВ или при наличии лептоменингеальной прогрессии.

Определение оптимальных комбинаций лечебных опций для пациентов с МГМ требует дальнейшей оценки. Новые технологические разработки в нейрохирургии и радиотерапии могут улучшить результаты лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Davis FG, Dolecek TA, McCarthy BJ, Villano JL. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. *Neuro-Oncology* 2012; 14 (9): 1171–7.
- Lamba N, Wen PY, Aizer AA. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro-oncology* 2021; 23 (9): 1447–56.
- Sperduto PW, Mesko S, Li J et al. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol* 2020; 38 (32): 3773–84.
- Долгушин М.Б., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Metastases in the brain. *Diagnostic neuroradiology*. М.: ИП «Т.А. Алексеева», 2017. Dolgushin M.B., Kornienko V.N., Pronin I.N. Metastazy v golovnom mozge. *Diagnosticheskaya nejroradiologiya*. Moscow: IP «Т.А. Алексеева», 2017 (in Russian).
- Kaufmann TJ, Smits M, Boxerman J et al. Consensus recommendations for a standardized brain tumor imaging protocol for clinical trials in brain metastases. *Neuro-Oncology* 2020; 22 (6): 757–72.
- Suh CH, Jung SC, Kim KW, Pyo J. The detectability of brain metastases using contrast-enhanced spin-echo or gradient-echo images: a systematic review and meta-analysis. *J Neuro-Oncol* 2016; 129 (2): 363–71.
- Jeon JY, Choi JW, Roh HG, Moon WJ. Effect of imaging time in the magnetic resonance detection of intracerebral metastases using single dose gadobutrol. *Korean J Radiol* 2014; 15 (1): 145–50.
- Galldiks N, Langen K-J, Albert NL et al. PET imaging in patients with brain metastasis-report of the RANO/PET group. *Neuro-Oncology* 2019; 21 (5): 585–95.
- Банов С.М., Голанов А.В., Зайцев А.М. и др. Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения. *Русский медицинский журнал*. 2017; 25 (16): 1181–5. Banov S.M., Golanov A.V., Zajcev A.M. et al. Metastatic brain damage, modern standards of treatment. *Russ Med J*. 2017; 25 (16): 1181–5 (in Russian).
- Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. Ред. А.Н. Коновалов. М.: ИП «Т.А. Алексеева», 2012. Modern technologies and clinical research in neurosurgery. Ed. by A.N. Konovalov. Moscow: IP «Т.А. Алексеева», 2012 (in Russian).
- Лошаков В.А. Хирургия метастазов головного мозга. *Вестник Московского онкологического общества*. 2004; 1: 7–8. Loshakov V.A. Surgery of brain metastases. *Bulletin of the Moscow Oncological Society*. 2004; 1: 7–8 (in Russian).
- Kamp MA, Rapp M, Sloty PJ et al. Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases. *Acta Neurochirurgica* 2015; 157 (6): 905–10; discussion 910–1.
- Yoo H, Kim YZ, Nam BH et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurgery* 2009; 110 (40): 730–6.
- Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA et al. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurgery* 2015; 122 (5): 1132–43.
- Chua TH, See AAQ, Ang BT, King NKK. Awake Craniotomy for Resection of Brain Metastases: A Systematic Review. *World neurosurgery* 2018; 120: e1128–e1135.
- Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2022; 40 (5): 492–16.
- Gondi V, Bauman G, Bradfield L et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical radiation oncology* 2022; 12 (4): 265–82.
- Brown PD, Pugh S, Laack NN et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-oncology* 2013; 15 (10): 1429–37.
- Gondi V, Pugh SL, Tome WA et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 (34): 3810–6.
- Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (8): 1040–8.
- Щиголов Ю.С. Комплексное лечение метастазов злокачественных опухолей в головной мозг (хирургический аспект). М.: НИИ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, 1996. Shchigolev Yu.S. Complex treatment of metastases of malignant tumors in the brain (surgical aspect). Moscow: Burdenko Research Institute of Neurosurgery, 1996 (in Russian).
- Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (2): 134–41.
- Foreman PM, Jackson BE, Singh KP et al. Postoperative radiosurgery for the treatment of metastatic brain tumor: Evaluation of local failure and leptomeningeal disease. *J Clin Neurosci* 2018; 49: 48–55.
- Patel KR, Burri SH, Boselli D et al. Comparing pre-operative stereotactic radiosurgery (SRS) to post-operative whole brain radiation therapy (WBRT) for resectable brain metastases: a multi-institutional analysis. *J Neuro-Oncology* 2017; 131 (3): 611–8.
- Patel KR, Burri SH, Asher AL et al. Comparing Preoperative With Post-operative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery* 2016; 79 (2): 279–85.
- Vetlova ER, Golbin AD, Golanov AV et al. Preoperative Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastases: Preliminary Results. *Cureus* 2017; 9 (12).
- EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. Rhun-El-E, Guckenberger M, Smits M et al. *Ann Oncol* 2021; 32 (11): 1332–47.
- Lin NU, Lee EQ, Aoyama H et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol* 2015; 16 (6): e270–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Голанов Андрей Владимирович – чл.-корр. РАН, д-р мед наук, проф., врач-радиотерапевт, отд-ние радиохирургии и радиотерапии, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»

Банов Сергей Михайлович – д-р мед наук, науч. сотр., врач-радиотерапевт, отд-ние радиохирургии и радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»; Центр «Гамма-нож». E-mail: smbanov@gmail.com

Ветлова Елена Рэмовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-радиотерапевт, отд-ние радиохирургии и радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»

Вартанян Карэн Феликсович – д-р мед наук, проф., врач-радиолог, каф. радиологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО

Жмаева Елена Михайловна – д-р мед наук, доц., врач-радиолог, каф. радиологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО

Поступила в редакцию: 25.05.2023

Поступила после рецензирования: 31.05.2023

Принята к публикации: 15.06.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Andrey V. Golanov – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery

Sergey M. Banov – Dr. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Center “Gamma-Knife”. E-mail: smbanov@gmail.com

Elena R. Vetlova – Cand. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery

Karen F. Vartanyan – Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Elena M. Zhmaeva – Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Received: 25.05.2023

Revised: 31.05.2023

Accepted: 15.06.2023



Систематический обзор современных тенденций оценки качества жизни у пациентов со злокачественными новообразованиями (обзор литературы и клинических рекомендаций)

А.Л. Скугарев¹, А.В. Семенов^{1,2}✉, Н.В. Хитров¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉semenkov@inbox.ru

Аннотация

Актуальность. Исследование качества жизни – интенсивно развивающееся направление в медицине, наибольшее применение получившее в онкологической практике. Качество жизни – один из наиболее значимых критериев оценки противоопухолевого лечения. Учитывая неуклонный рост, увеличение показателей заболеваемости и смертности с возрастающим количеством хирургических пособий, выполняемых по поводу злокачественных новообразований, показатель качества жизни становится не только маркером эффективности лечения, но и предполагаемым фактором, инструментом выбора оптимального варианта лечения с позиций потенциального воздействия на профиль «риск/польза». Для оценки влияния различных лечебных опций на качество жизни пациентов, получающих специальное лечение, представляется целесообразным анализ качества жизни до и после проведенного лечения. В связи с этим, в рамках ревидии имеющихся на сегодняшний день знаний о современных подходах в оценке качества жизни пациентов, получающих специальное противоопухолевое лечение, включая различные варианты хирургического лечения, будут рассмотрены принятые современные подходы оценки качества жизни.

Цель исследования – систематический обзор и анализ данных литературы по использованию оценки качества жизни при лечении злокачественных новообразований различных локализаций.

Материалы и методы. Поиск источников литературы выполнен по базам данных PubMed и РИНЦ среди статей, выпущенных за предыдущие 10 лет до июля 2012 г., по ключевым словам «качество жизни», «онкология и качество жизни», «злокачественные новообразования и качество жизни», «quality of life», «oncology quality», «QoL». Использовали комплексную стратегию поиска без ограничений в отношении типа участников (возрастные и половые характеристики), дизайна исследования, типа результатов оценки. Дублирующие публикации удаляли. На первом этапе каждый заголовок и аннотацию проверяли на потенциальную релевантность теме обзора. На следующем этапе анализировали полный текст потенциально соответствующих статей, после чего составляли итоговый перечень статей, включенных в исследование. Критериями включения являлись статьи, в которых оценка качества жизни онкологических пациентов являлась фактором, определяющим лечебную тактику. Критерии исключения: описание методик, систематические обзоры, статьи, в которых определяющий фактор не указан. Все исследования, отвечающие критериям включения, проанализированы следующим образом: страна, в которой проведено исследование, нозологическая форма, состав групп, пол, возраст, применяемый метод оценки. Коротко описаны суть и результаты исследований.

Результаты. По критериям включения отобраны 28 статей. Выполнен общий анализ клинических данных.

Заключение. Полученные данные позволяют сделать вывод, что общая парадигма при лечении пациентов онкологического профиля подразумевает оценку качества жизни пациента не только как удобного инструмента оценки результатов лечения, но и как последующего инструмента выбора той или иной лечебной опции. Для повышения эффективности лечения мультидисциплинарное обсуждение лечебной тактики необходимо сочетать с оценкой качества жизни конкретного пациента с учетом его субъективного восприятия эффективности лечения. Необходим дальнейший набор фактологического материала о потенциальном влиянии различных лечебных опций и их комбинаций на показатели качества жизни для выбора оптимальных вариантов лечения в будущем.

Ключевые слова: качество жизни, опросники, онкология, онкопсихология.

Для цитирования: Скугарев А.Л., Семенов А.В., Хитров Н.В. Систематический обзор современных тенденций оценки качества жизни у пациентов со злокачественными новообразованиями (обзор литературы и клинических рекомендаций). Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 45–57. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00234

A systematic review of current trends in quality of life assessment in patients with malignant neoplasms (literature review and clinical guidelines)

Aleksandr L. Skugarev¹, Alexey V. Semenov^{1,2}✉, Nikolay V. Khitrov¹

¹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉semenkov@inbox.ru

Abstract

The relevance of research. Quality of life research is an intensively developing area of medicine, with the greatest use in oncology practice. Quality of life is one of the most important criteria for the evaluation of cancer treatment. Given the steady growth, increasing morbidity and mortality rates with an increasing number of surgical procedures performed for malignancies, the quality of life indicator becomes not only a marker

of treatment effectiveness, but also an implied factor, a tool for choosing the optimal treatment option in terms of potential impact on the "risk/benefit" profile. In order to assess the impact of different treatment options on the quality of life of patients receiving special treatment, it seems appropriate to analyse quality of life before and after treatment. In this context, a review of current knowledge about current approaches to assessing quality of life in patients receiving special cancer treatment, including various surgical treatment options, will consider accepted current approaches to assessing quality of life.

Objective of the study. A systematic review and analysis of the literature on the use of quality of life assessment in the treatment of malignant neoplasms of different localities.

Materials and Methods. A literature search was performed using the PubMed and RSCI databases of articles published in the previous 10 years up to July 2012, using the keywords "quality of life", "oncology and quality of life", "malignancies and quality of life", "quality of life", "oncology quality", "QoL". A comprehensive search strategy was used with no restrictions on the type of participants (age and gender characteristics), study design, or type of outcome assessment. Duplicate publications were removed. In the first stage, each title and abstract were checked for potential relevance to the review topic. In the next step, the full text of potentially relevant articles was analysed, after which a final list of articles included in the study was compiled. The inclusion criteria were articles in which quality of life assessment of cancer patients was a determinant of treatment. Exclusion criteria: description of techniques, systematic reviews, articles in which the determinant factor was not specified. All studies meeting the inclusion criteria were analysed as follows: country of study, nosological form, group composition, gender, age, evaluation method used. A brief description of the nature and results of the studies is given.

Results. Twenty-eight articles were selected according to the inclusion criteria. A general analysis of the clinical data was performed.

Conclusion. The findings suggest that a common paradigm in the treatment of oncology patients implies assessment of patient quality of life not only as a convenient tool for assessing treatment outcomes, but also as a subsequent tool for choosing one or another treatment option. In order to improve the effectiveness of treatment, multidisciplinary discussion of treatment tactics should be combined with assessment of the quality of life of the individual patient, taking into account his or her subjective perception of treatment effectiveness. A further body of evidence on the potential impact of different treatment options and combinations of options on quality of life indicators is needed to select the best treatment options for the future.

Key words: quality of life, questionnaires, oncology, oncopsychology.

For citation: Skugarev A.L., Semenov A.V., Khitrov N.V. A systematic review of current trends in quality of life assessment in patients with malignant neoplasms (literature review and clinical guidelines). *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (5): 45–57 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00234

Введение

Качество жизни – это ощущение места человека в жизни в контексте общества и системы ценностей, в которой он живет, по отношению к его целям, стремлениям, стандартам и заботам. Для оценки качества жизни установлены следующие критерии: физический, психологический, уровень самостоятельности, социальной жизни, окружения и духовности, в личных беседах или с помощью специальных опросников. При изучении качества жизни оценивают следующие основные факторы:

- Функциональный – способность выполнять повседневную деятельность, социальные, интеллектуальные, эмоциональные функции и достигать финансовой безопасности.
- Восприятие – взгляды и суждения человека о воспринимаемой ценности перечисленных выше компонентов, общего состояния здоровья, благополучия и удовлетворенности жизнью.
- Симптомы и последствия. Они являются результатом основных или сопутствующих заболеваний и могут быть уменьшены или устранены в результате вмешательства.

Не существует единого стандарта качества жизни, который был бы общепринятым. На оценку качества жизни влияют многие факторы, в том числе возраст, пол, национальность, социально-экономический статус, характер работы, религиозные убеждения, культурный уровень, региональные особенности и культурные традиции. Для оценки качества жизни используются профили – опросники, оценивающие каждый компонент качества жизни отдельно и позволяющие проводить многофакторную оценку. И те и другие могут быть общими, т.е. для оценки здоровья в целом, или специальными – для изучения конкретных заболеваний. В то

же время, по мнению многих авторов, профили и опросники не оценивают клиническую тяжесть заболевания, а скорее отражают то, как пациенты переносят свое заболевание [1].

Когда речь идет о лечении рака, основной целью всей системы здравоохранения является восстановление и/или поддержание качества жизни. В то же время сохранение самой жизни является первостепенной. Другие биологические последствия заболеваний и процессов лечения, включая реакцию опухоли на лечение, продолжительность эффекта и токсичность, – вторичны. Понимание неадекватности оценки только биологических последствий влияния злокачественных процессов на больных выдвинуло в качестве новой цели лечения восстановление качества жизни. Таким образом, его субъективная оценка приобретает приоритетное значение. По материалам Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [2], стандартными анкетами-вопросниками являются:

- FACT – Functional Assessment of Cancer Therapy (функциональная оценка противоопухолевой терапии);
- EORTC – QLQ – С30 – вопросник Европейской организации исследований в лечении рака, содержащий 30 вопросов, 5 параметров + параметры общего качества жизни;
- RSQL – Роттердамская шкала оценки качества жизни, включающая 38 вопросов, 3 параметра и оценку общего качества жизни;
- CARES-SF – система оценки после раковой реабилитации – 59 вопросов, 5 параметров + оценка общего качества жизни;
- МакГилловский опросник качества жизни (McGill Quality of Life Questionnaire);
- Индекс качества жизни – онкологическая версия (Quality of Life Index – Cancer Version, QLI);

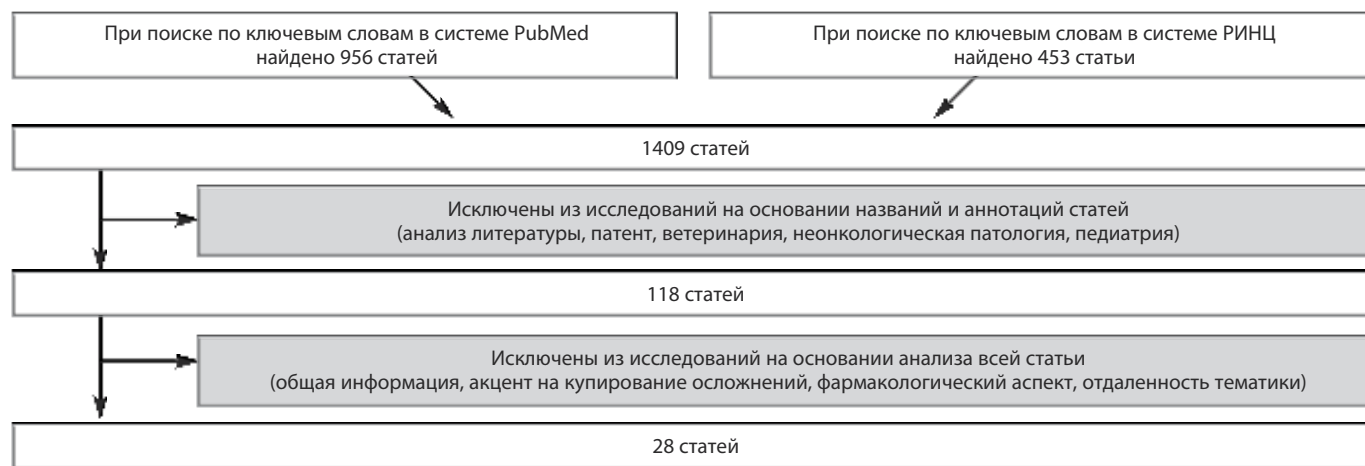
- Шкала качества жизни для онкологических больных (Quality of Life Scale for Cancer, QoL-CA);
- Общий опросник здоровья (SF-36);
- Система аналоговых шкал самооценки (Linear Analogue Self-Assessment-6, LASA-6);
- и множество других [2].

Обзор публикаций за 10 лет

После применения критериев отбора для обзора отобраны 28 статей, данные их представлены в таблице. Всего 2 059 человек приняли участие в этих исследова-

ниях по следующим нозологическим формам: злокачественное новообразование молочной железы, онкоурологическая патология, злокачественные новообразования головы и шеи, злокачественные новообразования шейки матки, злокачественные новообразования костей и мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого. Следует отметить, что каждое из исследований, преследовало индивидуальную цель и использовало различные прикладные средства, однако их объединяет единая концепция – определение качества жизни как фактор валидности лечебной тактики.

Дизайн исследования Study design



Обзор публикаций, включенных в исследование Review of papers included in the study

Источник	Страна	Состав групп; заболевание – число пациентов	Метод оценки, используемый в статье	Описание статьи	Результаты исследования
Шмеркевич А.Б., Кром И.Л., Еругина М.В., 2015 г. [3]	РФ	Рак молочной железы (n=417), женщины; возраст не указан	WHO QoL-100 (ВОЗ КЖ-100)	Приводятся результаты авторского исследования качества жизни, релевантного здоровью, больных раком молочной железы	Динамическое исследование качества жизни после завершения лечения позволяет осуществлять длительный мониторинг состояния больного в периоде реабилитации, диагностировать ранние и поздние осложнения заболевания, а также побочные эффекты лечения. На основании данных о качестве жизни могут разрабатываться комплексные программы реабилитации онкологических больных
Штевнина Ю.И., 2012 г. [4]	РФ	Онкоурологическая патология, злокачественные опухоли головы и шеи (n=1140): 61% – женщины (n=693) и 39% – мужчины (n=447); возраст не указан	EORTC QLQ-C30	В соответствии с предоставляемой разработчиками инструкцией проводилась обработка данных заполненных опросников. Ответы на вопросы каждой шкалы подвергались процедуре шкалирования или перекодировки данных, в результате чего значения шкал имели диапазон от 0 до 100. Чем больше значение для функциональных шкал и шкалы общего статуса здоровья, тем выше уровень функционирования; для симптомов и одиночных пунктов: выше значение – больше выраженность симптома или токсичности	Выявлена статистически значимая отрицательная динамика по большинству функций и выраженное усиление боли, потеря аппетита у пациентов в ходе стационарного лечения. У больных инвазивным раком мочевого пузыря на постгоспитальном этапе показана тенденция к улучшению состояния пациента после хирургического лечения

Обзор публикаций, включенных в исследование Review of papers included in the study					
Источник	Страна	Состав групп; заболевание – число пациентов	Метод оценки, используемый в статье	Описание статьи	Результаты исследования
Письменный И.В., 2013 г. [5]	РФ	Злокачественные опухоли головы и шеи (n=78): 8% – женщины (n=6) и 92% – мужчины (n=72); 51–60 лет	EORTC QLQ-C30	Цель работы состояла в сравнении качества жизни пациентов с опухолями гортани и глотки, получавших комбинированное лечение. Всем пациентам проводилось два курса неoadъювантной химиотерапии, после чего проводилась оценка результатов и разделение на две группы. Пациентам, у которых была достигнута полная регрессия после проведения химиотерапии, продолжена лучевая терапия; при частичной регрессии и стабилизации – выполнялось хирургическое лечение	При анализе качества жизни после проведения радикального курса неoadъювантной химиотерапии с лучевой терапией выявлено улучшение показателей. Результаты свидетельствуют о существенном улучшении качества жизни у пациентов после комбинированного лечения, что позволяет в 34,6% случаев не выполнять хирургическое лечение
Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Балацкая Е.Л., 2015 г. [14]	РФ	В исследование включены больные (n=96) с морфологически верифицированным раком гортани и гортаноглотки II–IV (T2–4N0–2 M0) стадий, получавших комбинированное лечение	EORTC QLQ-30 QLQ – H&N35	Всем пациентам проводилось 2 курса неoadъювантной химиотерапии с интервалом 3–4 нед по схеме паклитаксел – 175 мг/м ² , карбоплатин – АUC-6, с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр, 2 раза в день с интервалом 4 ч, с оценкой эффекта на СОД 40 изоГр. Затем больным, у которых была достигнута полная регрессия (n=33), продолжали проводить лучевую терапию в режиме мультифракционирования дозы до СОД 65 изоГр. Пациентам, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия и стабилизация (n=63), выполнялось хирургическое лечение	Показатели качества жизни коррелируют с достоверно лучшими результатами химиолучевой терапии при достижении полной регрессии опухоли, в сравнении с комбинированным лечением, включающим хирургическое вмешательство по показателям 2-летней общей и безрецидивной выживаемости
Иконникова А.В., Джураева Ш.Ф., 2017 г. [6]	РФ	Злокачественные опухоли головы и шеи (n=25): 24% женщин (n=6) и 76% мужчин (n=19); 29–79 лет	OHIP-14	Для изучения качества жизни использован стоматологический опросник OHIP – 14 (Oral Health Impact Profile). Он был разработан G.D. Slade (1997 г.), а его русскоязычная версия апробирована в исследовании Г.М. Барера и соавт. в 2007 г.	Анализ результатов анкетирования показал значительное уменьшение показателей неблагоприятия. Результаты исследования определили низкий уровень качества жизни онкологических пациентов стоматологического профиля до проведения лечения

Обзор публикаций, включенных в исследование (продолжение) Review of papers included in the study					
Источник	Страна	Состав групп; заболевание – число пациентов	Метод оценки, используемый в статье	Описание статьи	Результаты исследования
Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., 2021 г. [7]	РФ	Рак шейки матки (РШМ) (n=107); возраст не указан	EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-CX24	В I группу вошли больные раком шейки матки, получившие комбинированное лечение: неоадьювантная химиотерапия (2 курса) с последующим хирургическим этапом расширенной гистерэктомии III типа (модификация Вертгейма–Мейгса) и/или сочетанной лучевой терапией по радикальной программе. У больных молодого возраста (до 45 лет) – с транспозицией яичников. II группа – химиолучевое лечение (курс сочетанной лучевой терапии по радикальной программе с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м ²)	Исследование качества жизни у больных раком шейки матки показало, что наилучший ответ по всем шкалам наблюдается у больных I группы
Головачев С.В., Макимбетов Э.К., 2017 г. [8]	РФ, Кыргызская Республика	Рак предстательной железы (n=41)	EORTC QLQ-C30	Для оценки качества жизни применялась анкета Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC–QLQ–C30)	После радикального лечения рака предстательной железы практически все пациенты имели нарушения физического состояния. Хорошее состояние по качеству жизни было выявлено только у 17,1% больных
Усманова Е.Б., Щелкова О.Ю., Яковлева М.В., 2021 г. [9]	РФ	Злокачественные опухоли костей и мягких тканей конечностей (n=15); возраст и пол не указаны	EORTC QLQ-C30; SF-36	Группу исследования составили 15 пациентов с опухолевым поражением нижних конечностей, и проходящих лечение методом изолированной регионарной химиотерапевтической перфузии (группа 1). Группу сравнения (группа 2) составили пациенты со схожей патологией, перенесшие ампутацию нижней конечности – 21 человек	В результате изучения качества жизни пациентов установлено, что по большинству параметров качества жизни пациенты из двух групп статистически значимо не различаются (p>0,1). Достоверных различий по шкалам методики SF-36 не выявлено
Sanja Šarac, Rade Milić, Mira Vasiljević и соавт., 2016 г. [10]	Сербия	Немелкоклеточный рак легких (n=60); 18–75 лет; пол не указан	EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-LC13	Пациенты получали лечение гемцитабин-цисплатином в качестве 1-й линии химиотерапии. Критерии включения: возраст от 18 до 75 лет, общее состояние больного – репродуктивный статус 0 и 1 по шкале Eastern Cooperative Oncology, удовлетворительный гематологический статус, удовлетворительное состояние печени и функция почек (креатинин, мочевины, билирубин, трансаминазы в пределах нормы), достаточная функция сердца без активных аритмий, признаков и симптомов застойной сердечной недостаточности	Мониторинг изменений в качестве жизни среди пациентов с местнораспространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого показал, что химиотерапия не привела к снижению глобального статуса здоровья, но привела к значительным изменениям в социальном и финансовом функционировании пациентов. Некоторые симптомы, связанные с заболеванием, уменьшились в интенсивности, но некоторые новые появились в результате химиотерапии. Использование опросников для оценки качества жизни позволило выявить побочные эффекты и специфические проблемы, связанные с лечением

Обзор публикаций, включенных в исследование (продолжение) Review of papers included in the study					
Источник	Страна	Состав групп; заболевание – число пациентов	Метод оценки, используемый в статье	Описание статьи	Результаты исследования
Patricia Lindberg Scharf, Brunhilde Steinger, Michael Koller и соавт., 2021 г. [11]	Германия	Рак молочной железы (n=56) женщин; возраст не указан	EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23	В исследовании приняли участие пациентки с раком молочной железы с хирургическим лечением в двух немецких больницах. QoL (EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23) измерялся с помощью электронного инструмента после операции и во время последующего лечения в амбулаторных условиях через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 мес. Отзывы пациентов и врачей были проанализированы, чтобы оценить осуществимость и влияние на коммуникацию между пациентом и врачом	Пациенты, с которыми врач регулярно обсуждал проблемы качества жизни, значительно чаще отмечали, что их конкретные потребности были удовлетворены ($p<0,001$) и что врач подобрал подходящий вариант лечения, потребности были удовлетворены ($p<0,001$) и что врач нашел правильную стратегию лечения для удовлетворения этих потребностей ($p<0,001$), по сравнению с пациентами, чей врач никогда/редко не обсуждал проблемы QoL. Последние значительно чаще не получали никакой пользы от оценки QoL ($p<0,01$)
Aitouma Ahlam, Mrabti Hind, Bouchra Haddou Rahou и соавт., 2019 г. [12]	Марокко	Пациенты (n=120) с онкологическими заболеваниями различных первичных локализаций в возрасте от 20 до 92 лет: 43% (n=52) – гинекологические и молочной железы, 37,5% (n=45) – пищеварительной системы, 22% (n=23) – легочной системы	QLQ-C15-Pal	Информация о характеристиках пациента: возраст, пол, первичная локализация, стадия, метастазы, продолжительность паллиативной фазы, семейное положение, статус занятости, лечение. Качество жизни оценивалось с помощью опросника QLQ-C15-PAL. Опросник EORTC QLQ-C-15 PAL был переведен на марокканский диалект арабского языка, адаптирован и валидирован для марокканского контекста. Для оценки клинического состояния пациента использовалась шкала Карновского	Низкое общее качество жизни отмечено у 32,5% пациентов, 46,7% пациентов сочли свое функционирование крайне ухудшенным, 28,3% – сообщили, что не имеют проблем с эмоциональным компонентом
Диль О.С., Черняков А.А., Чернышова А.Е., 2022 г. [13]	РФ	Рак шейки матки (n=105). Средний возраст составил $29,0\pm 3,7$ года, медиана наблюдения $97,0\pm 9,8$ мес	EORTC QLQ-C30 и QLQ-C24	Проводилась оценка эффективности и изучение качества жизни у больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии. Проводилось определение сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата Алотех для улучшения диагностики микрометастазов при выполнении тазовой лимфодиссекции. Кроме того, всем пациенткам устанавливался металлокерамический имплантат с памятью формы с целью формирования запирающего аппарата матки и укрепления зоны анастомоза	Выявлены высокие показатели репродуктивного потенциала и реализации репродуктивной функции (рождено 28 здоровых детей). Изучение качества жизни с использованием опросника QLQ-C30 показало, что имеется тенденция к улучшению показателей физического и эмоционального состояния, а также когнитивной функции и социальной адаптации у больных после радикальной трахелэктомии. Результаты анкетирования по опроснику QLQ-C24 показали небольшие отклонения по уровню выраженности и достаточно часто встречающиеся расстройства сексуальной сферы, при этом показатели практически не зависели от доступа при проведении радикальной трахелэктомии

Обзор публикаций, включенных в исследование (продолжение) Review of papers included in the study					
Источник	Страна	Состав групп; заболевание – число пациентов	Метод оценки, используемый в статье	Описание статьи	Результаты исследования
Щелкова О.Ю., Сушенцов Е.А., Софронов Д.И. и соавт., 2022 г. [15]	РФ	Пациенты (n=24, средний возраст 44,42±3,13 года; 58,3% (n=14) – мужчины) с опухолевым поражением костей таза, которым выполнялось органосохраняющее лечение в объеме удаления опухоли с реконструкцией дефекта индивидуальными имплантатами, созданными посредством 3D-печати	EORTC QLQ-C30; Bone metastases-22 (BM 22); QLQ PBT-30	Основным показанием для хирургического лечения были саркомы костей таза (в 13 случаях – хондросаркома, в 4 – остеосаркома, по 1 случаю плеоморфная и паростальная саркомы), в 2 случаях пациенты оперированы по поводу метастазов рака почки, в 3 – доброкачественных поражений костей. Для определения динамики основных параметров качества жизни больных с опухолями костей таза был использован комплекс методов, принятых в международных научных исследованиях и позволяющих оценить как объективные ограничения жизнедеятельности в связи заболеванием, так и субъективное отношение пациентов к своему состоянию	Продемонстрировано отсутствие существенной положительной динамики качества жизни, снижение удовлетворенностью физической и социальной активностью. Выраженность болевого синдрома после эндопротезирования отрицательно взаимосвязана с общим физическим состоянием пациента и функциональным результатом эндопротезирования, положительно – с возрастом и комплаентностью
Осомбаев М.Ш., Джекшенов М.Дж., Сарытаева М.О., 2021 г. [16]	Кыргызская Республика	Пациенты (n=68) с осложненным диссеминированным колоректальным раком, при наличии нерезектабельных отдаленных метастазов	QLQ-CR29	Хирургическое вмешательство в объеме удаления первичной опухоли (n=36): 14 (39%) мужчин и 22 (61%) женщины, средний возраст которых составил – 55,3±2,84 года – основная группа. Симптоматический объем оперативного вмешательства (n=32): 12 (37,5%) мужчин и 20 (62,5%) женщин, средний возраст которых – 58,4±2,1 года – контрольная группа	Полученные показатели качества жизни свидетельствуют о разумности проведения паллиативных хирургических вмешательств в объеме удаления первичной опухоли у пациентов с осложненным диссеминированным колоректальным раком, даже при множественном метастатическом поражении
Harrington K.J., Ferris R.L., Blumenschein G. Jr. и соавт., 2017 г. [17]	США	Пациенты (n=361) с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, прогрессирующим в течение 6 мес после химиотерапии на основе платины	QLQ-C30; QLQ-H&N35; EQ-5D	Пациенты были рандомизированы (2:1) в группы: 1) ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед (n=240); 2) на выбор исследователя (n=121) метотрексат (40–60 мг/м ² площади поверхности тела), доцетаксел (30–40 мг/м ²), или цетуксимаб (250 мг/м ² после нагрузочной дозы 400 мг/м ²) до прогрессирования заболевания, невыносимой токсичности или отзыва согласия	Лечение ниволумабом привело к скорректированным средним изменениям качества жизни от исходного уровня до 15-й недели, при этом ни одна область не указывала на клинически значимое ухудшение. Ниволумаб замедлил время ухудшения качества жизни пациентов по сравнению с монотерапией
Morishima T., Miyashiro I., Inoue N. и соавт., 2018 г. [18]	Япония	Пациенты (n=56) в возрасте 40–64 лет с различными онкологическими заболеваниями случайным образом распределены в группы: вмешательства (смехотерапия), либо в контрольную группу (без смехотерапии)	QLQ-C30	26 участников – группа вмешательства и 30 – контрольная группа. Каждый участник интервенционной группы проходил сеанс смехотерапии один раз в две недели в течение 7 нед (всего 4 сеанса). Каждое занятие включало в себя занятия йогой смеха. Использовался опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака Core 30 (EORTC QLQ-C30). Анкета была заполнена на исходном этапе (неделя 0), на 3-й и 7-й неделях	В группе вмешательства когнитивные функции были значительно лучше, а показатель боли был меньше, чем в контрольной группе, в течение короткого периода

Обзор публикаций, включенных в исследование (продолжение) Review of papers included in the study					
Источник	Страна	Состав групп; заболевание – число пациентов	Метод оценки, используемый в статье	Описание статьи	Результаты исследования
Friedman D.N., Chou J.F., Francis J.H. и соавт., 2018 г. [19]	США	Пациенты (n=470) с ретинобластомой (53,6% – двустороннее заболевание); средний возраст 43,3 года	NEI-VFQ-25	25 вопросов, измеряющих самооценку HRQoL, ориентированную на зрение. По 11 подшкалам (общее зрение, трудности с ближним зрением, трудности с дальним зрением, глазная боль, ограничения в социальном функционировании, ролевые ограничения, зависимость от других, симптомы психического здоровья, трудности с вождением, ограничения периферического зрения и цветового зрения), общее состояние здоровья респондента. Общий сводный балл рассчитывается путем усреднения всех баллов. Как сводные, так и субшкальные баллы варьируются от 0 до 100, где более высокие баллы указывают на лучшее качество жизни	Общий показатель HRQoL, ориентированный на зрение, в значительной степени сохранился в когорте, получавшей лечение от опухолей глаза в очень молодом возрасте
Toesca A., Sangalli C., Maisonneuve P. и соавт., 2021 г. [20]	Италия	Рак молочной железы (n=80) без (n=69) или с мутацией BRCA (n=11)	Breast-Q	Сравнили результаты роботизированной и открытой мастэктомии с сохранением сосков. Основными результатами были хирургические осложнения и качество жизни с использованием специальных опросников. Вторичная цель включала онкологические исходы	Качество жизни сохранялось после роботизированной мастэктомии и значительно снижалось после открытой операции
Van Cutsem E., Kato K., Ajani J. и соавт., 2022 г. [21]	Бельгия, США, Япония, Китай, Южная Корея	Взрослые с распространенным/ метастатическим плоскоклеточным раком пищевода (n=512)	QLQ-C30; QLQ-OES18; EQ-5D-5L	Анализ пациентов с прогрессированием после системной терапии. Рандомизация 1: 1 при получении либо тислелизумаба, либо ICC (паклитаксел, доцетаксел или иринотекан)	В группе тислелизумаба сохранился глобальный статус качества здоровья QLQ-C30. Физическое функционирование (18-я неделя) и усталость (12-я и 18-я недели) ухудшились в меньшей степени в группе тислелизумаба по сравнению с группой ICC
Clark M.M., Rummans T.A., Atherton P.J. и соавт., 2012 г. [22]	США	Лучевая терапия на поздних стадиях рака (n=131). Средний возраст пациентов – 58 лет, большинство были мужчинами (63%), а типы опухолей варьировались: желудочно-кишечный тракт (37%), головной мозг (22%), голова и шея (16%), легкие (13%) и другие (12%)	FACT-G	Оценка пяти областей качества жизни: когнитивной, физической, эмоциональной, социальной и духовной. В последующем – оценка качества жизни в течение 6 мес	Общее качество жизни на 4-й неделе было значительно выше (75,2) в группе вмешательства (n=54) по сравнению со стандартной контрольной группой (n=63) (68,7; p=0,02)

Обзор публикаций, включенных в исследование (продолжение) Review of papers included in the study					
Источник	Страна	Состав групп; заболевание – число пациентов	Метод оценки, используемый в статье	Описание статьи	Результаты исследования
Quidde J., Hegewisch-Becker S., Graeven U. и соавт., 2016 г. [23]	ЕС	Метастатический колоректальный рак (n=837)	QLQ-C30; QLQ-CR29	Были рандомизированы 472 пациента (после 24 нед индукционного лечения) в одну из групп поддержки: FP + Bev (группа А), только Bev (группа В) или без активного лечения (группа С). Качество жизни оценивали каждые 6 нед во время индукционного и поддерживающего лечения независимо от прекращения, задержки или модификации лечения, а также продолжали после прогрессирования, используя EORTC QLQ-C3, QLQ-CR29. Среднее значение глобального показателя качества жизни (GHS/QoL) EORTC QLQ-C30	Ни в один момент времени не наблюдалось существенных различий между группами лечения в средних показателях качества жизни. Показатели ухудшения показателей GHS/QoL были аналогичными (20,5%; 17,2% и 20,7% пациентов соответственно). Улучшение показателей произошло у 36,1%; 43,8% и 42,1% (группы А, В и С)
Weru J., Gatehi M., Musibi A., 2020 г. [24]	Кения	Пациенты (n=144) с распространенным злокачественным новообразованием. Средний возраст – 50 лет. Женщины : мужчины – 7:3	ESAS	Основная цель – сравнение терапии Dignity и обычное лечение по качеству жизни пациентов с запущенным раком, получающих паллиативную помощь. Качество жизни измеряли с помощью шкалы симптомов Эдмунтона (ESAS). Пациентов рандомизировали в две группы: в группу 1 (интервенционная группа n=72) и группу 2 (контрольная группа n=72). Исходные показатели ESAS определены в обеих группах, после чего группа 1 получила терапию Dignity, в то время как группа 2 получала только обычный уход	Получены более высокие баллы для группы 1 по сравнению с группой 2. Терапия Dignity не показала статистического улучшения общего качества жизни
Doppenberg D., Besselink M.G., van Eijck C.H.J. и соавт., 2022 г. [25]	Нидерланды	Локализованная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (n=98)	EORTC-QLQ-C30 и -PAN26	Группа пациентов с локализованным протоковым раком поджелудочной железы, которые либо с медицинской точки зрения непригодны для хирургического вмешательства и/или химиотерапии. Кроме того, существует группа людей, которые воздерживаются от химиотерапии и хирургического вмешательства из-за ожидаемой токсичности и нежелательных явлений, что чаще встречается у пациентов старшего возраста. Метод выбора – короткий курс стереотаксической абляционной лучевой терапии. Группы разделены по 49 человек. Одна группа получала курс SABR, другая – стандартную поддерживающую терапию	Потенциальное преимущество стратегии SABR для пациентов заключается в том, что она дает разумные шансы на длительный локальный контроль заболевания, может облегчить такие симптомы, как боль, и потенциально может продлить выживание
Liu X.F., Gao Z.M., Wang R.Y. и соавт., 2019 г. [26]	Китай	Рак желудка (n=6212)	QLQ-C30	Billroth I (B-I), Billroth II (B-II) и Roux-en-Y (R-Y) являются основными реконструктивными процедурами после дистальной резекции желудка. В исследовании стремились оценить функциональное восстановление после реконструкций B-I, B-II и R-Y с помощью сетевого метаанализа	Сетевой метаанализ показал, что реконструкция R-Y имеет более низкий риск и степень остаточного гастрита и желчного рефлекса, чем реконструкция B-I и B-II. R-Y может быть подходящей процедурой реконструкции после дистальной резекции желудка, основанной на послеоперационном функциональном восстановлении

Обзор публикаций, включенных в исследование (продолжение) Review of papers included in the study					
Источник	Страна	Состав групп; заболевание – число пациентов	Метод оценки, используемый в статье	Описание статьи	Результаты исследования
Menon N.S., Noronha V., Patil V.M. и соавт., 2022 г. [27]	Индия	Местно-распространенный рак головы и шеи (n=300)	QLQ-C30 и QLQ-H&N35	Пациенты с неметастатическим местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи были рандомизированы в группы: 1 – цисплатин в дозе 30 мг/м ² один раз в неделю, 2 – цисплатин в дозе 100 мг/м ² один раз в 3 нед одновременно с лучевой терапией. Данные о качестве жизни оценивали на исходном этапе, на 22-й и 43-й дни лечения, а также через 6, 12, 24 мес	Не было существенных различий в общем состоянии здоровья/ качестве жизни в двух группах лечения (p=0,8664). Применение цисплатина один раз в 3 нед не оказывало отрицательного влияния на качество жизни по сравнению с приемом цисплатина один раз в неделю в сочетании с лучевой терапией
van der Meulen M., Bakunina K., Nijland M. и соавт., 2020 г. [28]	Нидерланды, Австралия, Новая Зеландия	Пациенты (n=160) <60 лет с первичной лимфомой центральной нервной системы	QLQ-C30 и QLQ-BN20	Пациенты, рандомизированные для получения стандартной химиотерапии ритуксимабом или без него с последующей лучевой терапией всего головного мозга (WBRT) в дозе 30 Гр. Были оценены различия между группами лечения с течением времени в глобальном состоянии здоровья, ролевом функционировании, социальном функционировании, усталости и двигательной дисфункции. Различия ≥ 10 баллов считались клинически значимыми. Влияние WBRT на HRQoL было проанализировано у облученных пациентов	Между группами не было различий ни по одной из шкал. По сравнению с исходным уровнем лечение привело к улучшению показателей HRQoL. Добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии не влияло на HRQoL с течением времени. WBRT не приводила к ухудшению HRQoL в течение первых 2 лет
Kim J.W., Han S.W., Cho J.Y. и соавт., 2020 г. [29]	Южная Корея	Колоректальный рак (n=438)	Шкала Лайкерта	В этом рандомизированном двойном слепом исследовании больным колоректальным раком, получавшим mFOLFOX-6, случайным образом назначали либо корейский красный женьшень 2000 мг/сут (n=219), либо плацебо (n=219) в течение 16 нед. Усталость, связанную с раком (CRF), оценивали с использованием средней площади под кривой (AUC), изменяющейся по сравнению с исходным уровнем кратковременной оценки усталости (BFI) в качестве первичной конечной точки. Качество жизни, связанное с усталостью, стрессом и неблагоприятными явлениями, оценивалось как вторичные конечные точки	Корейский красный женьшень можно безопасно сочетать с химиотерапией mFOLFOX-6 у пациентов с колоректальным раком и снижать CRF по сравнению с плацебо

Обзор публикаций, включенных в исследование (продолжение) Review of papers included in the study					
Источник	Страна	Состав групп; заболевание – число пациентов	Метод оценки, используемый в статье	Описание статьи	Результаты исследования
Lee J.Y., Kim E.H., Yoon J.H. и соавт., 2021 г. [30]	Южная Корея	Пациенты (n=50) со злокачественными новообразованиями (без уточнения) были распределены случайным образом, и 48 пациентов завершили исследование	QLQ-C30 HADS	Sipjeondaebo-tang (SDT) – широко используемое традиционное фитотерапевтическое средство для снятия усталости. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование SDT. Оценивалась усталость, связанная с раком, которая является наиболее распространенным симптомом, испытываемым пациентами с раком. Пациенты случайным образом распределены двойным слепым способом: в группу с приемом SDT и в группу плацебо; прием перорально в течение 3 нед. Оцениваемые показатели: показатель усталости, больничная шкала тревоги и депрессии (HADS), опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30)	Показатель «усталость» улучшился в обеих группах по сравнению с исходным уровнем и был значительно лучше в группе SDT, чем в группе плацебо на 3-й неделе. Тревожность, депрессия и иммунорегуляторные тесты значительно не улучшились ни в одной группе. SDT может улучшить связанную с раком усталость и качество жизни у пациентов с раком

Обсуждение

На показатель качества жизни пациентов с различными злокачественными новообразованиями потенциально оказывают влияние большое количество факторов: локализация первичной опухоли, стадия заболевания, выбор лечебной опции, финансовое благосостояние пациента. Установлено, что одна и та же лечебная опция может оказывать разнонаправленное влияние. Так, выбор хирургического лечения как превалирующей опции при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря оказывает позитивное влияние на качество жизни [4]. Аналогично – при колоректальной онкологической патологии [16]. В то же время при опухолевом поражении конечностей – не оказывает такого влияния [9].

Кроме того, немаловажным моментом является факт обсуждения с пациентом влияния выбранной лечебной стратегии на качество жизни. В исследовании В. Steinger, М. Koller и соавт. отмечена четкая связь факта обсуждения качества жизни при выборе лечебной опции на удовлетворенность от лечения [11].

Чрезвычайно важным является изучение оценки качества жизни у пациентов паллиативного профиля, в связи с чем разработаны универсальные инструменты для применения в клинической практике. В исследовании М.Ш. Осомбаева и соавт. [16] отмечено прямое влияние на улучшение качества жизни у пациентов даже с множественными вторичными изменениями.

Кроме того, зафиксирована значительная разнородность анализируемых выборок по количеству наблюде-

ний. Ряд проанализированных публикаций имеют небольшой объем выборки по причине редкой встречаемости анализируемой патологии (Е.Б. Усманова и соавт. [9], О.Ю. Щелкова и соавт. [15]). Однако полученные результаты в целом согласуются с идеологией данного исследования.

Обращает на себя внимание ряд исследований, в которых оценка качества жизни была решающей при внедрении новых методов лечения онкологического заболевания, и результаты которых определили необходимость продолжения научных исследований и накопления материала по данной тематике в будущем.

Некоторые исследования демонстрируют, что позитивное влияние специального лечения на онкологический исход может быть сопряжено с временным ухудшением качества жизни. В то же время улучшение онкологического результата позитивно влияет на качество жизни (J. Wegu и соавт. [24], А. Toesca и соавт. [20]).

Ряд работ демонстрируют обратную тенденцию, когда выбранная лечебная опция безвозвратно снижает и ухудшает качество жизни (Ю.И. Штевнина [4], С.В. Головачев и соавт. [8]).

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод, что общая парадигма при лечении пациентов онкологического профиля подразумевает оценку качества жизни пациента не только как удобного инструмента оценки результатов лечения, но и как последующего инструмента выбора той или иной лечебной опции. Для повы-

шения эффективности лечения мультидисциплинарное обсуждение лечебной тактики необходимо сочетать с оценкой качества жизни конкретного пациента с учетом его субъективного восприятия эффективности лечения. Необходим дальнейший набор фактологического материала о потенциальном влиянии различных

лечебных опций и их комбинаций на показатели качества жизни для выбора оптимальных вариантов лечения в будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Бернацкий А.С., Вагайцева М.В., Демин Е.В. и др. Онкопсихология. Руководство для врачей-онкологов и медицинских психологов: руководство. СПб.: Вопросы онкологии, 2017. Bernackij A.S., Vagajceva M.V., Demin E.V. et al. Oncopsychology. A guide for oncologists and medical psychologists: a guide. St. Petersburg: Oncology issues, 2017 (in Russian).
- Ионова Т.И., Никитина Т.П., Новик А.А. и др. Практические рекомендации по оценке качества жизни у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2017; 7 (3S2): 586–91. Ionova T.I., Nikitina T.P., Novik A.A. et al. Practical recommendations for assessing the quality of life in cancer patients. Malignant tumors. 2017; 7 (3S2): 586–91 (in Russian).
- Шмеркевич А.Б. Некоторые результаты исследования качества жизни, релевантного здоровью, больных с онкологическим заболеванием. Современные проблемы науки и образования. 2015; 5. Shmerkevich A.B. Some results of the study of the quality of life relevant to the health of patients with cancer. Modern problems of science and education. 2015; (5) (in Russian).
- Штевнина Ю.И. Автоматизированная оценка качества жизни онкологических больных в ходе стационарного лечения и на постгоспитальном этапе: специальность 03.01.09 «Математическая биология, биоинформатика»: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. 2012. Shtevnina Yu.I. Automated assessment of the quality of life of cancer patients during inpatient treatment and at the post-hospital stage: specialty 03.01.09 "Mathematical biology, bioinformatics": abstract. dis. for the degree of Candidate of Medical Sciences. 2012 (in Russian).
- Письменный И.В. Оценка качества жизни онкологических пациентов в зависимости от видов лечения. В кн.: VII Всероссийская (81-й Итоговая) студенческая научная конференция «Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты», посвященная 90-летию СНО СамГМУ: сборник материалов. 2013; 179–80. Pis'mennyy I.V. Assessment of the quality of life of cancer patients depending on the types of treatment. In: VII All-Russian (81st Final) Student Scientific Conference "Student science and medicine of the XXI century: traditions, innovations and priorities": collection of materials. Samara State Medical University, 2013; pp. 179–80 (in Russian).
- Иконникова А.В. Оценка качества жизни онкологических больных стоматологического профиля. Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: Материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля «Молодые ученые – развитию Ивановской области». 2017; 341–2. Ikonnikova A.V. Assessment of the quality of life of oncological patients with dental profile. Biomedical, clinical and social issues of human health and pathology. In: Materials of the III All-Russian educational and Scientific Conference of students and young scientists with international participation in the framework of the XIII regional festival "Young scientists – development of the Ivanovo region". 2017; 341–2 (in Russian).
- Чуруксаева О.Н. Качество жизни как интегральный показатель эффективности лечения больных местнораспространенным раком шейки матки. 2021; 4 (40): 58–62. Churuksaeva O.N. Quality of life as an integral indicator of the effectiveness of treatment of patients with locally advanced cervical cancer. 2021; 4 (40): 58–62 (in Russian).
- Головачев С.В. Качество жизни пациентов с раком предстательной железы. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2017; 22 (2): 257–60. Golovachev S.V. The quality of life of patients with prostate cancer. Bulletin of the Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences. 2017; 22 (2): 257–60 (in Russian).
- Усманова Е.Б. Исследование качества жизни больных с онкологическим поражением нижних конечностей при разных видах хирургического лечения. Проблемы теории и практики современной психологии: материалы XX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2021; 270–3. Usmanova E.B. The study of the quality of life of patients with oncological lesions of the lower extremities with different types of surgical treatment. In: Problems of theory and practice of modern psychology: materials of the XX All-Russian Scientific and Practical conference with international participation. 2021; pp. 270–3 (in Russian).
- Sarac Sanja & Milić, Rade & Vasiljevic, Mira & Sarac et al. Quality of life in patients with non-small cell lung cancer. Vojnosanitetski pregled 2016; 74: 117–7.
- Lindberg-Scharf P, Steinger B, Koller M et al. Long-term improvement of quality of life in patients with breast cancer: supporting patient-physician communication by an electronic tool for inpatient and outpatient care. Support Care Cancer 2021; 29 (12): 7865–875.
- Ahlam A, Hind M, Haddou Rahou B et al. Quality of life of Moroccan patients on the palliative phase of advanced cancer. BMC Res Notes 2019; 12 (1): 351.
- Диль О.С. Репродуктивные результаты и качество жизни больных после радикальной трахеэктоми. Тезисы IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения»: Редакция журнала StatusPraesens. 2022; 42. Dil' O.S. Reproductive results and quality of life of patients after radical trachelectomy. In: Theses of the IV All-Russian Scientific and Practical Conference of Obstetricians and gynecologists "Ott readings". J Status-Praesens. 2022; p. 42 (in Russian).
- Чижевская С.Ю. Качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки на этапах комбинированного лечения и в отдаленные сроки. Сибирский онкологический журнал. 2015; 2: 15–22. Chizhevskaya S.Yu. The quality of life of patients with cancer of the larynx and larynx at the stages of combined treatment and in the long term. Siberian J Oncol (in Russian).
- Щелкова О.Ю., Сушенцов Е.А., Софронов Д.И. и др. Динамика основных параметров качества жизни пациентов с опухолями костей таза после эндопротезирования индивидуальными имплантатами. Вопросы онкологии. 2022; 68 (5): 639–49. Shchelkova O.Yu., Sushencov E.A., Sofronov D.I. et al. Dynamics of the key parameters of quality of life in patients with pelvic bone tumors after endoprosthetics with individual implants. Voprosy Onkologii. 2022; 68 (5): 639–49 (in Russian).
- Осомбаев М.Ш. Влияние объема паллиативного хирургического вмешательства на качество жизни у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2021; 2: 59–63. Osombaev M.Sh. The effect of the volume of palliative surgery on the quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. Science, new technologies and innovations of Kyrgyzstan. 2021; 2: 59–63 (in Russian).
- Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18 (8): 1104–15.
- Morishima T, Miyashiro I, Inoue N et al. Effects of laughter therapy on quality of life in patients with cancer: An open-label, randomized controlled trial. PLoS One 2019; 27; 14 (6): e0219065.

19. Friedman DN, Chou JF, Francis JH et al. Vision-Targeted Health-Related Quality of Life in Adult Survivors of Retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136 (6): 637–41.
20. Toesca A, Sangalli C, Maisonneuve P et al. A Randomized Trial of Robotic Mastectomy Versus Open Surgery in Women With Breast Cancer or BrCA Mutation. *Ann Surg* 2022; 276 (1): 11–9.
21. Van Cutsem E, Kato K, Ajani J et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302): impact on health-related quality of life. *ESMO Open* 2022; 7 (4): 100517.
22. Clark MM, Rummans TA, Atherton PJ et al. Randomized controlled trial of maintaining quality of life during radiotherapy for advanced cancer. *Cancer* 2013; 119 (4): 880–7.
23. Quidde J, Hegewisch-Becker S, Graeven U et al. Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial. *Ann Oncol* 2016; 27 (12): 2203–10.
24. Weru J, Gatehi M, Musibi A. Randomized control trial of advanced cancer patients at a private hospital in Kenya and the impact of dignity therapy on quality of life. *BMC Palliat Care* 2020; 19 (1): 114.
25. Doppenberg D, Besselink MG, van Eijck CHJ et al. Stereotactic ablative radiotherapy or best supportive care in patients with localized pancreatic cancer not receiving chemotherapy and surgery (PANCOSAR): a nationwide multicenter randomized controlled trial according to a TwiCs design. *BMC Cancer* 2022; 22 (1): 1363.
26. Liu XF, Gao ZM, Wang RY et al. Comparison of Billroth I, Billroth II, and Roux-en-Y reconstructions after distal gastrectomy according to functional recovery: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23 (17): 7532–42.
27. Menon NS, Noronha V, Patil VM et al. Quality of life in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma undergoing concurrent chemoradiation with once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin. *Cancer Med* 2022; 11 (21): 3939–48.
28. van der Meulen M, Bakunina K, Nijland M et al. Health-related quality of life after chemotherapy with or without rituximab in primary central nervous system lymphoma patients: results from a randomised phase III study. *Ann Oncol* 2020; 31 (8): 1046–55.
29. Kim JW, Han SW, Cho JY et al. Korean red ginseng for cancer-related fatigue in colorectal cancer patients with chemotherapy: A randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 2020; 130: 51–62.
30. Lee JY, Kim EH, Yoon JH et al. Traditional Herbal Medicine, Sipjeon-daebotang, for Cancer-Related Fatigue: A Randomized, Placebo-Controlled, Preliminary Study. *Integr Cancer Ther* 2021; 20: 15347354211040830.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Скугарев Александр Львович – мл. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: skugarev90@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0522-3508

Семенов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, руководитель онкологического отделения хирургических методов лечения, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; проф. каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: semenkov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7365-6081, Scopus ID: 39362227000, Researcher ID: AAY-6415-2021

Хитров Николай Владимирович – мл. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: nskl@bk.ru; ORCID: 0000-0003-0981-1283

Поступила в редакцию: 16.06.2023

Поступила после рецензирования: 21.06.2023

Принята к публикации: 22.06.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr L. Skugarev – Res. Assist., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). E-mail: skugarev90@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0522-3508

Alexey V. Semenov – Dr. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI); Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semenkov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7365-6081, Scopus ID: 39362227000, Researcher ID: AAY-6415-2021

Nikolay V. Khitrov – Res. Assist., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). E-mail: nskl@bk.ru; ORCID: 0000-0003-0981-1283

Received: 16.06.2023

Revised: 21.06.2023

Accepted: 22.06.2023



Клинический случай

Трудности в дифференциальной диагностике миелодиспластического синдрома и острого лейкоза

А.В. Мальцева¹, В.А. Мун¹, Ш.В. Игамбердиев^{1,2}, Ю.Б. Червякова¹, М.А. Громова¹,
М.Р.Мазра^{✉1}, Т.О. Мышляева¹, А.А. Копелев¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
[✉]mazra.marianna@yandex.ru

Аннотация

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с острым миелоидным лейкозом, потребовавшим дифференциальной диагностики с миелодиспластическим синдромом. При поступлении поводом служило подозрение на декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, но клинично-гематологическая картина потребовала исключения миелопролиферативного заболевания. Дифференциальный диагноз был затруднен особенностями данных миелограммы, в связи с чем потребовалось повторить и стерильную пункцию, и консультацию гематолога. Приведенное наблюдение иллюстрирует, что однократная миелограмма не всегда может служить достаточным и однозначным ориентиром, хотя и является, безусловно, важным диагностическим методом, а также, возможно, ее особенности были обусловлены тем, что мы наблюдали процесс перехода миелодиспластического синдрома в острый миелоидный лейкоз (данная трансформация считается «общим местом» в гематологии, но описания наблюдения ее процесса в литературе практически отсутствуют).

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, цитопения, миелодиспластический синдром, лейкоэмический инфильтрат, индукционная химиотерапия.

Для цитирования: Мальцева А.В., Мун В.А., Игамбердиев Ш.В. и др. Трудности в дифференциальной диагностике миелодиспластического синдрома и острого лейкоза. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 58–62. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00235

Clinical Case

Difficulties in the differential diagnosis of myelodysplastic syndrome and acute leukemia

Alina V. Maltseva¹, Valerie A. Moon¹, Shokhrukhbek V. Igamberdiev^{1,2}, Yulia B. Chervyakova¹,
Margarita A. Gromova¹, Marianna R. Mazra^{✉1}, Tamara O. Myshlyayeva¹, Alexander A. Kopelev¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Bauman City Clinical Hospital No 29, Moscow, Russia

[✉]mazra.marianna@yandex.ru

Abstract

The article presents a clinical observation of a patient with acute myeloid leukemia, which required differential diagnosis with myelodysplastic syndrome. At admission, the reason was the suspicion of decompensation of chronic heart failure, but the clinical and hematological picture required the exclusion of myeloproliferative disease. The differential diagnosis was complicated by the peculiarities of the myelogram data, and therefore it was necessary to repeat both the sternal puncture and the consultation with a hematologist. This observation illustrates that a single myelogram may not always serve as a sufficient and unambiguous guide, although it is certainly an important diagnostic method, and perhaps its features were due to the fact that we observed the process of transition of myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia (this transformation is considered a "commonplace" in hematology, but there are practically no descriptions of the observation of its process in the literature).

Key words: acute myeloid leukemia, cytopenia, myelodysplastic syndrome, leukemic infiltrate, induction chemotherapy.

For citation: Maltseva A.V., Moon V.A., Igamberdiev Sh.V. et al. Difficulties in the differential diagnosis of myelodysplastic syndrome and acute leukemia. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (5): 58–62 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00235

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – опухолевое поражение гемопоэтической ткани миелоидного ростка кроветворения, представленное неконтролируемой пролиферацией незрелых мутантных клеток, у которых отсутствуют признаки дифференцировки (опухолевая гиперплазия костного мозга) [1–4]. ОМЛ является следствием мутации в ДНК одной из кроветворных клеток 1–3-го ряда гемопоэза. В результате чего происходит

переход протоонкогена в онкоген с образованием моноклоновой опухоли, при повторных мутациях в ДНК злокачественной клетки образуется поликлоновая опухоль (лейкемический инфильтрат), что впоследствии угнетает все три ростка кроветворения, приводя к развитию панцитопении. Преодолевая костно-мозговой барьер, лейкозные клетки, функциональная активность которых нарушена, диссеминируют по циркулирующей крови, образуя лейкоэмические инфильтраты по

всему организму. Возникает гепато-, спленомегалия, лимфаденопатия, лейкоиды кожи, поражение мозговых оболочек и т.д. [1, 3]. На развернутой стадии ОМЛ клинически отмечается прогрессирование интоксикационного, анемического (в структуре коего возможна не только одышка, но и эпизоды стенокардии), геморрагический синдром, артралгии и оссалгии, склонность к тяжелым инфекциям (язвенно-некротическая ангина).

Этиология ОМЛ до конца не изучена, существует несколько теорий его развития. Это воздействие ионизирующего излучения, онкогенные вирусы (в первую очередь семейства *Herpesviridae*, как цитомегало- и вирус Эпштейна–Барра), применение терапевтических средств (бутадиион, ряд цитостатиков), химические и токсические вещества (полициклические ароматические водороды: бензол, метилхолантрен, диметилбензантрацен, бензпирен), генетические аномалии, хромосомные болезни (синдром Дауна, Эдвардса, Шершевского–Тернера). Распространенность ОМЛ в среднем колеблется от 3 до 5 человек на 100 тыс. населения в год, также доказано увеличение частоты заболеваемости лиц старше 60 лет [1–4].

Дифференцировать ОМЛ приходится, зачастую, с миелодиспластическими синдромами (МДС) – гетерогенной группой клональных заболеваний гемопоэтических стволовых клеток, для которых характерны периферическая цитопения, диспластические гемопоэтические клетки-предшественники, гиперклеточный или гипоцеллюлярный костный мозг и высокий риск перехода в ОМЛ. Симптомы зависят от того, какая клеточная линия наиболее поражена, и могут включать утомляемость, слабость, бледность и другие проявления анемии, повышение частоты инфекций и лихорадку (вследствие нейтропении), кровоточивость и склонность к кровоизлияниям (чаще петехиально-пятнистый тип по З.С. Баркагану, обусловленный тромбоцитопенией) [5–8].

Для того чтобы подтвердить ОМЛ, необходимо обнаружить в пунктате костного мозга или в периферической крови не менее 20% бластов или независимо от степени их содержания выявить типичные хромосомные аномалии ОМЛ: $t(8;21)(q22;q22)$ AML/ЕТО, $t(15;17)(q12;q11-12)$ PML/RAR- α , $inv(16)$ или $t(16;16)(p12;q23)$ CBF/MYH11, $t(1;22)$. МДС устанавливается при меньшем содержании бластов (хотя 10% и более считается ассоциированным с неблагоприятным прогнозом) и отсутствии типичных для ОМЛ хромосомных аномалий [5, 6, 8].

Лечение молодых больных ОМЛ осуществляют путем проведения индукционной химиотерапии (ХТ) и трансплантации костного мозга. Установлено, что у пожилых людей обычно отмечается неблагоприятный исход. Течение заболевания, доступность медицинской помощи имеют значение в конечном результате лечения. Ниже представлено несколько вариантов тактики ведения пациентов старше 60 лет с ОМЛ (при МДС считается предпочтительной ХТ в монорежиме азациитидином или децитабином) [1–8]:

1) **интенсивная ХТ по программам «7+3»**, подобная таковой у молодых, основанная на сочетании цитарабина, 6-тиагуанина, даунорубицина для индукции полной ремиссии. Одним из этапов лечения возможна пересадка аллогенных гемопоэтических клеток;

2) **низкоинтенсивная ХТ** включает использование низкодозного цитарабина, а также гипометилирующих препаратов (азациитидин и децитабин), при необходимости комбинируя с венетоклаксом;

3) **симптоматическая терапия**.

Клиническое наблюдение

Больная А., 65 лет, 05.10.2022 по экстренным показаниям госпитализирована в блок кардиореанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» (ГКБ №29) с жалобами на одышку в покое, отек нижних конечностей, выраженную общую слабость. Из анамнеза: сбор жалоб затруднен в силу анозогнозичности больной – проживает в сельской местности, за медицинской помощью обращается редко, из предоставленной медицинской документации известно об установленных диагнозах гипертонической болезни (максимальные значения артериального давления до 160/90 мм рт. ст., хронического панкреатита, гастрита, также дорсопатии «с невритом седалищного нерва», в связи с чем больная передвигалась с помощью костылей, перенесенных (давность неизвестна, но, со слов, «большая») холецист- и тиреоидэктомии. Прием каких-либо препаратов отрицает и диспансерное наблюдение отрицает. Длительность жалоб, послуживших причиной настоящей госпитализации, пациентка уточнить также затрудняется, но предположительно 1–1,5 мес до поступления, с постепенным нарастанием. При обследовании у участкового терапевта по месту жительства выявлена анемия 70 г/л (более детальные данные в предоставленной документации отсутствуют, сама больная также уточнить затруднилась), в связи с подозрением на «миелолипролиферативное заболевание» дистанционно консультирована гематологом МКНЦ им. А.С. Логинова, рекомендованное дообследование не прошла. За 3 дня до госпитализации присоединилась артериальная гипотензия, сопровождавшаяся усилением одышки и слабости, в связи с чем 05.10.2022 по каналу скорой медицинской помощи доставлена в ГКБ №29 с диагнозом «хроническая сердечная недостаточность», направлена в блок кардиореанимации.

При осмотре: общее состояние тяжелое, сознание ясное. Кожа и видимые слизистые бледны, обычной влажности, тургор снижен, на этом фоне гиперемия голеней (с трофическими изменениями) и межъягодичной складки и копчика, пузырьковые высыпания в области промежности. Массивный отек голеней и стоп. Лимфатические узлы без физикальных изменений. Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, справа на этом фоне единичные влажные мелкопузырчатые незвучные хрипы. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 20 в 1 мин, сатурация – 95% на фоне ингаляции увлажнен-

ным кислородом через лицевую маску 6–8 л/мин. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 52 в 1 мин, без дефицита пульса, артериальное давление – 70/45 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, перкуторно увеличение селезенки на 2 см, печень настолько же выступает из-под ребер. Симптом поколачивания отрицательный, стул и мочеиспускание без особенностей.

Проведено обследование. *Клинический анализ крови:* анемия 79→91 г/л (на фоне трансфузии эритроцитарной массы 2 дозы, с железодефицитом 7,4 мкмоль/л, избытком витамина В₁₂ >1476 пмоль/л), тромбоцитопения 120→88, лейкоцитоз 52,4→82,2×10⁹/л с выявлением в динамике бластов до 14%. *Биохимический анализ:* гипопроотеинемия – 57,1 за счет гипоальбуминемии 30 и дефицит трансферрина 1,85 г/л, С-реактивный белок 196,02→172,85 мг/л, прокальцитонин 1,56→0,58 нг/мл, мочевины 22,4→17,9 ммоль/л, креатинин 233,6→166,1 мкмоль/л, при однократной оценке от 05.10.23 D-димер 7880 нг/г, тиреотропный гормон 10,95 мМЕ/мл (эндокринологом рекомендации даны) с нормализацией прочих и показателей мочи. При ультразвуковом исследовании, включая эхокардиографию и сканирование вен нижних конечностей, с дополнением в виде компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (в том числе с внутривенным контрастированием) и брюшной полости, флеботромбоз исключен, подтверждены умеренно выраженное содержание жидкости в плевральных и полости перикарда, легочная гипертензия, микролиты почки слева, дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника, нормализацией размеров полостей сердца (по данным КТ) в динамике. По данным эзофагогастро-дуоденоскопии от 08.10.23, признаки дуоденогастрального рефлюкса с гастритом. При консультации гнойным хирургом было установлено, что описанные изменения кожи межъягодичной складки и копчика являются инфицированными опрелостями, даны рекомендации по ведению.

В миелограмме первоначально зафиксировано содержание бластов 15%, что, в совокупности с прочими признаками, при консультации гематологом 06.10.23 позволило выставить диагноз МДС. Однако на фоне проводимого лечения в объеме антибактериальной (комбинация из групп карбапенемов и оксазолидинонов) терапии, левотироксина, ингибитора протонного насоса, с инфузионной и вазопрессорной поддержкой, при положительной клинической (стабилизация гемодинамики с регрессом отека синдрома, отсутствие необходимости в ингаляции увлажненным кислородом) и инструментально-лабораторной динамике (описана в разделе результатов обследования), состояние оставалось тяжелым, нарастала выраженность лейкоцитоза, тромбоцитопении, что позволило исключить влияние альтернативных причин (инфекционной этиологии, включая сепсис, хроническую сердечную недостаточность, гипотиреоз) и потребовало повторной стерильной пункции (выполнена 11.10.23). При оценке результатов

последней доля бластов увеличилась до 26%. В тот же день консультирована повторно гематологом, диагноз изменен на ОМЛ, переведена в профильное МКНЦ им. А.С. Логинова. После перевода проводилась, с учетом осложнений и сопутствующих заболеваний, низкоинтенсивная ХТ, но состояние больной прогрессивно ухудшалось за счет нарастания явлений хронической почечной недостаточности, и через 2,5 нед наступил летальный исход.

Обсуждение

Постановку диагноза в нашем случае затрудняла, с одной стороны, полиморбидность и, с другой, отсутствие четкой информации о длительности симптоматики. Кроме того, первоначально, данные миелограммы не соответствовали диагностическим критериям ОМЛ, в большей степени будучи характерными для МДС. Однако в дальнейшем отсутствие положительной динамики клинико-гематологической картины и рост содержания бластов до критериального уровня привели к пересмотру диагностической концепции и тактики ведения больной. Вышеуказанные обстоятельства могли быть обусловлены как фоном, на котором развивалось основное заболевание (гипотиреоз), так и возможностью, что мы наблюдали сам процесс трансформации МДС в ОМЛ.

Фиксация перехода МДС в ОМЛ обычно происходит ретроспективно. Из опубликованных в литературе случаев, касающихся трудностей диагностики, ближе всего к нашему описанию М.Д. Неверовым и соавт., где тоже речь шла о трансформации МДС (рефрактерная анемия с избытком бластов) в ОМЛ. Однако в той ситуации неизвестны длительность и характер течения заболевания и лечения в связи с анемией (сообщено, что оценка ферритина проводилась уже на фоне приема препарата железа) до консультации гематологом, причина обращения к данному специалисту и в целом за медицинской помощью, физикальные характеристики (например, явления лимфаденопатии, гепатоспленомегалии) и изменения периферической крови в тот период, поскольку приведены конкретные значения только с 10.10.2019, а до того указана гипохромия без количественной оценки, динамики, других характеристик эритроцитов и прочих форменных элементов крови (при повышенном уровне ферритина и нормальном уровне витамина В₁₂, назначенном, по-видимому, в связи с тромбоцитопенией, которая наблюдалась и в дальнейшем, указаний же на другие причины подозревать дефицит указанного соединения не получено). В миелограмме бласты – 7,8% с их ростом к 19.07.2019 (за 4 мес) до 20%, мегакарициты – 2–3 в поле зрения с дисмегакарицитозом, костный мозг охарактеризован как клеточный. Диагноз ОМЛ подтвержден иммунофенотипированием, выполненном при достижении доли бластов в миелограмме 20% при отсутствии положительной клинико-гематологической динамики на фоне ХТ меркаптопурином (подходы к лечению на основании действующих клинических рекомендаций будут рассмотрены

далее), МДС же, скорее всего, установлен методом исключения, поскольку альтернативные варианты (например, развитие бластного криза в исходе хронического миелоидного лейкоза без «филадельфийской» хромосомы) представляются еще менее вероятными. Другим отличием от нашего случая является более раннее начало ХТ, поскольку больная поступила в профильное отделение с момента постановки диагноза МДС, но даже на фоне интенсификации лечения не удалось достичь положительной динамики [9]. В остальном поиск, в том числе по иностранным источникам, не дал положительного результата; остальные статьи посвящены вопросам иммунофенотипирования, цитохимического и другого обследования, выполняемого уже после подтверждения диагноза ОМЛ [10, 11],

сочетаниям с иными заболеваниями [12] или редким осложнениям терапии [13].

Заключение

Приведенное наблюдение представляет интерес как в плане трудностей диагностики ОМЛ и его дифференцировки от МДС, особенно с учетом возможности трансформации последнего в первый, так и в необходимости более гибкого подхода к использованию диагностических критериев. Последние должны применяться не изолированно, а с учетом особенностей ситуации конкретного больного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Острые миелоидные лейкозы. Клинические рекомендации. Национальное гематологическое общество совместно с Ассоциацией онкологов России. Ссылка активна на 06.06.2023. URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/708/8dd1f3bf-2235-42a9-a995-4fe12bofebb9.docx
Acute myeloid leukemia. Guidelines. The National Hematology Society together with the Association of Oncologists of Russia. The link is active on 06.06.2023. URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/708/8dd1f3bf-2235-42a9-a995-4fe12bofebb9.docx (in Russian).
2. Acute Myeloid Leukemia. NCCN Guidelines Version 3.2023. Accessed June 6, 2023. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
3. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140 (12): 1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
4. Acute myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31 (6): 697–712. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.018
5. Миелодиспластический синдром. Клинические рекомендации. Национальное гематологическое общество совместно с Ассоциацией онкологов России. Ссылка активна на 06.06.2023. URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/705/dac68385-062f-483b-a30a-243d21ed5f64.docx
Myelodysplastic syndrome. Guidelines. The National Hematology Society together with the Association of Oncologists of Russia. The link is active on 06.06.2023. URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/705/dac68385-062f-483b-a30a-243d21ed5f64.docx (in Russian).
6. Myelodysplastic Syndromes. NCCN Guidelines Version 1. 2023. Accessed June 6, 2023. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
7. Diagnosis and management of primary myelodysplastic syndromes in adults: Recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2013; 122 (13): 2943–64. DOI: 10.1182/blood-2013-03-492884
8. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol* 2021; 32 (2): 142–56. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.002
9. Неверов М.Д., Косинова М.В., Мозес В.Г. и др. Трансформация миелодиспластического синдрома (рефрактерной анемии с избытком бластов) в острый миелобластный лейкоз – клинический случай. Медицина в Кузбассе. 2020; 19 (3): 50–4. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10028
Neverov M.D., Kosinova M.V., Mozes V.G. et al. Transformation of myelodysplastic syndrome (refractory anemia with excess of blasts) into acute myeloblastic leukemia is a clinical case. *Medicine in Kuzbass*. 2020; 19 (3): 50–4. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10028 (in Russian).
10. Грицаев С.В., Кострома И.И., Ряднова Г.М. и др. Особенности диагностики острого лейкоза со смешанным фенотипом: сочетание экспрессии В-клеточных антигенов по результатам проточной цитометрии и морфологических маркеров миелоидной дифференцировки в бластных клетках. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (7): 97–100. DOI: 10.17116/terarkh201587797-100
Griceaev S.V., Kostroma I.I., Ryadnova G.M. et al. The specific features of diagnosis of mixed-phenotype acute leukemia: A combination of B-cell antigen expressions according to the results of flow cytometry and morphological markers of myeloid differentiation in blast cells. *Therapeutic Archive*. 2015; 87 (7): 97–100. DOI: 10.17116/terarkh201587797-100 (in Russian).
11. Chebly A, Haddad FGh, Bassil J et al. A rare case of acute myeloid leukemia with t(12;19)(q13;q13). *Leukemia Research Reports* 2020; 14: 100216. DOI: 10.1016/j.lrr.2020.100216
12. Mi RH, Dang HB, Chen L et al. Clinical analysis of 12 cases of acute myeloid leukemia complicated with synchronous primary solid tumor. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2020; 100 (42): 3323–7. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200721-02178
13. Бальжанова Я.Б., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н. и др. Сорафениб-индуцированный тиреоидит у больной с рецидивом острого миеломонобластного лейкоза с мутацией FLT3-ITD. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (8): 84–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000381
Bal'zhanova Ya.B., Parovichnikova E.N., Sokolov A.N. et al. Sorafenib-induced thyroiditis in patient with a relapse of acute myelomonocytic leukemia with FLT3-ITD mutation. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (8): 84–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000381 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мальцева Алина Владиславовна – студентка 4-го курса, каф. факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: alinamaltceva3g@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-5181-0937

Мун Валерия Артуровна – студентка 5-го курса, каф. факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: moon.v.a@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-2754-6301

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alina V. Maltseva – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: alinamaltceva3g@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-5181-0937

Valerie A. Moon – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: moon.v.a@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-2754-6301

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Игамбердиев Шохрухбек Валижон угли – клин. ординатор, каф. факультетской терапии лечебного факультета (на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана»), ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: shakhrukh.ighambierdiev.96@mail.ru; ORCID: 0009-0001-0728-7353

Червякова Юлия Борисовна – канд. мед. наук, доц., каф. факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chervyakova_j@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0069-4260

Громова Маргарита Александровна – канд. мед. наук, доц., каф. факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Мазра Марианна Рамазиевна – студентка 5-го курса, каф. факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mazra.marianna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8064-2406

Мышляева Тамара Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tlixa@mail.ru; ORCID: 0009-0005-8437-7482

Копелев Александр Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: akopelev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4328-3384

Поступила в редакцию: 07.07.2023

Поступила после рецензирования: 10.07.2023

Принята к публикации: 13.07.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Shokhrukhbek V. Igamberdiev – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University (based Bauman Clinical City Hospital No 29). E-mail: shakhrukh.ighambierdiev.96@mail.ru; ORCID: 0009-0001-0728-7353

Julia B. Chervyakova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: chervyakova_j@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0069-4260

Margarita A. Gromova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Marianna R. Mazra – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mazra.marianna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8064-2406

Tamara O. Myshlyayeva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tlixa@mail.ru; ORCID: 0009-0005-8437-7482

Alexander A. Kopelev – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: akopelev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4328-3384

Received: 07.07.2023

Revised: 10.07.2023

Accepted: 13.07.2023



Синдром бабуина или симметричная интертригинальная и изгибная экзантема, связанная с лекарственными средствами. Обзор клинических случаев

Д.И. Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

В 1984 г. датские дерматологи описали кожные высыпания, ограниченные ягодичами с возможным вовлечением интертригинозных зон и сгибательных областей, и назвали этот паттерн «синдром бабуина». В начале XXI в. швейцарскими дерматологами была предложена новая аббревиатура SDRIFE (симметричная интертригинальная и изгибная экзантема, связанная с лекарственными средствами) вместе с пятью характерными диагностическими критериями. Мы провели поиск в базе данных PubMed по ключевым терминам: «baboon syndrome», «symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema», «SDRIFE» с момента первой публикации (1984 г.) по 30.04.2023. Найдено 120 описаний синдрома бабуина или SDRIFE, который несколько чаще встречался у мужчин. Отмечено увеличение частоты развития с возрастом, 60% случаев приходилось на пациентов старше 50 лет. Географически более половины (52,4%) случаев зарегистрированы в Европе, преимущественно в южноевропейских и западноевропейских странах, 20% – в Индии и 16,2% – в азиатских странах. Обращает на себя внимание многообразие лекарственных препаратов, которые могут быть причиной развития синдрома бабуина/SDRIFE. Почти половина – 59 (49,2%) случаев из 120 представленных в обзоре, связаны с антибиотиками, 24 (20%) случая – с антибиотиками группы пенициллина. В период пандемии новой коронавирусной инфекции были описаны случаи развития SDRIFE у больных COVID-19 и после вакцинации от COVID-19. Ведущее место в диагностике и лечении SDRIFE принадлежит дерматологу. Однако с учетом многообразия препаратов-виновников с SDRIFE может столкнуться в своей практике врач любой специальности.

Ключевые слова: синдром бабуина, симметричная интертригинальная и изгибная экзантема, связанная с лекарственными средствами, синдром SDRIFE, лекарственные препараты, препараты-виновники, эпидемиология.

Для цитирования: Трухан Д.И. Синдром бабуина или симметричная интертригинальная и изгибная экзантема, связанная с лекарственными средствами. Обзор клинических случаев. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 63–70. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00236

Baboon syndrome or symmetric intertrigonal and flexible exanthemas associated with medicines. Review of clinical cases

Dmitry I. Trukhan✉

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

In 1984, Danish dermatologists described a skin eruption limited to the buttocks, with possible involvement of the intertriginous areas and flexion areas, and named this pattern the baboon syndrome. At the beginning of the 21st century, a new acronym SDRIFE (drug-associated symmetrical intertriginous and flexural exanthema) was proposed by Swiss dermatologists along with five characteristic diagnostic criteria. We searched the PubMed database for key terms: "baboon syndrome", "symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema", "SDRIFE" from the time of the first publication (1984) to 04/30/2023. Found 120 descriptions of baboon syndrome or SDRIFE, which was slightly more common in men. An increase in the frequency of development with age was noted, 60% of cases were in patients older than 50 years. Geographically, more than half (52.4%) of cases are in Europe, predominantly in southern and western European countries, 20% in India and 16.2% in Asian countries. Attention is drawn to the variety of drugs that can cause the development of baboon/SDRIFE syndrome. Almost half – 59 cases (49.2%) of the 120 presented in the review are associated with antibiotics, 24 cases (20%) with antibiotics of the penicillin group. During the pandemic of a new coronavirus infection, SDRIFE cases have been described in patients with COVID-19 and after vaccination against COVID-19. The leading place in the diagnosis and treatment of SDRIFE belongs to the dermatologist. However, given the variety of culprit drugs, a doctor of any specialty can encounter SDRIFE in his practice.

Key words: baboon syndrome, drug-related symmetrical intertriginous and flexural exanthema, SDRIFE syndrome, drugs, culprit drugs, epidemiology.

For citation: Trukhan D.I. Baboon syndrome or symmetric intertrigonal and flexible exanthemas associated with medicines. Review of clinical cases. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (5): 63–70 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00236

Четыре десятилетия назад датские дерматологи [1] описали кожные высыпания, ограниченные ягодичами с возможным вовлечением интертригинозных зон и сгибательных областей. Этот паттерн был назван «синдром бабуина» (СБ) из-за характерных, ярко-крас-

ных, хорошо разграниченных высыпаний преимущественно на ягодичах и в области гениталий, напоминающих красные ягодички самок бабуина. Авторы описали [1] три случая, спровоцированных ампициллином, никелем и ртутью. Они были убеждены, что СБ пред-

ставляет собой особую форму гематогенного или системного дерматита контактного типа.

В начале XXI в. швейцарскими дерматологами [2] была предложена новая аббревиатура SDRIFE (симметричная интертригинальная и изгибная экзантема, связанная с лекарственными средствами) вместе с пятью диагностическими критериями: 1) воздействие системно вводимого лекарственного средства либо в первой, либо в повторной дозе (исключая контактные аллергены); 2) резко ограниченная эритема ягодичной/перианальной области и/или V-образная эритема паховой/перигенитальной области; 3) вовлечение по меньшей мере еще одной интертригинальной/изгибной локализации; 4) симметричность пораженных участков; и 5) отсутствие системных симптомов и признаков.

Ряд авторов относят СБ к контактным дерматитам, при котором ранее происходит сенсибилизация кожи контактным аллергеном. А затем пациент подвергается воздействию того же аллергена или перекрестно реагирующей молекулы через системный путь. Системное воздействие аллергенов может включать чрескожные, трансмукозальные, пероральные, внутривенные, внутримышечные и ингаляционные пути [3]. SDRIFE возникает после системного воздействия препарата, в котором пациент ранее не был сенсибилизирован, либо при первом воздействии, либо после нескольких доз. Это бесконтактный аллергический вариант СБ [4, 5].

В настоящее время большинство авторов используют оба термина [6]. SDRIFE отличается от других кожных лекарственных реакций из-за его типичной морфологии, распределения и отсутствия системных результатов [7]. SDRIFE представляет собой доброкачественную и самоограничивающую реакцию гиперчувствительности IV типа, характеризующуюся симметричной эритемой с участием ягодичной и интертригинальной областей при отсутствии системного участия [8].

Диагностика SDRIFE зависит от распознавания клинической морфологии и распространения сыпи, а также ее временной связи с применением подозреваемого лекарственного препарата [8].

Дерматологи из Германии [9] отмечают, что SDRIFE характеризуется гистологически вакуолярным интерфэйсным дерматитом, индуцированным цитотоксическими Т-лимфоцитами и нейтрофильными гранулоцитами. Эта картина может быть скрыта сопутствующими губчатыми, псориазообразными или пустулезными признаками в сочетании со смешанным поверхностным, а иногда и глубоким дермальным инфильтратом. Их американские коллеги в обзоре описали 19 собственных случаев и рассмотрели предыдущие сообщения о SDRIFE с гистопатологическими описаниями [10]. Они отметили, что наиболее распространенной гистопатологической находкой был поверхностный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат, за которым следовали дермальные эозинофилы, губкиоз и ортокератоз. Базальная вакуолизация и апоптотические кератиноциты были менее распространены. Интерстици-

альные гистиоциты присутствовали почти в половине наших случаев. Другие результаты включали атипичные лимфоциты и «фигуру пламени» [10].

Мы провели поиск в базе данных PubMed по ключевым терминам: «baboon syndrome», «symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema», «SDRIFE» с момента первой публикации (1984 г.) по 30.04.2023. К сожалению, не во всех случаях доступны полнотекстовые статьи, а представленные абстракты иногда не содержат указаний на пол и возраст пациента.

В первую очередь мы рассмотрели препараты-виновники (culprit drugs) и географию распространения SDRIFE.

Антибиотики и другие антибактериальные препараты. Ампициллин – первый лекарственный препарат, при использовании которого описано развитие СБ [1]. Безусловный «лидер» – антибиотик группы полусинтетических пенициллинов – амоксициллин. В обзоре швейцарских дерматологов 14 из 42 рассмотренных случаев были вызваны амоксициллином [2]. Турецкими дерматологами описаны 2 случая SDRIFE, в одном SDRIFE сочеталась с поражением слизистой полости рта [11], другой описан у мальчика 12 лет [12]. Опубликованы сообщения о развитии SDRIFE на фоне лечения амоксициллином у 30-летнего мужчины в Португалии [13] и у 50-летнего мужчины в Испании [14]. Амоксициллин-клавуланат был признан причиной SDRIFE в Турции у мужчины 65 лет [15] и мальчика 5 лет [16].

Антибиотик из группы пенициллинов в качестве препарата-кульприта у 45-летнего мужчины в Нидерландах [17], бензилпенициллин – у 40-летнего мужчины в Британии [18], феноксиметилпенициллин – у мужчины в Австрии [19], флоксацillin – у 45-летнего мужчины в Сингапуре [20]. В обзоре немецких ученых [21] упоминаются также ампициллин-сульбактам и пивампициллин.

Другие представители бета-лактамов антибиотиков, в частности цефалоспорины, реже были причиной развития SDRIFE. Нами найдено описание SDRIFE у 64-летнего мужчины в Германии на фоне применения цефуроксима [22], в обзоре [21] указаны и другие цефалоспорины – цефиксим, цефтриаксон, цефалексин. Карбапенемы представлены одним описанием о развитии SDRIFE, индуцированной меропенемом, у женщины 36 лет в Испании [23].

Три случая развития SDRIFE описаны при использовании доксициклина во Франции [24], Англии (у женщины 51 года) [25] и Индии (у мужчины 38 лет) [26].

Кларитромицин был триггером SDRIFE у женщины 71 года в Румынии [27] и мужчины 43 лет в Португалии [28], отметились и другие макролиды: эритромицин у мальчика 1,5 года в Бельгии [29], пристиномицин во Франции [30], рокситромицин [21].

Среди других антибактериальных препаратов упоминались фторхинолоны: левофлоксацин (у женщины 50 лет из Тайваня) [31] и ципрофлоксацин (в Италии) [32], клиндамицин (у женщины 63 лет в Испании) [4],

ванкомицин (у женщины 48 лет в Индии) [33], сульфаметаксазол/триметоприм (в Хорватии) [34], даптомицин [21].

Производные нитроимидазола были причиной развития SDRIFE в четырех случаях: секнидазол (во Франции) [30], метронидазол при приеме внутрь (у женщины 16 лет в Турции) [35], интравагинально (Япония) [36] и ректально (Китай) [37].

Противогрибковые препараты в качестве возможного триггера описаны в одном случае в Турции (кетокеназол у мужчины 27 лет) [38] и в Индии – флуконазол [39] и итраконазол (у женщины 43 лет) [40]. Дерматологи из Бхубанешвара (Индия) представили описание 12 случаев SDRIFE, связанной с итраконазолом [41], еще 1 случай описан дерматологами из Гувахати (Индия) [42]. В обзорах упомянуты также нистатин и тербинафин [21].

Анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Парацетамол описан в качестве вероятной причины SDRIFE в Японии [43], Италии [44], Хорватии (у мужчины 33 лет) [45], Турции (у женщины 60 лет при приеме комбинированного препарата парацетамол 500 мг / кодеин 30 мг) [46], а опиоидный анальгетик ремифентанил в Португалии [47]. Из группы НПВП «отметились» нефопам (во Франции) [30], мефенамовая кислота (в Австрии у женщины 37 лет) [48], цефекоксиб в Южной Корее [49] и в Сингапуре (у женщины 61 года) [50], эторикоксиб в Испании [51]. В обзоре приведены и другие НПВП – ибупрофен, напроксен, пиритрамид, сальсалат, бупфесмак [21].

Препараты, применяемые в неврологии и психиатрии. В качестве препарата-кулприта SDRIFE рассматривались лопразол (Япония) [52], клозапин (1 случай в Индии) [53] и 2 случая в Британии (у мужчин 42 и 56 лет) [54], гидроксизин (в Тунисе у мужчины 60 лет) [55], ривастигмин (во Франции) [56], рисперидон в Турции (у мальчика 8 лет) [57].

Глюкокортикостероиды (ГКС) и антигистаминные препараты. В качестве причины SDRIFE рассматриваются ГКС: мометазон фураат, преднизолон, метилпреднизолон у женщины 50 лет (Германия) [58], бетаметазон у мужчины 58 лет (Франция) [59], дефлазакорт у мужчины 27 лет (Испания) [60] и антигистаминный препарат левоцетиризин у мужчины 30 лет (Индия) [61]. В обзорах упоминаются дексаметазон [21, 58] и гидрокортизон [21].

Биологические препараты, иммунодепрессанты и противоопухолевые препараты. Развитие SDRIFE отмечено при приеме голимумаба (Тайвань) [62], инфликсимаба у мужчины 50 лет (Турция) [63] и женщины 70 лет (Австралия) [64], эренумаба (женщина 48 лет, Германия) [65]. В качестве препарата-кулприта SDRIFE в литературе имеются указания на применение тамоксифена (женщина 44 лет, Иран) [66], 5-фторурацила (мужчина 56 лет, США) [67], ингибитора рецептора эпидермального фактора роста – EGFR (2 случая описаны в США) [68] и гефитиниба

(женщина 72 лет, Канада) [69], энфортумаб ведотина (мужчина 64 лет, США) [70], бортезимиба (мужчина, Франция) [71], такролимуса (Бразилия) [72] и эверолимуса (США) [73]. В обзорах указаны применяемые в онкологии митомицин С, гидроксимочевина [58], брентуксимаб ведотин, цетуксимаб [21]. Швейцарские дерматологи [2] предлагают для описания кожных высыпаний, вызванных химиотерапией, термин «токсическая эритема химиотерапии». Эта группа токсических реакций характеризуется областями болезненной эритемы, часто сопровождающейся отеком, обычно затрагивающим руки и ноги, интертригинозные зоны (например, подмышечную впадину, пах) и реже локти, колени и уши [2].

Кардиологические и гастроэнтерологические препараты. В качестве триггера SDRIFE португальские дерматологи рассматривают комбинированный препарат телмисартан + гидрохлоротиазид (женщина 48 лет) [74], их болгарские коллеги – другой комбинированный препарат валсартан + гидрохлоротиазид (мужчина 57 лет) [75].

Препаратом-кулпритом SDRIFE может быть омепразол (Нидерланды, женщина 67 лет) [76], пантопразол (Индия) [77]. Итальянские дерматологи опубликовали 3 случая развития SDRIFE после применения ингибиторов протонной помпы [78], прием ранитидина был причиной развития SDRIFE в Индии (мальчик 8 лет) [79], комбинация ранитин + мозаприд под подозрением дерматологов Южной Кореи [80] у женщины 50 лет.

Противовирусные препараты. Развитие SDRIFE описано после применения валацикловира (у женщины 56 лет, Япония) [81], антиретровирусных постконтактных профилактических препаратов (тенофовир и эмтрицитабин) в Ирландии (мужчина 26 лет) [82], ремдесивира (мужчина 67 лет, Германия) [83] и фавипиравира (Турция, женщина 60 лет) [84].

Из других препаратов кулпритом SDRIFE являлись: золендроновая кислота – описано 2 случая в США у женщины 60 лет в Нью-Йорке [85] и женщины в Калифорнии [86], варениклин (мужчина 50 лет, Тайвань) [87], рентгеноконтрастные препараты – 1 случай в США [88] и 2 случая в Швейцарии (иомепрол, иопромид) [89], тиамин дисульфид (бистиамин) в Японии [90], этоноргестрел в Бельгии [91], противогеморроидальная мазь с аметокаином в Португалии [92]. В обзоре аллопуринол, амброксол, теразозин, псевдоэфедрин [21], 5-аминосалициловая кислота, аминофиллин, гепарин [58].

Не остались в стороне фитопрепараты. Описаны случаи SDRIFE после приема китайских травяных шариков (плющ) в Южной Корее (мужчина 67 лет) [80], капсул Xi-Huang (китайские травы) в Китае (мужчина 50 лет) [93], бусенника (Coix lacryma-jobi) в Южной Корее (женщина 53 лет) [94], берберина в США [95], мускусной антигеморроидальной мази в Тайване [96].

Таким образом, в приведенных источниках содержится описание 120 случаев синдрома бабуина, или SDRIFE (симметричной интертригинальной и изгиб-

Рис. 1. При поступлении пациента. Адаптировано из [75].
Fig. 1. On admission. Adapted by Tchernev G. et al. (2021) [75].



ной экзантемы, связанной с лекарственными средствами).

Эпидемиология SDRIFE. Среди пациентов отмечено некоторое преобладание мужчин (56,1%). В педиатрической практике отмечено 5 случаев SDRIFE среди мальчиков (1,5 года, 5 лет, 8 лет, 8 лет, 12 лет) и 1 случай развития SDRIFE у девушки 16 лет. Соответственно во взрослом возрасте различия по полу были еще менее выражены (52,9% мужчины). Женщины были ненамного старше мужчин (средний возраст 52,8% против 48,3% у мужчин).

Отмечено увеличение частоты СБ/SDRIFE с возрастом: 8% – до 30 лет, 12% – в возрасте 30–40 лет, 20% – 40–50 лет, 26% – 50–60 лет, 34% – у пациентов старше 60 лет.

Географически более половины (52,4%) случаев зарегистрированы в Европе, 16,2% – в Азии (преимущественно Восточной), 20% – в Индии, 9,5% – в США и Канаде, лишь по 1 случаю описано в Латинской Америке, Австралии и Африке (Тунис). Европейские случаи распределились неравномерно: почти половина случаев зарегистрированы в Южной Европе (49,1%), несколько меньше в Западной Европе (36,4%), в Северной Европе (10,9%) и очень редко в Восточной Европе (3,6%). Датские дерматологи первые описали СБ [1], но затем в

Рис. 2. Через 4 нед после отмены валсартана/гидрохлоротиазида и применения местных и системных стероидов и антибиотиков. Адаптировано из [75].

Fig. 2. Four weeks after discontinuation of valsartan/hydrochlorothiazide and the use of topical and systemic steroids and antibiotics. Adapted by Tchernev G. et al. (2021) [75].



течение почти 40 лет публикаций о СБ/SDRIFE из скандинавских стран не найдено, все остальные публикации из региона Северной Европы относятся к Великобритании и Ирландии.

Этиология SDRIFE. Обращает на себя внимание многообразие лекарственных препаратов, которые могут быть причиной развития СБ/SDRIFE. Почти половина – 59 (49,2%) случаев из 120 представленных в обзоре, связаны с антибиотиками, 24 (20%) случая с антибиотиками группы пенициллина.

Временной промежуток до появления высыпаний на коже в большинстве случаев составлял от нескольких часов до нескольких дней. Однако в редких случаях пациенты принимали препарат-кулприт длительно: 8 лет приема тамоксифена [66] и 6 лет приема комбинации валсартан + гидрохлоротиазид [75].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и SDRIFE. Для клинической картины COVID-19 характерно многообразие дерматозов и кожных сыпей. Среди них имеются описания SDRIFE, однако четко не выявлено, связано ли развитие SDRIFE непосредственно с инфекцией COVID-19 или с препаратами, используемыми для лечения инфекции [97].

Нами найдены 7 клинических случаев развития SDRIFE при подтвержденной инфекции COVID-19:

2 случая в Испании – у женщины 29 лет [98] и женщины 73 лет [99], 2 случая в Бразилии – у женщины 53 лет [100] и женщины 71 года [101], в Турции (у женщины 60 лет) [84], во Франции (у женщины 64 лет) [97], и в Германии (у мужчины 67 лет) [83]. В двух случаях авторами высказано предположение препарата-кулприта – под подозрение попали ремдесивир [83] и фаВИПИРАВИР [84]. В остальных случаях большое количество назначенных препаратов не позволило авторам определиться с препаратом-кулпритом.

В литературе описано развитие SDRIFE после вакцинации от COVID-19 [102]. Нами найдено описание 11 случаев. Два случая зарегистрированы в Турции после введения вакцины Pfizer-BioNTech – через день после введения 1-й дозы у мужчины 25 лет и через 2 дня после введения 2-й дозы у женщины 51 года [84]. После вакцинации 3-й дозой вакциной Pfizer через 2 дня развитие SDRIFE отмечено у 59-летнего мужчины в Израиле [103], в Тунисе через 5 дней после второй инъекции вакцины Pfizer-BioNTech Comirnaty – у женщины 52 лет [104]. В США описаны 2 случая развития SDRIFE после вакцинации второй дозой Pfizer-BioNTech [105] у мужчины 23 лет и женщины 38 лет.

В Южной Корее у 53-летнего мужчины развитие SDRIFE [106] зарегистрировано через 10 дней после введения второй дозы ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca - Oxford). В Шотландии SDRIFE развился на следующий день после первой дозы ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca-Oxford) у 61 летнего мужчины [107], в Италии – через 5 дней после введения второй дозы Vaxzevria (ChAdOx1 nCoV-19; Oxford-AstraZeneca) у женщины 67 лет [108].

В двух случаях причиной развития SDRIFE авторы рассматривают вакцину CoronaVac биотехнологической корпорации SinoVac: через 4 дня после 1-й дозы у мужчины 87 лет в Турции [109], в Тунисе через 3 дня после 2-й инъекции у 57-летней женщины [104].

Побудительным мотивом написания данного обзора явилось знакомство с описанием клинического случая болгарскими дерматологами о развитии СБ/SDRIFE у пациента, получавшего терапию комбинацией валсар-

тан + гидрохлоротиазид [75], в рамках поиска информации о побочных эффектах диуретиков, применяемых для лечения артериальной гипертензии. По данным двух фармакоэпидемиологических исследований, выполненных с использованием данных Датского национального регистра рака [110, 111], была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМПК) – базально-клеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи. В последующем эти данные нашли подтверждения и в работах, опубликованных позже в разных странах [112–120]. Поэтому описание необычной кожной реакции вызвало интерес. Авторами приведены фото пациента, демонстрирующие необычность проявлений кожных высыпаний [75]. Приведем только адаптированный фрагмент из публикации. На рис. 1 – картина при поступлении пациента, на рис. 2 – через 4 нед после отмены валсартана/гидрохлоротиазида и применения местных и системных стероидов и антибиотиков.

Заключение

Диагностика SDRIFE зависит от распознавания клинической морфологии, распространения локализации высыпаний, отсутствия системных проявлений, а также ее временной связи с применением препарата-кулприта.

Ведущее место в диагностике и лечении SDRIFE принадлежит дерматологу. Важно отметить, что после отмены препарата-кулприта и назначения местных и системных глюкокортикоидов отмечается исчезновение кожных высыпаний в течение нескольких недель.

С учетом многообразия препаратов-кулпритов СБ/SDRIFE может столкнуться в своей практике врач любой специальности и знакомство с этим необычным проявлением лекарственной болезни представляется важным.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Andersen KE, Hjorth N, Menné T. The baboon syndrome: systemically-induced allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1984; 10 (2): 97–100. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1984.tb00343.x
- Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 2004; 51 (5–6): 297–310. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2004.00445.x
- Winnicki M, Shear NH. A systematic approach to systemic contact dermatitis and symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE): a closer look at these conditions and an approach to intertriginous eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12 (3): 171–80. DOI: 10.2165/11539080-000000000-00000
- Cabrera Hernandez V, Gonzalez Afonso M, Callero Viera A, Martin-Fernandez Martin L. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema due to clindamycin. *BMJ Case Rep* 2019; 12 (8): e230077. DOI: 10.1136/bcr-2019-230077
- de Risi-Pugliese T, Barailler H, Hamelin A et al. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema: A little-known drug allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (9): 3185–9.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.04.052
- Wolf R, Tüzün Y. Baboon syndrome and toxic erythema of chemotherapy: Fold (intertriginous) dermatoses. *Clin Dermatol* 2015; 33 (4): 462–5. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2015.04.008
- Harbaoui S, Litaïem N. Symmetrical Drug-related Intertriginous and Flexural Exanthema. 2022 Oct 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969572/>
- Tan SC, Tan JW. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema. *Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema. Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11 (4): 313–8. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283489d5f
- Muresan AM, Metz D, Böer-Auer A, Braun SA. Histopathological Spectrum and Immunophenotypic Characterization of Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema. *Am J Dermatopathol* 2021; 43 (2): 103–11. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001722
- Schuler AM, Smith EH, Chaudet KM et al. Symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema: Clinicopathologic study of 19 cases and review of literature. *J Cutan Pathol* 2021; 48 (12): 1471–9. DOI: 10.1111/cup.14090

11. Karadag AS, Ozlu E, Akdeniz N et al. Oral mucosal involvement and pe-
techial lesions: a SDRIFE case with unusual findings. *Cutan Ocul Toxicol* 2016; 35 (2): 157–9. DOI: 10.3109/15569527.2015.1067227
12. Özkaya E, Babuna G. A challenging case: Symmetrical drug related inter-
triginous and flexural exanthem, fixed drug eruption, or both? *Pediatr*
Dermatol 2011; 28 (6): 711–4. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2011.01656.x
13. Lima Miranda O, Martins J, Almeida A et al. Symmetrical Drug-related
Intertriginous and Flexural Exanthema (Baboon Syndrome). *Eur J*
Case Rep Intern Med 2021; 8 (12): 003029. DOI: 10.12890/
2021_003029
14. Cancela-Díez B, López-Delgado D, Aneiros-Fernandez J, Ruiz-
Villaverde R. A Case of Intertriginous and Flexural Exanthema caused
by Amoxicillin. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2019; 19 (4): e369–e371.
DOI: 10.18295/squmj.2019.19.04.014
15. Alpagat G, Baccioglu A, Dumanoglu B et al. Amoxicillin/Clavulanic
Acid-Induced Symmetric Drug-Related Intertriginous and Flexural Ex-
anthema. *Cureus* 2023; 15 (1): e33849. DOI: 10.7759/cureus.33849
16. Dogru M, Ozmen S, Ginis T et al. Symmetrical drug-related intertrigi-
nous and flexural exanthema (baboon syndrome) induced by amoxi-
cillin-clavulanate. *Pediatr Dermatol* 2012; 29 (6): 770–1. DOI:
10.1111/j.1525-1470.2011.01577.x
17. Cox JAG. Symmetric, itching exanthema of the skin folds after peni-
cillin use. *Ned Tijdschr Geneesk* 2023 Jan 4; 167: D7005. URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633087/>
18. Blackmur JP, Lammy S, Baring DE. Baboon syndrome: an unusual
complication arising from antibiotic treatment of tonsillitis and review
of the literature. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013201977. DOI:
10.1136/bcr-2013-201977
19. Handisurya A, Stingl G, Wöhrl S. SDRIFE (baboon syndrome) induced
by penicillin. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34 (3): 355–7. DOI:
10.1111/j.1365-2230.2008.02911.x
20. Chong WS, Lim HL. Symmetrical drug-related intertriginous and flex-
ural exanthema (baboon syndrome) with fever induced by oral
cloxacillin: does fever confound the diagnosis? *J Dermatol* 2010; 37 (9):
830–2. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00890.x
21. Heck J, Stichtenoth DO, Mettin R et al. Remdesivir-induced symmetri-
cal drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)? A
case report with review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77
(1): 141–4. DOI: 10.1007/s00228-020-02955-4
22. Magnolo N, Metzke D, Ständer S. Pustulobullous variant of SDRIFE
(symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema). *J*
Dtsch Dermatol Ges 2017; 15 (6): 657–9. DOI: 10.1111/ddg.13031
23. Blanco Garcia-Granero D, Barranco R, García-Moguel I et al. First Case
of Symmetric Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema In-
duced by Meropenem. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; 31 (6):
516–7. DOI: 10.18176/jiaci.0685
24. Favrelière S, Hosteing S, Jazeron JF et al. A case of fixed drug eruption
induced by doxycycline, mimicking a symmetrical drug-related inter-
triginous and flexural exanthema (SDRIFE). *Therapie* 2020; 75 (5):
511–3. DOI: 10.1016/j.therap.2019.10.002
25. Li DG, Thomas C, Weintraub GS, Mostaghimi A. Symmetrical Drug-re-
lated Intertriginous and Flexural Exanthema Induced by Doxycycline.
Cureus 2017; 9 (11): e1836. DOI: 10.7759/cureus.1836
26. Sahu K, Sirka CS, Pradhan S, Rout AN. Co-occurrence of Symmetrical
Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE) and
Pigmented Fixed Drug Eruption (FDE) in a Single Patient Due to Doxy-
cycline: A Case Report. *Indian Dermatol Online J* 2020; 11 (1): 62–4.
DOI: 10.4103/idoj.IDOJ_104_19
27. Bumbacea RS, Ali S, Ogneva DO et al. Drug Provocation Testing in the
Diagnosis of Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural
Exanthema (SDRIFE) Induced by Clarithromycin. *Maedica (Bucur)*
2021; 16 (2): 297–301. DOI: 10.26574/maedica.2020.16.2.297
28. Moreira C, Cruz MJ, Cunha AP, Azevedo F. Symmetrical drug-related in-
tertriginous and flexural exanthema induced by clarithromycin. *An Bras*
Dermatol 2017; 92 (4): 587–8. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20176125
29. Goossens C, Sass U, Song M. Baboon syndrome. *Dermatology* 1997; 194
(4): 421–2. DOI: 10.1159/000246167
30. Nespoulous L, Matei I, Charissoux A et al. Symmetrical drug-related in-
tertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) associated with pristi-
namycin, secnidazole, and nefopam, with a review of the literature.
Contact Dermatitis 2018; 79 (6): 378–80. DOI: 10.1111/cod.13084
31. Tsai YW, Chung WH, Wang CW, Cheng CY. Levofloxacin-induced sym-
metric drug-related intertriginous and flexural exanthema. *Contact*
Dermatitis 2022; 86 (1): 64–6. DOI: 10.1111/cod.13979
32. Megna M, Camela E, Ocampo Garza SS et al. Ciprofloxacin-induced
symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema
(SDRIFE) in a psoriasis patient. *Contact Dermatitis* 2021; 85 (4): 467–
9. DOI: 10.1111/cod.13882
33. Kothari R, Mannu A, Vashisht D et al. Vancomycin Associated Purpuric
Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema: A
Rare Association and an Uncommon Presentation. *J Clin Pharmacol*
2022; 62 (10): 1325–7. DOI: 10.1002/jcph.2069
34. Culav I, Ljubojevic S, Buzina DS. Baboon syndrome/SDRIFE due to
sulfamethoxazole-trimethoprim. *Int J Dermatol* 2013; 52 (9): 1159–60.
DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05107.x
35. Şikar Aktürk A, Bayramgürler D, Salman S et al. Symmetrical drug-re-
lated intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by oral
metronidazole. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33 (4): 337–8. DOI:
10.3109/15569527.2013.823981
36. Kumagai J, Nakamura A, Ogawa S, Washio K. Intravaginal metronida-
zole ovule-related allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2021;
85 (1): 85–6. DOI: 10.1111/cod.13782
37. Zhang H, Xie Z. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural
exanthema induced by metronidazole suppository. *Contact Dermatitis*
2021; 84 (6): 486–8. DOI: 10.1111/cod.13780
38. Gulec AI, Uslu E, Başkan E et al. Baboon syndrome induced by keto-
conazole. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33 (4): 339–41. DOI:
10.3109/15569527.2013.870187
39. Kumar S, Bhale G, Brar BK. Symmetrical drug related intertriginous
and flexural exanthema (SDRIFE) induced by fluconazole: An uncom-
mon side effect of a commonly used drug. *Dermatol Ther* 2019; 32 (6):
e13130. DOI: 10.1111/dth.13130
40. Mohapatra M, Panda M, Kar BR, Raj C. Symmetric Drug-related Inter-
triginous and Flexural Exanthema due to Itraconazole: An Uncommon
Side Effect of a Commonly Used Drug. *Indian Dermatol Online J* 2017;
8 (6): 501–3. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ_179_17
41. Hassanandani T, Panda M, Agarwal A, Das A. Rising trends of symmetri-
cal drug related intertriginous and flexural exanthem due to Itracona-
zole in patients with superficial dermatophytosis: A case series of 12 pa-
tients from eastern part of India. *Dermatol Ther* 2020; 33 (6): e13911.
DOI: 10.1111/dth.13911
42. Kalita BJ, Das S, Dutta B. Itraconazole-induced symmetrical drug-re-
lated intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE): a rare occur-
rence. *Int J Dermatol* 2020; 59 (11): e419–e421. DOI: 10.1111/ijd.15049
43. Obara K, Maejima H, Katayama C et al. A case of symmetrical drug-re-
lated intertriginous and flexural exanthema induced by aceta-
minophen. *J Dermatol* 2014; 41 (12): 1132–3. DOI: 10.1111/1346-8138.
12666
44. Megna M, Cinelli E, Napolitano M et al. Paracetamol-induced symmet-
rical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) in a
psoriasis patient receiving apremilast therapy. *Contact Dermatitis*
2019; 81 (6): 451–4. DOI: 10.1111/cod.13358
45. Lugović-Mihčić L, Duvančić T, Vučić M et al. SDRIFE (baboon syn-
drome) due to paracetamol: case report. *Acta Dermatovenerol Croat*
2013; 21 (2): 113–7. URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24001419/>
46. Erfan G, Yanik ME, Kaya S et al. Symmetrical drug-related intertrigi-
nous and flexural exanthema due to codeine. *Indian J Dermatol*
Venerol Leprol 2015; 81 (4): 405–6. DOI: 10.4103/0378-6323.158665
47. Martins JF, Alen Coutinho I, Castro M et al. Remifentanyl-Induced
Symmetric Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema: A Di-
agnostic Challenge in an Intensive Care Patient. *J Investig Allergol Clin*
Immunol 2022; 32 (5): 399–401. DOI: 10.18176/jiaci.0764
48. Weiss D, Kinaciyani T. Symmetrical drug-related intertriginous and
flexural exanthema (SDRIFE) induced by mefenamic acid. *JAAD Case*
Rep 2018; 5 (1): 89–90. DOI: 10.1016/j.jder.2018.10.015
49. Kim BJ, Kim HS, Lee JY et al. Symmetrical drug-related intertriginous
and flexural exanthema caused by celecoxib. *Int J Dermatol* 2014; 53
(1): e1–3. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05243.x
50. Ding R, Cheo FF, Lee HY. Celecoxib and Bullous Symmetrical Drug-Re-
lated Intertriginous and Flexural Exanthem (SDRIFE). *J Allergy Clin*
Immunol Pract 2023; 11 (2): 629–31. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.028
51. Caralli ME, Seoane Rodríguez M, Rojas Pérez-Ezquerro P et al. Sym-
metrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema
(SDRIFE) Caused by Etoricoxib. *J Investig Allergol Clin Immunol*
2016; 26 (2): 128–9. DOI: 10.18176/jiaci.0029
52. Watanabe T, Yamada N, Yoshida Y, Yamamoto O. A case of symmetri-
cal drug-related intertriginous and flexural exanthema induced by

- loflazepate ethyl. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (3): 357–8. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03405.x
53. Suvarna P, Kayarkatte MN, Shenoi SD, Jaiprakash P. A rare case of clozapine-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema with vasculitis-like lesions. *Contact Dermatitis* 2020; 82 (5): 318–20. DOI: 10.1111/cod.13468
 54. Rao A, Francis N, Morar N. Clozapine-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema: first reported cases. *Br J Dermatol* 2012; 166 (5): 1142–3. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10758.x
 55. Akkari H, Belhadjali H, Youssef M et al. Baboon syndrome induced by hydroxyzine. *Indian J Dermatol* 2013; 58 (3): 244. DOI: 10.4103/0019-5154.110871
 56. Allain-Veyrac G, Lebreton A, Collonnier C, Jolliet P. First case of symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) due to rivastigmine? *Am J Clin Dermatol* 2011; 12 (3): 210–3. DOI: 10.2165/11318350-000000000-00000
 57. Akay BN, Sanli H. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema due to oral risperidone. *Pediatr Dermatol* 2009; 26 (2): 214–6. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2009.00882.x
 58. Treudler R, Simon JC. Symmetric, drug-related, intertriginous, and flexural exanthema in a patient with polyvalent intolerance to corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (4): 965–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.07.023
 59. Armingaud P, Martin L, Wierzbička E, Esteve E. Baboon syndrome due to a polysensitization with corticosteroids. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132 (8–9 Pt. 1): 675–7. DOI: 10.1016/s0151-9638(05)79415-1
 60. Garcia-Bravo B, Repiso JB, Camacho F. Systemic contact dermatitis due to deflazacort. *Contact Dermatitis* 2000; 43 (6): 359–60. DOI: 10.1034/j.1600-0536.2000.043006359.x
 61. Virath R, Gupta LK, Balai M. A probable association of symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema with levocetirizine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2020; 86 (6): 696–9. DOI: 10.4103/ijdv.IJDVL_416_19
 62. Yang SY, Lan CC, Hu SC. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by golimumab. *Int J Dermatol* 2017; 56 (5): 571–2. DOI: 10.1111/ijd.13565
 63. Bulur I, Keseroglu HO, Saracoglu ZN, Gönül M. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (Baboon syndrome) associated with infliximab. *J Dermatol Case Rep* 2015; 9 (1): 12–4. DOI: 10.3315/jdcr.2015.1190
 64. Keshavamurthy C, Fibeger E, Virata A, Bansal P. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (Baboon syndrome) associated with Infliximab: a case-based review. *ARP Rheumatol* 2022; 1 (4): 322–7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36617314/>
 65. Göbel CH, Heinze A, Karstedt S et al. First Report of Symmetrical Drug-related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE or Baboon Syndrome) After Erenumab Application for Migraine Prevention. *Pain Ther* 2022; 11 (4): 1483–91. DOI: 10.1007/s40122-022-00417-6
 66. Mofarrah R, Mofarrah R, Kränke B et al. First report of tamoxifen-induced baboon syndrome. *J Cosmet Dermatol* 2021; 20 (8): 2574–78. DOI: 10.1111/jocd.13863
 67. Powers R, Gordon R, Roberts K, Kovach R. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema secondary to topical 5-fluorouracil. *Cutis* 2012; 89 (5): 225–8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768435/#affiliation-1>
 68. Lewis W, Forrestel A, Baumrin E. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Induced Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema: Should You Discontinue the Offending Agent? *Cutis* 2023; 111 (1): 18–21. DOI: 10.12788/cutis.0681
 69. Coppis B, Lacroix JP, Sasseville D. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema secondary to epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *JAAD Case Rep* 2020; 6 (3): 172–5. DOI: 10.1016/j.jdcr.2017.03.003
 70. Keerty D, Graham L, Haynes E, Hembree TN. Flexural Exanthema From Enfortumab Vedotin. *Cureus* 2020; 12 (5): e8102. DOI: 10.7759/cureus.8102
 71. Malissen N, Bourrain J-L, Chiriac A et al. Symmetrical Intertriginous and Flexural Exanthema due to Bortezomib (a Proteasome Inhibitor) Given for Myeloma. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 995–6. DOI: 10.2340/00015555-241
 72. Scherrer M, Araujo MG, Farah K. Tacrolimus-induced symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE). *Contact Dermatitis* 2018; 78 (6): 414–6. DOI: 10.1111/cod.12954
 73. Kurtzman DJ, Oulton J, Erickson C, Curiel-Lewandrowski C. Everolimus-Induced Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE). *Dermatitis* 2016; 27 (2): 76–7. DOI: 10.1097/DER.0000000000000164
 74. Ferreira O, Mota A, Morais P et al. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by telmisartan-hydrochlorothiazide. *Cutan Ocul Toxicol* 2010; 29 (4): 293–5. DOI: 10.3109/15569527.2010.491103
 75. Tchernev G, Oliveira N, Kandathil LJ. Baboon syndrome (SDRIFE) after valsartan/hydrochlorothiazide intake for several years. *Dermatol Reports* 2021; 14 (2): 9412. DOI: 10.4081/dr.2022.9412
 76. Kardaun SH, Tupker RA. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (Baboon syndrome) induced by omeprazole. *Int J Dermatol* 2012; 51 (9): 1134–7. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04689.x
 77. Kothari R, Pal R, Bhatnagar A et al. A rare case of symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema due to pantoprazole. *Int J Dermatol* 2022; 61 (9): e330–e331. DOI: 10.1111/ijd.16155
 78. Spigariolo CB, Barei F, Maronese CA, Barberi F, Cattaneo A, Violetti SA. Three cases of symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by proton-pump inhibitors. *Australas J Dermatol* 2022; 63 (4): 509–12. DOI: 10.1111/ajd.13905
 79. Binitha MP, Sasidharanpillai S, John R, Sherjeena PV. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema due to ranitidine. *Indian J Pharmacol* 2014; 46 (5): 551–2. DOI: 10.4103/0253-7613.140595
 80. Seok J, Kim JM, Park KY, Seo SJ. Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema: Two Cases and Brief Literature Review. *Ann Dermatol* 2018; 30 (5): 606–9. DOI: 10.5021/ad.2018.30.5.606
 81. Daito J, Hanada K, Katoh N et al. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema caused by valacyclovir. *Dermatology* 2009; 218 (1): 60–2. DOI: 10.1159/000167829
 82. Roche D, Murray G, Hackett C, Tobin AM. A flexural exanthema following postexposure prophylaxis. *Clin Exp Dermatol* 2022; 47 (6): 1204–6. DOI: 10.1111/ced.15131
 83. Heck J, Stichtenoth DO, Mettin R et al. Remdesivir-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)? A case report with review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77 (1): 141–4. DOI: 10.1007/s00228-020-02955-4
 84. Çakıcı ÖA, Güder S, Salman A, Ergun T. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema-like eruption: An addition to the spectrum of coronavirus disease 2019-related cutaneous findings. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2022; 88 (6): 814–6. DOI: 10.25259/IJDVL_165_2022
 85. Kandala H, Gonzalez-Mosquera LF, Barua P, Podrumar A. Zoledronic acid-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE). *BMJ Case Rep* 2021; 14 (9): e245326. DOI: 10.1136/bcr-2021-245326
 86. Cohen PR. Zoledronic acid-associated symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE): report of baboon syndrome in a woman with recurrent metastatic breast cancer after receiving zoledronic acid. *Dermatol Online J* 2015; 21 (8): 13030/qt5kkog864. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26437156/>
 87. Cheng CY, Wang CW, Wang FY, Chung WH. Varenicline-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2019; 85 (2): 209–11. DOI: 10.4103/ijdv.IJDVL_768_17
 88. Thierman S, Chinthraja RS. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema after coronary artery angiography. *J Hosp Med* 2009; 4 (3): 203. DOI: 10.1002/jhm.420
 89. Arnold AW, Hausermann P, Bach S, Bircher AJ. Recurrent flexural exanthema (SDRIFE or baboon syndrome) after administration of two different iodinated radio contrast media. *Dermatology* 2007; 214 (1): 89–93. DOI: 10.1159/000096920
 90. Hattori Y, Matsuyama K, Shu E et al. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema possibly due to thiamine disulfide. *J Dermatol* 2017; 44 (6): e115–e116. DOI: 10.1111/1346-8138.13776
 91. Peeters D, Baeck M, Dewulf V et al. A case of SDRIFE induced by Nuvaring®. *Contact Dermatitis* 2012; 66 (2): 110–1. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2011.01990.x
 92. Matos-Pires E, Pina-Trinção D, Brás S, Lobo L. Baboon syndrome caused by anti-haemorrhoidal ointment. *Contact Dermatitis* 2018; 78 (2): 170–1. DOI: 10.1111/cod.12880
 93. Liu J, Li LF. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema/baboon syndrome induced by traditional Chinese medicine. *J*

- Cosmet Dermatol 2022; 21 (5): 2200–4. DOI: 10.1111/jocd.14343
94. Choi MJ, Oh SH, Cho SB. Coix lacryma-jobi associated symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema. *Int J Dermatol* 2014; 53 (4): e301–3. DOI: 10.1111/ijd.12258
 95. Labadie JG, Florek AG, Croitoru A et al. First case of symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) due to Berberine, an over-the-counter herbal glycemic control agent. *Int J Dermatol* 2018; 57 (9): e68–e70. DOI: 10.1111/ijd.14059
 96. Chen B, Jiang X, Chen W et al. A rare case of musk antihemorrhoids ointment-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema. *Contact Dermatitis* 2020; 83 (5): 409–11. DOI: 10.1111/cod.1357
 97. Mahé A, Birckel E, Krieger S et al. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (6): e246–e247. DOI: 10.1111/jdv.16471
 98. Escolà H, March-Rodríguez A, Pujol RM. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema-like rash related to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2023; 89 (1): 119–21. DOI: 10.25259/IJDVL_355_2022
 99. Chicharro P, Rodríguez-Jiménez P, Muñoz-Aceituno E et al. SDRIFE-like rash associated with COVID-19, clinicopathological correlation. *Australas J Dermatol* 2021; 62: 88–9. DOI: 10.1111/ajd.13444
 100. Bonamigo RR, Bottega GB, Staub FL et al. Bullous SDRIFE and Covid-19. *Int J Dermatol* 2022; 6: 372–4. DOI: 10.1111/ijd.16012
 101. Bevilacqua M, Ribolli GB, Luzzatto L et al. SDRIFE-like rash in COVID-19 patient: drug reaction or another cutaneous manifestation of SARS-CoV-2? *Int J Dermatol* 2021; 60: 884–5. DOI: 10.1111/ijd.15537
 102. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, Girolomoni G. Cutaneous Adverse Reactions Associated with SARS-CoV-2 Vaccines. *J Clin Med* 2021; 10 (22): 5344. DOI: 10.3390/jcm10225344
 103. Manaa A, Ziv M, Krausz J, Dodiuk-Gad RP. A case of symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema-like eruption associated with Pfizer COVID-19 vaccination. *Dermatol Ther* 2022; 35 (7): e15546. DOI: 10.1111/dth.15546
 104. Lahouel I, Ben Salah N, Ben Fadhel N et al. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema-like eruption after COVID-19 vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36 (8): e597–e599. DOI: 10.1111/jdv.18108
 105. Hai J, Shawa H, Kim-Lim P et al. Systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema induced by the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: A report of 2 cases. *JAAD Case Rep* 2021; 18: 57–60. DOI: 10.1016/j.jder.2021.10.016
 106. Hong JK, Shin SH, Yoo KH et al. Symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema-like eruption related to coronavirus disease 2019 vaccine. *Contact Dermatitis* 2022; 87 (1): 91–3. DOI: 10.1111/cod.14092
 107. Lim PN, Wylie G. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema like eruption associated with COVID-19 vaccination. *Clin Exp Dermatol* 2022; 47 (1): 175–6. DOI: 10.1111/ced.14898
 108. Di Bona D, Miniello A, Nettis E. Systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema-like eruption after Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine. *Clin Mol Allergy* 2022; 20 (1): 13. DOI: 10.1186/s12948-022-00179-8
 109. Orenay OM, Balta I, Yigit D, Eksioglu M. Systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema like eruption after CoronaVac vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35 (10): e634–e635. DOI: 10.1111/jdv.17454
 110. Pottegård A, Hallas J, Olesen M et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282 (4): 322–31. DOI: 10.1111/joim.12629
 111. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78 (4): 673–81.e9. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.11.042
 112. Garrido PM, Borges-Costa J. Hydrochlorothiazide treatment and risk of non-melanoma skin cancer: Review of the literature. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2020; 39 (3): 163–70. DOI: 10.1016/j.repc.2019.07.008
 113. Lecaros-Astorga DA, Molina-Guarneros JA, Rodríguez-Jiménez P et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer in Spain: A case/non-case study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2021; 59 (4): 280–8. DOI: 10.5414/CP203769
 114. Becquart O, Guillot B, Bourrain J-L et al. Hydrochlorothiazide use and risk of skin cancers: A systematic review. *Rev Med Interne* 2019; 40 (9): 617–22. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.04.008
 114. Letellier T, Le Borgne F, Kerleau C et al; Divat Consortium. Association between Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Keratinocyte Cancers in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15 (12): 1804–13. DOI: 10.2215/CJN.02560220
 115. Carney K, Cousins M. Does hydrochlorothiazide increase the incidence of skin, lip and oral cancer in a UK population? *Evid Based Dent* 2022; 23 (1): 38–9. DOI: 10.1038/s41432-022-0255-x
 116. Eworuke E, Haug N, Bradley M et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer in Association With Use of Hydrochlorothiazide-Containing Products in the United States. *JNCI Cancer Spectr* 2021; 5 (2): pkab009. DOI: 10.1093/jncics/pkab009
 116. Rouette J, Yin H, Pottegård A et al. Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. *Drug Saf* 2021; 44 (2): 245–54. DOI: 10.1007/s40264-020-01015-1
 117. de Macedo Andrade AC, Felix FA, França GM et al. Hydrochlorothiazide use is associated with the risk of cutaneous and lip squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2022; 78 (6): 919–30. DOI: 10.1007/s00228-022-03299-x
 118. Shao SC, Lai CC, Chen YH et al. Associations of thiazide use with skin cancers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2022; 20 (1): 228. DOI: 10.1186/s12916-022-02419-9
 119. Habel LA, Achacoso N, Fireman B et al. Hydrochlorothiazide and risk of melanoma subtypes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021; 30 (10): 1396–401. DOI: 10.1002/pds.5266
 120. Adalsteinsson JA, Muzumdar S, Waldman R et al. Association between hydrochlorothiazide and the risk of in situ and invasive squamous cell skin carcinoma and basal cell carcinoma: A population-based case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84 (3): 669–75. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.08.025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Поступила в редакцию: 27.05.2023

Поступила после рецензирования: 08.06.2023

Принята к публикации: 15.06.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Received: 27.05.2023

Revised: 08.06.2023

Accepted: 15.06.2023



Обзор

Пациент с фибрилляцией предсердий на приеме у врача общей практики

О.А. Полякова^{✉1}, Е.В. Миронова², Г.П. Гришин², О.Д. Остроумова¹¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;²Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия[✉]docpolyakova.olga@gmail.com

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных видов аритмий и представляет собой существенное бремя для здравоохранения и экономики во всем мире. Наряду со старением населения наблюдается быстрый рост распространенности и заболеваемости ФП. Предполагается, что среди взрослых в возрасте старше 55 лет у каждого третьего в течение жизни будет диагностирована ФП. Однако в связи с тем, что часть пациентов не испытывают симптомы, ассоциированные с аритмией, к сожалению, слишком часто ФП остается невыявленной и нелеченной. Выявление бессимптомной и/или ранее неизвестной ФП является одной из ключевых задач амбулаторного звена, а учитывая, что профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений считается важной частью работы врачей общей практики, в данной статье будут рассматриваться патофизиологические механизмы ФП, факторы риска и диагностические критерии ФП, а также обсуждаться алгоритмы тактики ведения пациента с ФП, которые могут быть полезны для рутинной клинической деятельности врача общей практики.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, приверженность к терапии, апиксабан.**Для цитирования:** Полякова О.А., Миронова Е.В., Гришин Г.П., Остроумова О.Д. Пациент с фибрилляцией предсердий на приеме у врача общей практики. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 71–80. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00237

Review

A patient with atrial fibrillation at a general practitioner's appointment

Olga A. Polyakova^{✉1}, Elena V. Mironova², Gennady P. Grishin², Olga D. Ostroumova¹¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;²Central clinical hospital of the medicine of the Russian Railways, Russia[✉]docpolyakova.olga@gmail.com

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common types of arrhythmias and represents a significant health and economic burden worldwide. Along with the aging of the population, there has been a rapid increase in the prevalence and incidence of AF. Among adults over the age of 55, one in three is expected to be diagnosed with AF during their lifetime. However, due to the fact that some patients do not experience symptoms associated with arrhythmia, unfortunately, all too often AF remains undiagnosed and untreated. Detection of asymptomatic and/or previously unknown AF is one of the key tasks of outpatient care, and considering that prevention of cardiovascular disease and cardiovascular complications is considered an important part of the work of general practitioners, this article will review pathophysiological mechanisms of AF, risk factors and diagnostic criteria of AF, and discuss algorithms of management tactics for patients with AF, which may be useful for routine clinical activities of the general practitioner.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulants, adherence to therapy, apixaban.**For citation:** Polyakova O.A., Mironova E.V., Grishin G.P., Ostroumova O.D. A patient with atrial fibrillation at a general practitioner's appointment. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (5): 71–80 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00237

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных видов аритмий и представляет собой существенное бремя для здравоохранения и экономики во всем мире [1]. Наряду со старением населения наблюдается быстрый рост распространенности и заболеваемости ФП [2]. Предполагается, что среди взрослых в возрасте старше 55 лет у каждого третьего в течение жизни будет диагностирована ФП [3].

Некоторые пациенты с ФП испытывают признаки нарушения ритма и симптомы, такие как сердцебиение, одышка и головокружение. Вместе с тем 1/3 всех пациентов с ФП бессимптомна, что в значительной степени затрудняет диагностику данной тахикардии [4]. Паци-

енты с ФП, как симптомной, так и бессимптомной, имеют повышенный риск развития инсульта, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5]. При этом имеются убедительные доказательства того, что своевременная терапия пероральными антикоагулянтами может снизить риск инсульта у больных с ФП более чем на 60% [6]. Однако, к сожалению, слишком часто ФП остается невыявленной и нелеченной. Так, имеются сведения, что ранее неизвестная ФП обнаруживается почти у 1/4 пациентов, перенесших инсульт [7]. Кроме того, следует отметить, что у больных ФП существует высокий риск смертности в течение первого (20%) и пятого (50%) года уже после постановки диагноза ФП [8], в связи с этим крайне

важно своевременно выявлять группу больных высокого риска развития ФП и ассоциированных с ней ССО, в которой профилактические и лечебные вмешательства будут эффективны и принесут больше пользы.

Выявление бессимптомной («немой») и/или ранее неизвестной ФП является одной из ключевых задач амбулаторного звена, а учитывая, что профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ССО считается важной частью работы врачей общей практики, в данной статье будут рассматриваться патофизиологические механизмы ФП, факторы риска и диагностические критерии ФП, а также обсуждаться алгоритмы тактики ведения пациента с ФП, которые могут быть полезны для рутинной клинической деятельности врача общей практики.

Патофизиологические механизмы ФП

К ФП приводят различные патофизиологические механизмы, включающие гемодинамические, электрофизиологические, структурные и вегетативные (модулирующие) изменения, а также воздействие триггерных факторов, представленных экстрасистолами и предсердной тахикардией [9, 10]. Факторы, запускающие развитие ФП, широко варьируют от генетических полиморфизмов до макроскопических изменений в структуре предсердий, влияющих на электрическую активность клеток и приводящих к дезорганизованной электрической активности предсердий.

Электрические свойства миокарда контролируются ионными каналами, присутствующими на клеточной мембране. Активация клеток в основном зависит от натриевых, кальциевых и калиевых каналов [10]. Рефрактерный период клеток примерно зависит от времени между активацией клетки и возвращением потенциала действия к исходному уровню. Увеличение притока ионов кальция и натрия удлиняет рефрактерный период, в то время как увеличение оттока калия приводит к укорочению этого периода [9, 10].

Другим важным компонентом нормальной электрофизиологии сердца являются коннексины: это белки, присутствующие в соединениях между кардиомиоцитами, которые отвечают за ионную проницаемость между клетками, обеспечивая нормальное распространение электрического импульса [9].

При ФП происходят изменения в этих компонентах нормальной клеточной электрофизиологии, которые называются электрическим ремоделированием. Наиболее распространенная форма электрического ремоделирования возникает в результате острого поступления кальция в клетки, которые деполяризуются с повышенной частотой. Это приводит к инактивации кальциевых токов и усилению калиевых токов, что способствует сокращению продолжительности потенциала действия и повышению «уязвимости» к развитию ФП, а также раннему рецидиву после кардиоверсии и прогрессированию пароксизмальных форм в более персистирующие формы аритмии [9, 10].

Генетические факторы могут быть связаны с дефектами вышеописанных ионных каналов и, таким обра-

зом, с предрасположенностью к ФП. Семейные формы аритмии, хотя и редкие, и гетерогенные, хорошо описаны в литературе [11]. В настоящее время роль генетики в ФП изучается и представляет собой многообещающий путь во все более современном поиске методов персонализированного лечения.

Вегетативная активность также играет важную роль в возникновении и поддержании ФП. Активация блуждающего нерва может изменить активируемые ацетилхолином калиевые токи с последующим уменьшением продолжительности потенциала действия, стабилизируя тем самым путь повторного входа электрического импульса [12]. Кроме того, адренергическая активация способна вызвать накопление внутриклеточного кальция и последующее развитие аритмии [12].

Изменения в структуре миокарда предсердий, особенно фиброз, разделяют мышечные волокна и нарушают непрерывность проведения электрического импульса, снижая скорость проведения, что является основополагающим фактором для повторного входа. Фиброз приводит к прогрессированию ФП и потенциально является терапевтической мишенью и предиктором ответа на лечение [13].

Хотя электрофизиологические факторы, такие как электрическое ремоделирование, и морфологические факторы, такие как фиброз и дилатация предсердий (структурное ремоделирование), считаются основными факторами, участвующими в патофизиологии ФП, появляется все больше данных о том, что инфекционные или воспалительные процессы могут объединять эти две ситуации. Так, в исследовании «случай–контроль» с участием 56 870 участников оценивалась связь между инфекцией вирусом гриппа, вакцинацией и риском развития ФП [14]. Авторы показали, что инфекция повышает риск развития аритмии, а вакцинация оказывает защитное действие в разных группах больных [14]. В другом исследовании наличие воспалительного инфильтрата, клеточного некроза и интерстициального фиброза было выше у пациентов с ФП без структурного заболевания сердца по сравнению с пациентами без аритмии и ССЗ [15]. Также было продемонстрировано, что у пациентов с ФП наблюдается более высокая концентрация маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6 и высокочувствительный С-реактивный белок, нежели у пациентов без ФП [16].

Таким образом, исходя из понимания патофизиологических механизмов развития ФП, врачу общей практики при опросе больного, сборе анамнеза и клиническом осмотре следует выяснить/оценить у пациента:

- наличие/отсутствие случаев ФП и других аритмий у ближайших родственников;
- наличие/отсутствие сопутствующих ССЗ, включая артериальную гипертензию и структурные изменения сердца (врожденные/приобретенные аномалии, инфаркт миокарда в анамнезе и др.);
- наличие/отсутствие тревоги, нарушений сна и других проявлений хронического психосоциального стресса в рамках диагностики дисфункции вегета-

тивной нервной системы (в амбулаторных условиях с большей вероятностью выявить тревогу и/или депрессию у пациента общесоматического профиля позволяет использование опросников и шкал, например госпитальной шкалы тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [17]; с целью диагностики нарушений сна помимо проведения опроса можно попросить пациента вести в течение 1–2 нед дневник сна¹);

- наличие/отсутствие острого и хронического воспалительного процесса, недавно перенесенной инфекции.

Факторы риска фибрилляции предсердий

Исследования показали, что пожилой возраст, мужской пол и европеоидная раса являются важными факторами риска развития ФП [19]. Среди модифицируемых факторов риска, предрасполагающих к ФП, и где каждый из которых, как было показано, вызывает структурное и электрическое ремоделирование предсердий, выделяют:

- малоподвижный образ жизни;
- курение;
- избыточную массу тела и ожирение;
- артериальную гипертензию;
- сахарный диабет;
- синдром обструктивного апноэ сна [19].

Также следует отметить, что, согласно данным глобального исследования бремени болезней (2019 г.) [20], оценивающего бремя ФП и связанных с ним факторов риска с 1990 по 2019 гг., стандартизированная по возрасту смертность от ФП в мире в 2019 г. была в первую очередь связана с высоким систолическим артериальным давлением (АД; 34,0%), а далее – с высоким индексом массы тела (20,2%), употреблением алкоголя (7,4%), курением (4,3%) и диетой с высоким содержанием натрия (4,2%).

В российских клинических рекомендациях «Фибрилляция и трепетание предсердий» (2020 г.) [21], помимо вышеописанных факторов, еще выделяют ряд ассоциированных клинических состояний, связанных с повы-

шенным риском развития нарушений ритма, таких как структурные заболевания сердца (приобретенные или врожденные структурные патологии миокарда, перикарда, клапанного аппарата и/или магистральных сосудов), ишемическая болезнь сердца, клинически выраженная сердечная недостаточность, нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз и гипертиреоз, а также, вероятно, субклиническая дисфункция щитовидной железы).

Таким образом, врачу общей практики при опросе больного, сборе анамнеза и клиническом осмотре следует выяснить/оценить у пациента:

- наличие/отсутствие курения (расчет индекса курильщика, при курении сигарет оценка степени никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема и др.), уровень употребления алкоголя;
- уровень физической активности, особенности питания (в частности, наличие диеты с высоким содержанием соли);
- индекс массы тела, измерить окружность талии и бедер;
- уровень АД в соответствии с правилами², отраженными в российских клинических рекомендациях – «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 г.) [21], оценить частоту сердечных сокращений (на лучевой и сонной артерии одновременно, на лучевой артерии на правой и левой руке одновременно, и при необходимости рассчитать дефицит пульса);
- наличие/отсутствие ССЗ (в частности, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности), сахарного диабета, синдрома обструктивного апноэ сна, патологии щитовидной железы.

Диагностика фибрилляции предсердий

Диагностику ФП, как и любого другого заболевания, следует начинать со сбора жалоб пациента. Однако жалобы при ФП не обладают специфичностью и могут встречаться при других нарушениях ритма и ССЗ. Вместе с тем чаще всего больные с ФП предъявляют жалобы на общую слабость, ощущение сердцебиения, тяжести в груди, одышку, наличие нарушений сна, тре-

Рис. 1. Диагностические критерии ФП (адаптировано из [21]).

Fig. 1. Diagnostic criteria for atrial fibrillation (adapted from [21]).

Для установки диагноза ФП необходимо наличие зарегистрированного эпизода аритмии с характерными ЭКГ-признаками длительностью не менее 30 с



Для ФП характерны:

- абсолютно нерегулярные интервалы RP;
- отсутствие отчетливых зубцов P на ЭКГ;
- длительность предсердного цикла (если определяется), т.е. интервала между двумя последовательными возбуждениями предсердий (F-волн), обычно изменчива и составляет <200 мс, соответствует частоте предсердного ритма >300 импульсов в минуту.

¹ Установленной формы дневника сна нет, но можно использовать форму дневника, представленную в проекте российских клинических рекомендаций – «Диагностика и лечение хронической инсомнии у взрослых» (2016 г.) [18].

² При наличии ФП следует использовать ручной аускультативный метод измерения АД, поскольку большинство автоматических устройств не валидированы для измерений АД у больных ФП [22].

воги и других психосоциальных расстройств [21]. Также необходимо помнить, что у части пациентов, как упоминалось выше, и вовсе отсутствует какая-либо симптоматика, и поэтому нередко у таких больных диагноз ФП выставляется уже после эпизода инсульта или транзиторной ишемической атаки [21].

Далее, определив жалобы пациента, при наличии симптоматики необходимо установить наличие аритмии, а именно зарегистрировать при проведении электрокардиографии (ЭКГ) эпизод аритмии длительностью не менее 30 с и с характерными для ФП ЭКГ-признаками. Характерные ЭКГ-признаки ФП представлены на рис. 1.

Вместе с тем, если на ЭКГ эпизод аритмии зафиксирован не был, но пациент продолжает предъявлять жалобы на неритмичное сердцебиение, необходимо выполнить суточное мониторирование ЭКГ.

В случае отсутствия симптомов, ФП можно выявить при рутинном обследовании, если отметить наличие нерегулярного пульса, например во время измерения АД. При этом следует отметить, что в настоящее время для повышения эффективности выявления ФП были разработаны новые методы, такие как электронные тонометры с функцией обнаружения ФП, портативные устройства ЭКГ, которые могут записывать полосу ритма, и носимые устройства. Эти методы потенциально могут облегчить врачам общей практики выявление бессимптомной ФП.

Согласно российским и европейским рекомендациям по ФП, всем пациентам старше 65 лет рекомендовано проводить скрининг на наличие ФП путем применения

пальпаторного исследования пульса или аускультации сердца либо использования кратковременной записи ЭКГ [7, 21].

При выявлении ФП на ЭКГ необходимо выяснить длительность данной аритмии и определить ее тип в соответствии с классификацией (рис. 2).

Обследование по сопутствующим состояниям и заболеваниям, которые влияют на принятие решения по ведению пациента с фибрилляцией предсердий

После выявления впервые зарегистрированной ФП рекомендовано направить пациента к кардиологу или специалисту по лечению ФП для дальнейшего дообследования, оценки рисков и выбора наиболее оправданной тактики.

Всем пациентам с ФП показана комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы, включая сбор жалоб, анализ анамнестических данных и сопутствующей патологии, физикальный осмотр, оценку риска кровотечений (шкала HAS-BLED) и тромبوэмболических осложнений (ТЭО; шкала CHA₂DS₂-VASc), функции печени и почек, выявление нарушений электролитного баланса и эндокринологического статуса (оценка функции щитовидной железы, наличия/отсутствия сахарного диабета), оценку ЭКГ в 12 отведениях и данных эхокардиографического исследования. Также при необходимости показано проведение суточного мониторирования ЭКГ и чреспищеводного эхокардиографического исследования, анализ когнитивного статуса, уровня воспалительных маркеров (высокочувствительный С-реактивный белок), кардиоспецифичных фер-

Рис. 2. Классификация ФП (адаптировано из [21]).

Fig. 2. Classification of atrial fibrillation (adapted from [21]).



³ Со списком лекарственных средств, прием которых ассоциирован с развитием ФП, можно ознакомиться во 2-м томе монографии «Лекарственно-индуцированные заболевания» [23], изданной под общей редакцией академика РАН Д.А. Сычева, профессора О.Д. Остроумовой.

ментов и натрийуретических пептидов. Кроме того, пациенты должны быть обследованы на наличие вероятного лекарственно-индуцированного генеза развития аритмии³.

С целью выбора оптимальной тактики ведения больного с ФП, включая оценку наличия/отсутствия у пациента потенциальных источников кровотечения перед назначением антитромботической терапии, следует провести следующие диагностические мероприятия [21].

Лабораторное обследование:

- клинический анализ крови – исключение анемии и тромбоцитопении (важно оценить их наличие/отсутствие перед назначением антитромботической терапии, поскольку это связано с риском развития кровотечений), выявление воспалительного процесса;
- биохимический анализ крови – оценка состояния функции печени (печеночные ферменты, общий билирубин, общий белок) и почек (креатинин, мочевины, электролиты; расчет скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина для выявления хронической болезни почек и ее стадии – необходимо для выбора дозы антикоагулянтов), липидного и углеводного обменов (общий холестерин, липопротеины низкой и высокой плотности, триглицериды, глюкоза, гликированный гемоглобин);
- общий анализ мочи – исключение альбуминурии и эритроцитурии;
- коагулограмма, в частности определение международного нормализованного отношения – исключения нарушения синтеза факторов свертывания в печени, оценка риска кровотечения/тромбоза;
- уровень тиреотропного гормона сыворотки крови – исключение гипо- и гипертиреоза, как этиологического фактора развития ФП.

Инструментальное обследование:

- эзофагогастродуоденоскопия – исключение потенциального источника кровотечения в виде острых эрозий и язв или обострения хронического эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (рекомендовано проводить всем пациентам с анамнезом желудочно-кишечного кровотечения –

ЖКК, эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта);

- колоноскопия – исключение потенциального источника кровотечения (рекомендовано проводить тем больным, у которых выявлена анемия, но явные источники кровотечения отсутствуют);
- ультразвуковое исследование брюшной полости (оценка состояния печени) и забрюшинного пространства (оценка состояния мочеполовой системы – исключение мочекаменной болезни, опухолей, воспалительных заболеваний мочеполовой системы как потенциальных источников кровотечения; в особенности, ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей рекомендовано больным с эритроцитурией);
- компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга и интракраниальных артерий – исключения геморрагического характера инсульта и сосудистых мальформаций у пациентов недавно перенесших инсульт (в предыдущие 8 нед) или с выраженным остаточным неврологическим дефицитом при отсутствии данных нейровизуализации.

Консультации:

- консультация гинеколога – исключения дисфункциональных кровотечений и опухолей как причины кровотечений у женщин с анамнезом аномальных маточных геморрагий;
- консультация офтальмолога – следует назначить пациентам с рефрактерной артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

Также следует отметить, что у пациентов с ФП перед стартом антитромботической терапии необходимо исключить наличие аневризмы аорты и ее ветвей, онкологии, хронического геморроя, миомы матки, проведя соответствующее обследование [21].

Лечение фибрилляции предсердий

Лечение ФП направлено на улучшение прогноза пациентов преимущественно за счет профилактики ТЭО с помощью антикоагулянтной терапии и коррекции сопутствующих ССЗ и, кроме того, на уменьшение симптоматики посредством контроля ритма и частоты сер-

Рис. 3. «Красные флаги» при ведении пациента с ФП (адаптировано из [21]).

Fig. 3. Red flags of managing patients with atrial fibrillation (adapted from [21]).

Показания для экстренной госпитализации
<p>1. ФП с нарушением гемодинамики вне зависимости от давности пароксизма и формы ФП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пресинкопальные или синкопальные состояния; • гипотония; • признаки ишемии миокарда; • признаки острого нарушения мозгового кровообращения; • признаки острой недостаточности; + выраженное головокружение / постоянная боль в груди
<p>2. ФП с частым желудочковым ответом (>180 в мин)</p>
<p>3. Пароксизм ФП сроком до 48 ч при неэффективной попытке медикаментозной кардиоверсии или противопоказаниях к медикаментозной кардиоверсии.</p> <p><i>В случаях, когда восстановление ритма не показано (например, при выявленных ранее малосимптомных пароксизмах ФП, не влияющих на гемодинамику, и подобранной антикоагулянтной терапии), госпитализация может не потребоваться</i></p>

дечных сокращений. При этом важно отметить, что процесс лечения является пациент-ориентированным, т.е. клиническая тактика и выбор терапии всегда обсуждается лечащим врачом и пациентом с разъяснением возможных особенностей, рисков и преимуществ того или иного метода [24].

С течением времени происходит регулярный пересмотр лечебной тактики, основываясь на верификации новых факторов риска, динамики симптомов и прогрессировании стадии заболевания, а также с учетом появления новых современных возможностей терапии. При наблюдении за пациентами с ФП врач общей практики может сталкиваться с ситуациями, в которых необходимо принимать данные решения. В связи с этим на рис. 3 приведен ряд так называемых «красных флагов», способных помочь врачу своевременно реагировать на данные ситуации.

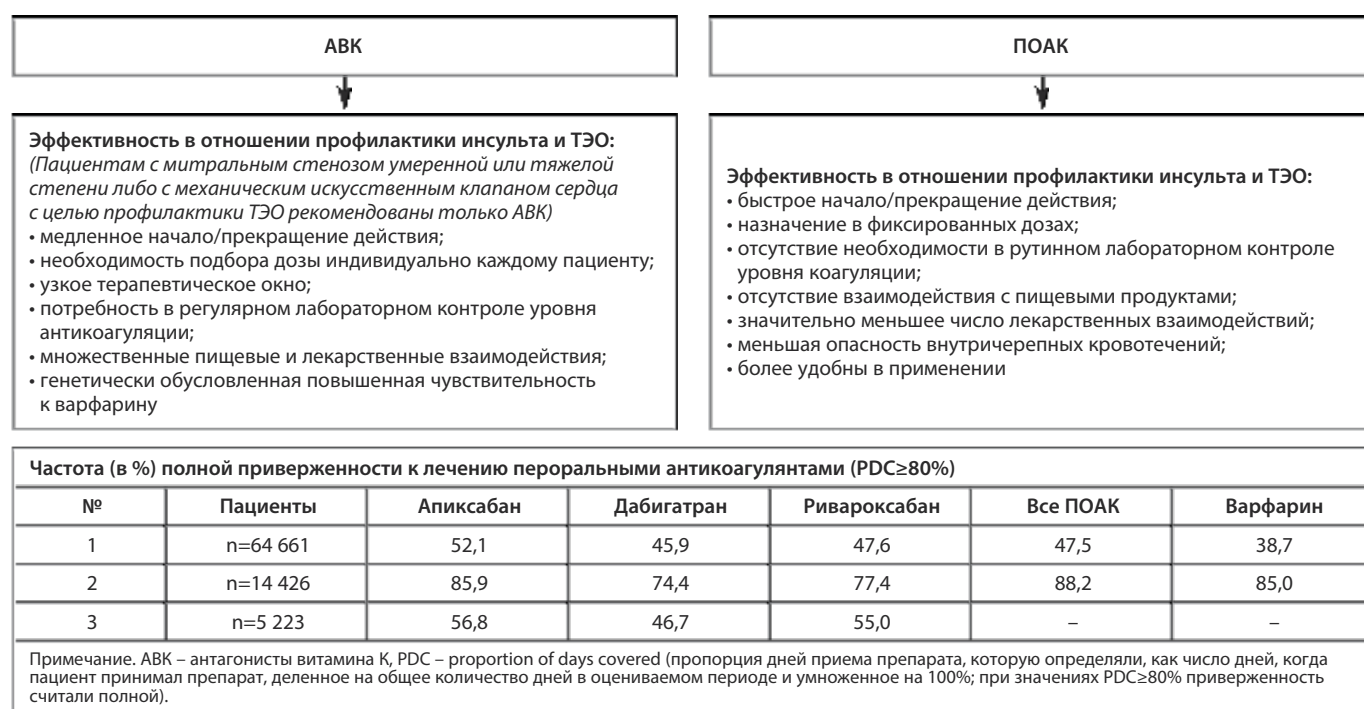
Приверженность к антикоагулянтной терапии

Большинству пациентов с ФП следует длительное время принимать пероральные антикоагулянты для снижения риска ишемического инсульта и других ТЭО (при этом польза для большинства пациентов от антикоагулянтной терапии перевешивает связанное с ней увеличение риска кровотечений). В течение нескольких десятилетий с этой целью использовали антагонисты витамина К (АВК), самым известным и наиболее хорошо изученным представителем которых является варфарин. Но, при несомненной эффективности в отношении профилактики инсульта и ТЭО, АВК имеют некоторые особенности, затрудняющие их широкое применение в повседневной клинической практике, которые нередко оказывают значимое влияние на приверженность

пациентов к лечению (рис. 4). Напротив, появившиеся в последние годы прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) выгодно отличаются от АВК по ряду характеристик и более удобны в практическом аспекте. Сравнение приверженности к терапии различными ПОАК было выполнено в исследованиях реальной клинической практики, результаты некоторых из них представлены на рис. 4.

Также следует отметить, что, несмотря на то что ПОАК стали основой профилактики инсульта при неклапанной ФП, вытеснив антагонистов витамина К в качестве терапии 1-й линии как в российских, так и зарубежных рекомендациях [7, 21], до сих пор отсутствовало надежное прямое сравнение доступных агентов. Однако недавно опубликованное (2022 г.) многонациональное популяционное когортное исследование, включившее 527 226 человек с впервые диагностированной ФП, помогло ответить на этот вопрос [28]. Так, в стандартизированных электронных базах данных о здоровье, охватывающих 221 млн человек из Франции, Германии, Великобритании и США, были выявлены пациенты, у которых впервые была диагностирована ФП и которые получили новый рецепт на ПОАК. Апиксабан ассоциировался с более низким риском ЖКК, чем дабигатран, ривароксабан и эдоксабан (отношение рисков – ОР 0,81 [95% доверительный интервал – ДИ 0,70–0,94]; ОР 0,77 [95% ДИ 0,66–0,91] и ОР 0,72 [95% ДИ 0,66–0,79] соответственно) [28]. Также исследователи отметили, что применение апиксабана у пациентов с ФП было связано с аналогичными более низкими показателями риска развития ишемического инсульта или системной эмболии, внутричерепного кровоизлияния и смертности от всех

Рис. 4. Приверженность пациентов с ФП к антикоагулянтной терапии (адаптировано из [25–27]).
Fig. 4. Anticoagulant treatment adherence in patients with atrial fibrillation (adapted from [25–27]).



Эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с АВК у пожилых пациентов ≥75 лет с ФП, мультиморбидностью, полипрагмазией, высоким риском падения и «хрупкостью» (адаптировано из [32])
Efficacy and safety of apixaban compared to vitamin K antagonists in elderly patients ≥75 years of age with AF, multimorbidity, polymedication, high risk of falling and "fragility" (adapted from [32]).

Апиксабан vs АВК	≥75 лет		Полиморбидность ^a		Полипрагмазия		Высокий риск падения		«Хрупкость»	
	РКИ	Обс.	РКИ	Обс.	РКИ	Обс.	РКИ	Обс.	РКИ	Обс.
Инсульт/СЭ	↓	= до ↓	3–5: ↓	= до ↓	>5: =	н/с	=		=	
			≥6 [*] : = до ↓		≥9: =					
Большое кровотечение	↓	↓	3–5: ↓	=	>5: ↓	н/с	=		↓	
			≥6 [*] : = до ↓		≥9: =					
ВЧК	↓	↓	н/с	= до ↓	>5: ↓	н/с	↓		= до ↓	
					≥9: ↓					
ЖКК	н/с	= до ↓	н/с	= до ↓	>5: ↓	>5: =	н/с		= до ↓	
					≥9: ↓	≥9: =				
Смертность	н/с	↓	3–5: =	↓	>5: =	н/с	=		н/с	
			≥6: =		≥9: =					

Примечание. АВК – антагонисты витамина К, ВЧК – внутричерепное кровоизлияние, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, н/с – не сообщается, Обс. – продольное обсервационное когортное исследование, РКИ – рандомизированное клиническое исследование (данные представлены по апостериорному анализу), СЭ – системные эмболии, = – аналогичный риск при сравнении апиксабана и АВК; ↓ – значительно более низкий риск при сравнении апиксабана и АВК; = до ↓ – результаты схожи и лучше при приеме апиксабана по сравнению с АВК (результаты в разных исследованиях разные). * – количество исходных сопутствующих заболеваний; ^a – высокий показатель клинического риска (например, по шкале CHA2DS2-VASc ≥3).

причин по сравнению с дабигатраном, эдоксабаном и ривароксабаном [28]. Этот вывод был последовательным для пациентов в возрасте 80 лет и старше и пациентов с хроническим заболеванием почек (ХБП), которые часто недостаточно представлены в клинических испытаниях.

Таким образом, исходя из вышеописанных данных, у врача общей практики есть инструменты, позволяющие повысить приверженность пациентов с ФП к антикоагулянтной терапии, а именно в случаях отсутствия противопоказаний отдавать предпочтение ПОАК, и, основываясь на данных исследований по профилю эффективности и безопасности, рекомендовать тот ПОАК, который продемонстрировал больший уровень приверженности к терапии, – апиксабан.

Применение апиксабана в особых группах пациентов

Пациенты старше 65 лет. Отдельную и существенную проблему в клинической деятельности врача общей практики составляет ведение пациентов пожилого возраста, число которых в соответствии с увеличением ожидаемой продолжительности жизни ежегодно растет. Пожилые пациенты отличаются более высоким уровнем полиморбидности (нередко сопряженным с полипрагмазией), распространенности астении, деменции и других неврологических и гериатрических синдромов. Кроме того, в данном случае возраст выступает в качестве значимого фактора риска развития как ТЭО, так и кровотечений [29, 30]. В связи с этим организация антикоагулянтной терапии у пожилого больного с ФП является сложной задачей, а выбор конкретного антикоагулянта – наиболее принципиальным для данной возрастной категории.

Применение апиксабана у пациентов пожилого возраста подлежало активному изучению. Так, при анализе подгрупп исследования ARISTOTLE (в общей сложности 18 201 пациент с ФП и повышенным риском инсульта, из них 30% были моложе 65 лет, 39% – от 65 до <75 лет и 31% – старше 75 лет; средний период наблюдения 1,8 года) было установлено, что применение апиксабана более эффективно по сравнению с варфарином в предотвращении инсульта и снижении смертности во всех возрастных группах, а также ассоциировано с меньшим количеством больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний независимо от возраста [31]. Кроме того, исследователи отметили, что из-за более высокого риска ТЭО и инсульта в пожилом возрасте абсолютная польза использования апиксабана была выше у пожилых людей [31].

По данным недавнего систематического обзора и метаанализа, целью которого явилась оценка дополнительных преимуществ ПОАК у гериатрических пациентов с ФП с высоким риском ТЭО и кровотечения, также было показано, что апиксабан неизменно ассоциировался с наиболее благоприятным соотношением пользы и риска во всех гериатрических подгруппах (пожилые пациенты в возрасте ≥75 лет с ФП, мультиморбидностью, полипрагмазией, высоким риском падения и «хрупкостью») и наиболее благоприятным профилем эффективности и безопасности среди всех ПОАК (дабигатран в дозе 150 и 110 мг, ривароксабан, эдоксабан), и поэтому ему следует отдавать предпочтение у гериатрических пациентов с ФП [3]. Адаптированные данные по эффективности и безопасности апиксабана по сравнению с АВК представлены в таблице.

Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП). ФП часто встречается у пациентов с ХБП, при этом оценки распространенности колеблются от 13% до почти 50%, в зависимости от стадии ХБП и метода выявления [33]. С другой стороны, ХБП распространена у больных с ФП и связана с повышенным риском инсульта/системной эмболии и кровотечения.

Доказательства безопасности и пользы антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта у пациентов с ФП и ХБП не столь обширны, но вместе с тем для апиксабана такие данные представлены (кроме того, важно отметить, что апиксабан преимущественно метаболизируется в печени и имеет относительно низкую почечную экскрецию равную $\approx 25\text{--}35\%$) [34]. Например, в ранее озвученном исследовании ARISTOTLE показано, что у пациентов с ФП и расчетным клиренсом креатинина >25 мл/мин применение апиксабана ассоциировано со значительно меньшим риском развития кровотечений по сравнению с варфарином; также отмечено, что пациенты с ежегодным снижением скорости клубочковой фильтрации на 20% и более чувствовали себя значительно лучше на апиксабанае, чем на варфарине [33, 35, 36].

Пациенты с желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК). Исследование ARISTOTLE показало, что частота больших кровотечений при применении апиксабана в дозе 20 мг составляла 2,13% в год по сравнению с 3,09% в год в группе, получавшей варфарин (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80) [37]. Соответствующие показатели смертности по любой причине составили 3,5% и 3,9% (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99) [37]. Вероятность серьезных ЖКК, связанных с приемом апиксабана в дозе 20 мг, была аналогична таковой при применении варфарина, но риск увеличивался в пожилом возрасте [37]. У пациентов, принимавших апиксабан вместо варфарина, был меньший риск небольших кровотечений, включая ЖКК (ОР 0,69; 95% ДИ 0,63–0,75) [37].

Риск ЖКК при приеме ПОАК оценивался в нескольких систематических обзорах и метаанализах. Так, метаанализ рандомизированных исследований III фазы показал, что по сравнению с варфарином, ривароксабаном (ОР 1,46; 95% ДИ 1,2–1,8), высокими дозами эдоксабана (ОР 1,22; 95% ДИ 1,01–1,47) и дабигатраном (ОР 1,50; 95% ДИ 1,20–1,88), значительно увеличивающими риски ЖКК, у апиксабана такого эффекта обнаружено не было [38]. Основываясь на этих данных, исследователи сделали вывод, что применение ривароксабана и высоких доз дабигатрана и эдоксабана следует избегать у пациентов с высоким риском ЖКК [38].

Более поздний метаанализ включал в общей сложности 43 рандомизированных исследования с участием 166 289 пациентов [39]. В результате дабигатран (2,0% против 1,4% соответственно; отношение шансов (ОШ) 1,27; 95% ДИ 1,04–1,55) и ривароксабан (1,7% против 1,3% соответственно; ОШ 1,40; 95% ДИ 1,15–1,70) были связаны с повышенными шансами больших ЖКК по сравнению с обычной антикоагулянтной терапией, тогда как для апиксабана не было обнаружено различий (0,6% против 0,7% соответственно; ОШ 0,81; 95% ДИ 0,64–1,02) [39].

Таким образом, согласно накопленным данным, апиксабан является одним из наиболее безопасных антикоагулянтов в клинической практике, что позволяет рекомендовать его даже тем группам пациентов, которые имеют высокие риски геморрагических осложнений. Кроме того, согласно российским клиническим рекомендациям «Фибрилляция и трепетание предсердий» (2020 г.) [21], апиксабан не требует снижения дозы у пациентов с высоким риском ЖКК, в отличие от ривароксабана и дабигатрана, прием которых в полных дозах не рекомендован к использованию в данной клинической ситуации.

Заключение

Ведение пациентов с ФП в практике врача амбулаторного звена представляет собой сложную и многогранную проблему, требующую широкого спектра знаний и профессиональных компетенций. Учитывая, что большая часть таких больных имеет полиморбидную патологию, высокий риск развития ТЭО и ишемического инсульта, крайне важным аспектом является не только своевременная диагностика данной тахикардии, но и верно подобранное лечение, обеспечивающее высокий уровень приверженности к терапии. В этом контексте особое внимание заслуживает тактика выбора антикоагулянтной терапии и конкретного лекарственного препарата. В настоящее время, благодаря накопленным данным по применению ПОАК, можно сделать вывод, что прием апиксабана наряду с высоким уровнем эффективности и безопасности ассоциирован с одним из самых высоких уровней приверженности к терапии, что позволяет рекомендовать данный препарат в качестве препарата выбора при лечении больных с ФП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res* 2020; 127 (1): 4–20. DOI: 10.1161/CIRCRESA-NA.120.316340
2. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace* 2019; 21 (10): 1468–1475. DOI:10.1093/europace/euz141
3. Staerk L, Wang B, Preis SR et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2018; 361:k1453. DOI:10.1136/bmj.k1453
4. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation* 2015; 131 (25): 2176–2184. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343

5. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2015; 36 (5): 281–7a. DOI:10.1093/eurheartj/ehu307
6. 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 Cardio-Thoracic 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 (5): 373–498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
7. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14 (4): 377–387. DOI:10.1016/S1474-4422(15)70027-X
8. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF et al. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J* 2014; 35 (4): 250–6. DOI:10.1093/eurheartj/ehu483
9. Cintra FD, Figueiredo MJO. Atrial Fibrillation (Part 1): Pathophysiology, Risk Factors, and Therapeutic Basis. *Arq Bras Cardiol* 2021; 116 (1): 129–39. DOI:10.36660/abc.20200485
10. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91 (1): 265–325. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009
11. Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. *Nat Genet* 2017; 49 (6): 946–52. DOI:10.1038/ng.3843
12. Chou CC, Chen PS. New concepts in atrial fibrillation: neural mechanisms and calcium dynamics. *Cardiol Clin* 2009; 27 (1): 35–viii. DOI:10.1016/j.ccl.2008.09.003
13. Akoum N, Daccarett M, McGann C et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22 (1): 16–22. DOI:10.1111/j.1540-8167.2010.01876.x
14. Chang TY, Chao TF, Liu CJ et al. The association between influenza infection, vaccination, and atrial fibrillation: A nationwide case-control study. *Heart Rhythm* 2016; 13 (6): 1189–94. DOI:10.1016/j.hrthm.2016.01.026
15. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (21): 2021–8. DOI:10.1016/j.jacc.2007.06.054
16. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104 (24): 2886–91. DOI:10.1161/hc4901.101760
17. Тревожно-фобические расстройства. Клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России. М., 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/455_2
18. Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология*. 2016; 2: 41–51.
19. Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M. et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology*. 2016; 2: 41–51 (in Russian).
20. Bizhanov KA, Abzaliev KB, Baimbetov AK et al. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2023; 34 (1): 153–65. DOI:10.1111/jce.15759
21. Dong XJ, Wang BB, Hou FF et al. Global burden of atrial fibrillation/flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2019. *Europace* 2023; 25 (3): 793–803. DOI:10.1093/eurpace/euac237
22. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (7): 190–260. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
23. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu. et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26 (7): 190–260 (in Russian).
24. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (3): 149–218. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
25. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149-218 DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (in Russian).
26. Лекарственно-индуцированные заболевания. Том II: монография. Под общ. ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой; ред. разделов А.И. Кочетков. М.: Прометей, 2022. ISBN 978-5-00172-304-2 [Drug-induced diseases. Volume II: monograph. Ed. by D.A. Sychev, O.D. Ostroumova; sections ed. by A.I. Kochetkov. Moscow: Prometheus, 2022. (in Russian)].
27. Алгоритмы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца: учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп. Под ред. Д.С. Лебедева, Е.Н. Михайлова. М.: Российское кардиологическое общество, 2021. ISBN 978_5_6044101_2_7
28. Algorithms of management of patients with cardiac rhythm disturbances: textbook. Ed. by D.S. Lebedev, E.N. Mikhailov. Moscow: Russian Cardiological Society, 2021. (in Russian).
29. Yao X, Abraham NS, Alexander GC et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5 (2): e003074. DOI:10.1161/JAHA.115.003074
30. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72 (3): 329–38. DOI: 10.1007/s00228-015-1983-z
31. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention in Incident, Treatment-Naïve Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22 (11): 1319–29. DOI:10.18553/jmcp.2016.22.11.1319
32. Lau WCY, Torre CO, Man KKC et al. Comparative Effectiveness and Safety Between Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban Among Patients With Atrial Fibrillation: A Multinational Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2022; 175 (11): 1515–24. DOI: 10.7326/M22-0511
33. Grymonprez M, Steurbaut S, De Backer TL et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2020; 11: 583311. DOI: 10.3389/fphar.2020.583311
34. Chao TF, Chiang CE, Liao JN t al. Comparing the Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Warfarin in Elderly Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Chest* 2020; 157 (5): 1266–1277. DOI: 10.1016/j.chest.2019.11.025
35. Halvorsen S, Atar D, Yang H et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35 (28): 1864–1872. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu046
36. Grymonprez M, Steurbaut S, De Backer TL et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2020; 11: 583311. DOI: 10.3389/fphar.2020.583311
37. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR et al. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2022; 146 (23): 1735–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990
38. Chang M, Yu Z, Shenker A et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol* 2016; 56 (5): 637–45. DOI: 10.1002/jcph.633
39. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
40. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016; 1 (4): 451–60. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1170
41. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
42. Loffredo L, Perri L, Violi F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: A meta-analysis of interventional trials. *Dig Liver Dis* 2015; 47 (5): 429–31. DOI: 10.1016/j.dld.2015.01.159
43. Miller CS, Dorreen A, Martel M et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15 (11): 1674–83.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.031

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Полякова Ольга Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0491-8823; eLibrary SPIN: 5104-9117

Миронова Елена Владимировна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина». E-mail: e.v.mironova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2988-1767

Гришин Геннадий Петрович – канд. мед. наук, зав. кабинетом рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина». E-mail: grishingp@mail.ru; ORCID: 0000000260634609

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Поступила в редакцию: 26.06.2023

Поступила после рецензирования: 27.06.2023

Принята к публикации: 29.06.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga A. Polyakova – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0491-8823; eLibrary SPIN: 5104-9117

Elena V. Mironova – Cand. Sci. (Med.), Central clinical hospital of the medicine of the Russian Railways. E-mail: e.v.mironova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2988-1767

Gennady P. Grishin – Cand. Sci. (Med.), Central clinical hospital of the medicine of the Russian Railways. E-mail: grishingp@mail.ru; ORCID: 0000000260634609

Olga D. Ostroumova – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Received: 26.06.2023

Revised: 27.06.2023

Accepted: 29.06.2023



Оригинальная статья

Опыт использования серотонина адипината в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов нехирургического профиля с дисфункцией желудочно-кишечного тракта

Н.П. Кротенко✉, М.С. Гриненко

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
✉npkrotenko@gmail.com

Аннотация

Дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляет собой нередкое явление у пациентов в критическом состоянии и приводит к развитию нутритивной недостаточности, следствием чего становится возрастание количества неблагоприятных госпитальных событий, более частые повторные госпитализации, а также стойкое ухудшение качества жизни после выписки. Значимая, патогенетически обусловленная роль в терапии синдрома кишечной недостаточности принадлежит применению прокинетиков. Перспективной группой прокинетиков могут быть препараты, влияющие на серотониновую систему.

Цель исследования. Подтверждение гипотезы, что серотонина адипинат обладает терапевтическим потенциалом для коррекции динамических нарушений моторики ЖКТ с нутритивной недостаточностью и превосходит по эффективности стандартную прокинетическую терапию, включающую метоклопрамид и эритромицин.

Материалы и методы. В ходе исследования пациенты, соответствующие критериям включения, были разделены на две группы. Группа исследования получала серотонина адипинат по схеме 30 мг 3 раза в сутки, при неэффективности дозировка была увеличена до 40 мг 3 раза в сутки, далее на третьи сутки до 50 мг/сут (максимальная суточная дозировка составляла 150 мг). Группа контроля получала метоклопрамид по 10 мг 3 раза в сутки и эритромицин 200 мг 6 раз в сутки. Терапия проводилась на протяжении 10 дней; при возникновении положительного результата либо побочной реакции лечение прекращалось. Оценивалась длительность прокинетической терапии, конечной целью было разрешение пареза ЖКТ. Другими конечными точками являлись продолжительность пребывания в стационаре и в отделении интенсивной терапии, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и вазопрессорной поддержки.

Результаты. Длительность прокинетического лечения в группе исследования статистически значимо была меньше ($p < 0,0001$) и составила 3 (2–3) дня. Также отмечено влияние на продолжительность вазопрессорной поддержки. В основной группе она была меньше, чем в контрольной, и составила 4 дня (3,0–7,0 дня, $p = 0,078$). Значимость влияния синтетического аналога серотонина в виде серотонина адипината на длительность ИВЛ, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стационарного лечения будет детально проработана и опубликована в следующих статьях. Глобальных побочных эффектов в группе серотонина зарегистрировано не было.

Выводы. Показан высокий терапевтический потенциал серотонина адипината при коррекции динамических нарушений моторики ЖКТ у пациентов ОРИТ нехирургического профиля с нутритивной недостаточностью. Таким образом, препарат серотонина адипинат может превосходить по эффективности стандартную прокинетическую терапию, обладая приемлемым профилем безопасности. Необходимы дальнейшие более крупные исследования для подтверждения и обобщения наших результатов.

Ключевые слова: дисфункция желудочно-кишечного тракта, динамическая кишечная непроходимость, отделение реанимации и интенсивной терапии, серотонина адипинат, метоклопрамид, эритромицин.

Для цитирования: Кротенко Н.П., Гриненко М.С. Опыт использования серотонина адипината в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов нехирургического профиля с дисфункцией желудочно-кишечного тракта. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 81–92. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00238

Original article

The experience of using serotonin adipate in intensive care unit for non-surgical patients with gastrointestinal dysfunction

Nikolai P. Krotenko✉, Marina S. Grinenko

Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia
✉npkrotenko@gmail.com

Abstract

Gastrointestinal dysfunction is a disorder often found in critically ill patients that leads to nutritional deficiency resulting in the increase of the number of adverse events during hospitalization, more frequent hospital readmissions and steady quality of life deterioration after the discharge. The use of prokinetic agents plays an important pathogenetically substantiated role in treatment of intestinal failure syndrome. Drugs affecting the serotonin system can be considered as a promising group of prokinetic agents.

Aim. To confirm the hypothesis that serotonin adipate has therapeutic potential for correction of adynamic gastrointestinal motility disorders with nutritional deficiency and is superior in efficiency to standard prokinetic therapy that includes metoclopramide and erythromycin.

Methods. The patients, who met the inclusion criteria, were divided into two groups during the study. The index group received 30 mg serotonin adipate 3 times a day, if ineffective, the dose was increased to 40 mg 3 times a day, then on day 3 to 50 mg per day (the maximum daily dose was

150 mg). The control group received 10 mg metoclopramide 3 times a day and 200 mg erythromycin 6 times a day. Therapy was carried out for 10 days; treatment was terminated in case of beneficial outcome or side effects. The duration of prokinetic therapy was assessed, and the ultimate goal was gastrointestinal paresis resolution. The other endpoints were represented by the length of stay in the hospital and in the ICU, the duration of mechanical ventilation and vasopressor support.

Results. The duration of prokinetic treatment in the index group was significantly lower ($p < 0.0001$): 3 (2–3) days. The effects on the duration of vasopressor support have been also reported. It was lower in the index group, than in controls: 4 (3.0–7.0) days ($p = 0.078$). Significance of the synthetic serotonin analogue (serotonin adipate) effects on the duration of mechanical ventilation, the length of stay in ICU and in the hospital, will be thoroughly investigated and reported in upcoming articles. No global side effects have been reported in the serotonin group.

Conclusion. It has been shown that serotonin adipate has high therapeutic potential for correction of adynamic gastrointestinal motility disorders in non-surgical ICU patients with nutritional deficiency. Thus, serotonin adipate having an acceptable safety profile can be superior in efficiency to standard prokinetic therapy. The larger studies are required to confirm and generalize our findings.

Key words: gastrointestinal dysfunction, adynamic ileus, ICU, serotonin adipate, metoclopramide, erythromycin

For citation: Krotenko N.P., Grinenko M.S. The experience of using serotonin adipate in intensive care unit for non-surgical patients with gastrointestinal dysfunction. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (5): 81–92 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00238

Дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – нередкое явление у пациентов в критическом состоянии. За время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) не менее чем у 70% пациентов отмечается, по крайней мере, один из симптомов расстройств ЖКТ, например непереносимость энтерального питания, функциональная (динамическая) кишечная непроходимость и др. [1, 2].

Данные нарушения приводят к развитию нутритивной недостаточности, следствием чего становится возрастание количества как неблагоприятных госпитальных событий (увеличение смертности, длительности и стоимости лечения, частоты развития инфекционных, тромботических осложнений), так и более частые повторные госпитализации, а также стойкое ухудшение качества жизни после выписки [2].

Непереносимостью энтерального питания считается состояние, при котором в результате нарушения усвоения питательной смеси суточный калораж составляет менее 20 ккал/кг в течение 72 ч нутритивной поддержки [3]. Этиология этого состояния многофакторна: шок, синдром полиорганной дисфункции, сепсис, тяжелая травма, отек головного мозга, хирургическое вмешательство, лекарственные препараты (катехоламины, опиоиды), электролитные нарушения, гипергликемия, гипоксия, нарушение гормональной регуляции кишечника, интраабдоминальный компартмент-синдром [4].

Кроме нутритивной недостаточности нарушение перистальтики приводит к повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника, избыточному бактериальному росту и транслокации, что способствует прогрессированию воспалительного ответа и органной дисфункции [5, 6].

Значимая, патогенетически обусловленная роль в терапии синдрома кишечной недостаточности принадлежит применению прокинетиков – препаратов, снижающих время восстановления координированной моторной функции различных отделов ЖКТ [7, 8].

Многочисленные исследования с использованием различных групп препаратов (антагонисты холинэргической системы, опиоидных рецепторов, агонисты грелина, растительные средства) продемонстрировали их эффективность, но с развитием значительного числа побочных реакций [9].

В рекомендации Европейской и Американской ассоциаций клинического питания и метаболизма (ESPEN и ASPEN) в качестве прокинетиков включены лишь метоклопрамид и эритромицин [8]. Однако и они могут вызывать нежелательные эффекты – нарушения сердечного ритма, психического статуса, экстрапирамидные расстройства, тахифилаксию, диарею [2, 10–12].

Таким образом, существует потребность в новых эффективных лекарственных средствах с приемлемым профилем безопасности [13].

Перспективной группой прокинетиков могут быть препараты, влияющие на серотониновую систему.

Серотонин (5-гидрокситриптамин – 5-НТ) играет роль нейротрансмиттера и тканевого гормона, участвует в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма в норме и при патологии. Широкий спектр биологического действия серотонина включает регуляцию высшей нервной деятельности, сокращение гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, сосудов, регуляцию агрегации тромбоцитов, миграции лейкоцитов, фагоцитоза и секреции цитокинов [14, 15].

В кишечнике вырабатывается 95% 5-НТ, где он является ключевым медиатором и паракринной сигнальной молекулой энтеральной нервной системы, местного воспаления [14]. Все отделы ЖКТ имеют большое количество серотониновых рецепторов разных подтипов от 5-НТ1 до 5-НТ7 [16]. Наибольший интерес в качестве мишени для прокинетической терапии представляют рецепторы 5-НТ3 и 5-НТ4. Они координируют работу гладкой мускулатуры при рвоте и диарее, регулируют перистальтику кишечника, интенсивность секреции слизистой оболочки ЖКТ, ускоряют опорожнение желудка и транзит содержимого по толстой кишке [17, 18].

Роль серотонина и чувствительных к нему рецепторов в развитии дисфункции гладкой мускулатуры ЖКТ, являющейся составной частью клинического синдрома серотониновой недостаточности, доказана на основании результатов многолетних многоцентровых экспериментальных и клинических исследований [15].

В настоящее время в гастроэнтерологии широко используются селективные агонисты серотониновых рецепторов [17, 19], однако для данного типа прокинетиков отсутствуют парентеральные формы, что делает практически невозможным их применение у пациентов

ОРИТ. В России зарегистрирован и допущен к применению синтетический аналог биогенного амина серотонина, препарат серотонина адипинат. Серотонина адипинат – прокинетики, действующий на большую часть рецепторов 5-НТ с возможностью парентерального введения. Однако на настоящий момент нет крупных исследований по его применению у реанимационных пациентов нехирургического профиля с дисфункцией ЖКТ. Исследовательский опыт представлен лишь отечественными работами с малочисленными выборками пациентов преимущественно при послеоперационном парезе кишечника [20, 21].

В связи с этим нами было проведено исследование, целью которого являлось подтверждение гипотезы, что серотонина адипинат обладает сильным терапевтическим потенциалом для коррекции динамических нарушений моторики ЖКТ с нутритивной недостаточностью и превосходит по эффективности стандартную прокинетику терапию.

Задачи исследования:

1. Определить среднюю эффективную дозу серотонина адипината у пациентов ОРИТ нехирургического профиля.
2. Определить среднее время наступления эффекта, среднюю продолжительность прокинетику терапии препаратом серотонина адипинат.
3. Сравнить длительность пребывания в ОРИТ, длительность вазопрессорной поддержки, ИВЛ у пациентов, получавших прокинетику терапию серотонином адипинатом или комбинацией препаратов метоклопрамид и эритромицин.
4. Выявить частоту, характер побочных эффектов при применении серотонина адипината у пациентов ОРИТ нехирургического профиля.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в период с декабря 2022 г. по февраль 2023 г. в отделениях интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина».

Критерии включения. Для исследования отобраны пациенты на основе следующих критериев включения: возраст старше 18 лет, лечение в ОРИТ; невозможность проведения стандартной энтеральной нутритивной поддержки, при условии, что пациент усваивает менее 20% от расчетного суточного калоража (менее 20 ккал/кг массы тела в день в течение 72 ч); наличие одного из следующих клинических признаков: многократная рвота, сброс по желудочному зонду более 500 мл за сутки, отсутствие перистальтики, вялая, плохо выслушиваемая перистальтика, расширение просвета кишечника по данным УЗИ/R-графии, внутрибрюшное давление более 12 мм рт. ст.

Критерии исключения. Из исследования исключены пациенты с повышенной чувствительностью к серотонину, клинически значимой печеночной и почечной дисфункцией (скорость клубочковой фильтрации

<30 мл/мин по формуле Кокрофта–Голта; повышение концентрации билирубина или щелочной фосфатазы в сыворотке крови в два раза, уровня аланин- и аспартаминотрансферазы в три раза выше нормы), трудно контролируемым течением артериальной гипертензии (включая гипертонический криз), острым тромбозом артерий и вен, бронхиальной астмой, беременностью, перенесшие операции на органах брюшной и грудной полости ≤6 нед до включения в исследование, с мета-статическим поражением брюшины, спаечной болезнью, подозрением на острое хирургическое заболевание ЖКТ (кишечная непроходимость, кровотечение, перфорация), диареей, с удлинённым интервалом Q-T (>450 мс у мужчин или >470 мс у женщин), острой ишемией миокарда или острым инфарктом миокарда.

Методика проведения исследования. Пациенты, отвечающие критериям включения, были рандомизированы с использованием программы генератора случайных чисел в соотношении 1:1 в группу серотонина адипината и в группу «базовых прокинетику».

Группа серотонина адипината (группа исследования). Пациенты данной группы получали 30 мг серотонина адипината (производитель: ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России) внутривенно капельно в течение 3 ч, 3 раза в сутки. При отсутствии клинических проявлений восстановления моторно-эвакуаторной функции ЖКТ на следующие сутки – доза увеличивалась до 40 мг, на третьи – до 50 мг соответственно, максимальная суточная дозировка – 150 мг.

Группа «базовых прокинетику» (контрольная группа). Эти пациенты получали 10 мг метоклопрамида (производитель: ООО «Эллара») внутривенно 3 раза в сутки и эритромицин (производитель: ОАО «Синтез») 200 мг внутривенно 6 раз в сутки.

Продолжительность лечения в обеих группах составляла 10 дней. При достижении эффективного положительного результата или при возникновении тяжелой нежелательной реакции, связанной с приемом исследуемых препаратов, – прокинетику терапия прекращалась.

Протокол энтерального питания включал: Фрезубин Энергия 1,5 ккал/мл (производитель: Fresenius Kabi) в виде 17 г углеводов, 5,8 г жира и 7,5 г белка на 100 мл путем непрерывного питания через назогастральный зонд (через назоинтестинальный зонд при сохраняющемся стойком гастростазе), начиная со скорости 20 мл/ч, постепенно увеличивая до 60 мл/ч. Целевая потребность в энергии была рассчитана как 25 ккал/кг/сут, потребность в белке – 1,4 г/кг/сут для всех пациентов, исходя из фактической массы тела (ASPEN/SCCM 2016 г.). Изголовье кровати было приподнято до 35°.

Сбор данных. После включения пациентов в исследование оценивались: клинический статус больных, демографические, антропометрические данные, применение лекарственных препаратов – тиопентал натрия, катехоламины, опиоиды. Отдельно оценивались: нут-

ритивный статус по шкалам mNUTRIC, Nutritional Risk Screening 2002, признаки непереносимости энтерального питания: дефекация, вздутие живота, перистальтика, рвота, остаточный объем желудка.

Лабораторный мониторинг: оценка уровня тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови, электролиты (Na⁺, K⁺, Mg²⁺, фосфор), маркеры воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин, интерлейкин-6 – ИЛ-6, ферритин), уровень кортизола.

В группе использования метоклопрамида и эритромицина проводилась оценка электрокардиографии в 12 отведениях для исключения удлинения интервала Q-T.

В группе серотонина оценивалось влияние препарата на систему гемостаза (коагулограмма, тромбоэластограмма), сопротивление дыхательных путей (resistance).

Конечные точки. Первичной конечной точкой было разрешение пареза ЖКТ с возможностью проведения стандартной энтеральной поддержки, длительность прокинетики терапии.

Вторичные конечные точки: продолжительность пребывания в стационаре и в отделении интенсивной терапии, длительность ИВЛ и вазопрессорной поддержки.

Дополнительно оценивалось возникновение неблагоприятных реакций во время лечения.

Статистический анализ. При статистической обработке использовались стандартные пакеты программы SPSS vol. 26 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Для сравнения дискретных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность, при малом количестве наблюдений (n<10) – точный тест Фишера. Для определения нормальности распределения количествен-

Таблица 1. Демографические, клинические и лабораторные показатели на момент включения в исследование
Table 1. Demographics, clinical and laboratory parameters at the time of enrollment

Показатель	Общая группа (n=76)	Серотонин (n=39)	Метоклопрамид + эритромицин (n=37)	p	V Крамера
Мужской пол	51 (67,1%)	29 (74,4%)	22 (59,5%)	0,22	0,16
Возраст	53,0 (34,0–65,5)	50,0 (31,0–59,5)	56 (34,0–67,0)	0,26	
Инфекции МВП, n (%)	6 (8%)	2 (5%)	4 (10%)	0,35	0,12
Онкологические заболевания, n (%)	2 (2,6%)	2 (5,1%)	0	0,49	0,16
СД, n (%)	5 (6,6%)	3 (7,7%)	2 (5,4%)	0,99	0,05
Сочетанная травма, n (%)	14 (18,4%)	4 (10,3%)	10 (27,5%)	0,08	0,22
ЦВБ, n (%)	15 (19,7%)	8 (20,5%)	7 (18,9%)	0,99	0,02
Пневмония, n (%)	11 (14,5%)	6 (15,4%)	5 (13,5%)	0,99	0,02
Острые отравления, n (%)	18 (23,7%)	12 (30,8%)	6 (16,2%)	0,18	0,17
Кардиологические заболевания, n (%)	5 (6,6%)	3 (7,7%)	2 (5,4%)	0,99	0,05
Сброс по НГЗ, рвота, мл	650,0 (300,0–1000,0)	600 (350,0–1000)	700 (250,0–1000,0)	0,71	–
ВБД	11,5±3,1	11,6±3,1	11,5±3,2	0,91	–
Отсутствие/вялая перистальтика, n (%)	52 (68,4%)	27 (69,2%)	25 (67,6%)	0,9	0,02
Установка НИЗ, n (%)	23 (30,3%)	9 (23,1%)	14 (37,8%)	0,25	0,16
Тип пареза					
Парез кишечника	36	17	19	0,99	–
Парез кишечника + гастростаз	40	22	18	–	–
Тиопентал, n (%)	15 (19,7%)	4 (10,3%)	11 (29,7%)	0,045	0,25
Опиоиды, n (%)	42 (55,3%)	22 (56,4%)	20 (54,1%)	0,84	0,024
ИВЛ, n (%)	56 (73,7%)	30 (76,9%)	26 (70,3%)	0,6	0,08
Вазопрессорная терапия, n (%)	57 (75%)	30 (76,9%)	27 (73%)	0,7	0,05
Степень питательной недостаточности					
– легкая, n (%)	24 (30,3%)	14 (35,9%)	9 (24,3%)	0,27	0,13
– средняя, n (%)	29 (38,2%)	15 (38,5%)	14 (37,8%)	0,99	0,006
– тяжелая, n (%)	24 (31,6%)	10 (25,6%)	14 (37,8%)	0,25	0,13
Шкала NRS					
4 балла, n (%)	24 (31,6%)	14 (35,9%)	10 (27,0%)	0,41	0,1
5 баллов, n (%)	31 (40,8%)	16 (41,0%)	14 (37,8%)	0,78	0,03
6 баллов, n (%)	19 (25%)	7 (17,9%)	13 (35,2%)	0,12	0,2
7 баллов, n (%)	2 (2,6%)	2 (5,2%)	0	0,5	0,16
ИМТ	25,6 (23,2–29,0)	26,8 (24,7–29,4)	25,0 (22,0–29,0)	0,016	–
APACHE II max	17,4±7,1	17,8±8,2	16,9±5,8	0,58	–
SOFA max	7 (4–9)	8 (4–9)	6 (4–8)	0,36	–
Примечание. ВБД – внутрибрюшное давление (mmHg), n – число пациентов, ИМТ – индекс массы тела, НИЗ – назоинтестинальный зонд, МВП – мочевыводящие пути, СД – сахарный диабет, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, шкала NRS – Nutritional Risk Screening 2002.					

ных переменных использовались тесты Шапиро–Уилкса, показатели эксцесса, асимметрии и визуальный метод. При сравнении непрерывных переменных с нормальным распределением применялся t-тест для двух несвязанных выборок и значения переменных представлялись как $M \pm SD$. Если распределение количественной переменной не соответствовало нормальному, их значения представлялись в виде медиан с указанием 25-го и 75-го перцентилей распределения и для сравнения применялся непараметрический ранговый критерий Манна–Уитни. Для связанных выборок был использован непараметрический W-критерий Уилкоксона при ненормальном распределении и t-критерий Стьюдента, если распределение соответствовало нормальному.

Для оценки достижения первичной и вторичных конечных точек использовался метод построения кривых Каплана–Мейера со сравнением между группами методом Log-Rank Манталя–Кокса. При определении прогностической значимости влияния различных факторов на эффективность лечения пареза ЖКТ использовался регрессионный однофакторный и многофакторный анализы пропорциональных рисков Кокса с определением относительных рисков (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ). В него включались переменные со значением критерия статистической значимости при сравнительном анализе $< 0,1$.

Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты исследования

Демографические, клинические, анамнестические характеристики исследуемых пациентов на момент включения в исследование представлены в табл. 1.

Тяжесть питательной недостаточности, ранжирование по шкале NRS-2002, летальность и длительность пребывания в ОРИТ статистически значимых различий между группами не имели.

Средний возраст общей группы составлял 53,0 (34,0–65,5) года, доля мужчин – 67,1%. В группе серотонина преобладали пациенты токсикологического профиля (23,7%). Оценка тяжести состояния по шкале APACHE II составила $17,4 \pm 7,1$ балла в обеих группах, по шкале SOFA – 7 (4–9) баллов. У 75% пациентов была нестабильная гемодинамика с зависимостью от вазопрессорной терапии, у 73,7% – дыхательная недостаточность, требовавшая проведения ИВЛ. Выраженность питательной недостаточности по шкале NRS наблюдалась почти с одинаковой частотой (легкая 30,3%, средняя 38,2%, тяжелая 31,6%).

В контрольной группе чаще встречалась седация тиопенталом (29,7% против 10,3%, $p = 0,045$).

Оценка первичных конечных точек. Длительность прокинетики в группе исследования составила 3 (2–3) дня, что статистически значимо отличалось от контрольной группы – 4 (4–5) дня, $p < 0,0001$. Эффективность лечения непереносимости энтерального питания и динамических нарушений моторики ЖКТ была выше у пациентов, получавших лечение серотонином (74,4%, $p < 0,038$), табл. 2.

Для оценки достижения первичной и вторичных конечных точек при применении различных медикаментозных подходов были построены кривые Каплана–Мейера с сравнением групп между собой методом Log-Rank Манталя–Кокса. Время от начала лечения серотонином до наступления разрешения пареза ЖКТ было

Таблица 2. Эффективность терапии в группах
Table 2. Therapy efficacy in the groups

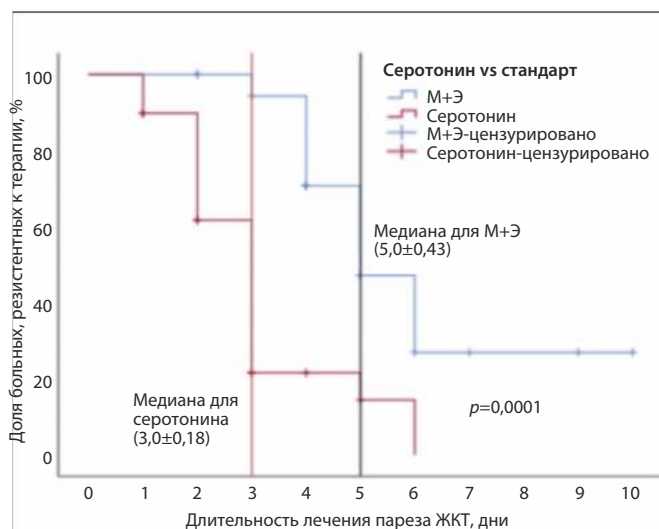
Показатель	Общая группа (n=76)	Серотонин (n=39)	Метоклопрамид + эритромицин (n=37)	p	V Крамера
Эффективность прокинетики, n (%)	48 (63,2%)	29 (74,4%)	19 (51,4%)	0,038	0,3
Длительность лечения	3 (2–5)	3 (2–3)	4 (4–5)	0,0001	–
Длительность ИВЛ	9 (2–14)	8 (2–13)	9 (4–14)	0,47	–
Длительность вазопрессорной поддержки	5,0 (3,0–8,0)	4,0 (3,0–7,0)	6,0 (4,0–9,0)	0,078	–
Длительность пребывания в ОРИТ	12 (7–20)	11 (5–18)	12 (8–22)	0,26	–
Длительность госпитализации	16 (10–31)	15 (10–29)	16 (12–32)	0,31	–

Таблица 3. Сравнение резистентности к лечению пареза ЖКТ в зависимости от медикаментозного подхода
Table 3. Comparison of resistance to treatment of gastrointestinal paresis based on pharmacological approach

Срок наблюдения, дни	Доля больных, резистентных к лечению	
	Серотонин	Метоклопрамид + эритромицин
1-й	89%	100%
2-й	61,7%	100%
3-й	21,6%	94,3%
4-й	21,6%	71%
5-й	14%	47%
6-й	н/д	27%
Медиана (95% ДИ)	$3,0 \pm 0,18$ (2,65–3,35)	$5,0 \pm 0,43$ (4,16–5,84)
Срок разрешения пареза у большинства пациентов, дни	$3,10 \pm 0,26$ (2,57–3,61)	$6,20 \pm 0,51$ (5,20–7,20)

Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера, характеризующие изменения резистентности к терапии пареза ЖКТ в зависимости от вида медикаментозного лечения.

Fig. 1. Kaplan–Meier curves that characterize the changes in resistance to treatment of gastrointestinal paresis depending on the drug therapy type.



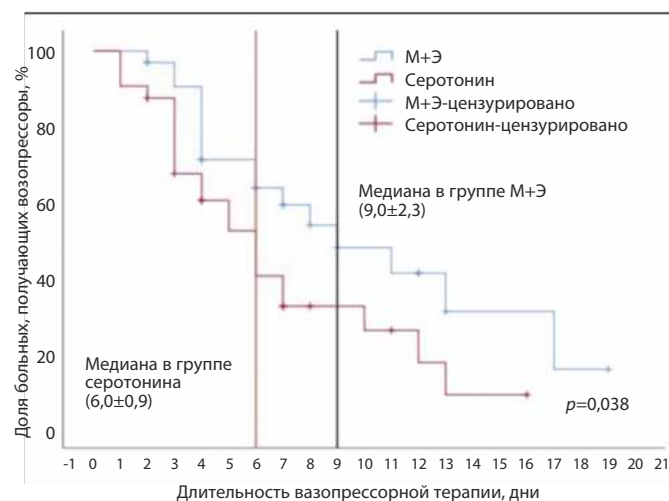
меньше, чем в группе «базовых прокинетики» (медиана срока наступления успешного лечения пареза ЖКТ при использовании серотонина составила $3,0 \pm 0,18$ дня, а при терапии метоклопрамид + эритромицин $5,0 \pm 0,43$ дня) и статистически значимо различались (табл. 3, рис. 1). У большинства пациентов в группе серотонина адипината разрешение пареза ЖКТ отмечено уже на третьи сутки, в группе «базовых прокинетики» – на 6-е сутки (см. табл. 3).

При сравнительном анализе были отобраны факторы, значимо связанные с разрешением пареза ЖКТ (имевшие $p < 0,1$). При помощи регрессии Кокса построены однофакторная и многофакторная модели зависимости успешного лечения от различных детерминант (табл. 4). Только прием серотонина имел прямую связь с эффективностью лечения. Вероятность успешной терапии пареза ЖКТ увеличивалась в 4,3 раза (при 95% ДИ 1,99–9,16) у больных в группе серотонина по сравнению с контролем.

На фоне прокинетики терапии серотонином отмечалось снижение лабораторных показателей интенсивности системного воспаления – прокальцитонина ($p = 0,0001$), ИЛ-6 ($p = 0,022$). При сравнении с контролем изменение концентраций данных маркеров было также статистически значимым ($p = 0,002$ и $p = 0,03$ соответственно). Изменения концентрации электролитов

Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера, характеризующие влияние медикаментозных подходов в лечении пареза ЖКТ на длительность вазопрессорной терапии.

Fig. 2. Kaplan–Meier curves that characterize the effects of pharmacological approaches to treatment of gastrointestinal paresis on the vasopressor therapy duration.



и микроэлементов в крови у пациентов обеих групп не носили существенный характер.

Оценка вторичных конечных точек. Длительность вазопрессорной поддержки в группе серотонина адипината была меньше и составила 4,0 ($3,0–7,0$) дня против 6,0 ($4,0–9,0$) дня в контрольной группе, хотя немного не достигала до статистической значимости ($p = 0,078$). При построении кривых Каплана–Мейера и оценке длительности вазопрессорной поддержки в зависимости от эффективного лечения пареза ЖКТ имелись значимые различия между группами (медианы $6,0 \pm 0,9$ и $9,0 \pm 2,3$ соответственно, $p = 0,038$), рис. 2.

На другие вторичные точки значимого влияния терапии выявлено не было: длительность ИВЛ ($p = 0,093$), длительность пребывания в ОРИТ ($p = 0,051$), длительность стационарного лечения ($p = 0,07$), см. табл. 2.

Оценка профиля безопасности. При анализе профиля безопасности (табл. 5) серотонина адипината в группе исследования не отмечено статистически значимого влияния на артериальное давление, случаев критической гипотензии и гипертензии, влияния на респираторную механику – Resistance, систему гемостаза: повышения прокоагуляционного потенциала крови. В исследуемой группе отмечались следующие осложнения: диарея ($n = 5$), серотониновый синдром, купированный уменьшением скорости введения препа-

Таблица 4. Взаимосвязь эффективности лечения пареза ЖКТ с анамнестическими и лабораторными показателями
Table 4. Correlation of the gastrointestinal paresis treatment efficiency with anamnestic and laboratory parameters

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Серотонин	4,27 (2,28–7,98)	<0,0001*	4,28 (1,99–9,16)	<0,0001*
НИЗ	2,1 (1,03–4,17)	0,04		
ВБД	0,94 (0,85–1,03)	0,17		

Примечание. НИЗ – назоинтестинальный зонд, ОР – отношение рисков; *влияние фактора на эффективность лечения было статистически значимым ($p < 0,05$).

Таблица 5. Осложнения на фоне терапии в группах
Table 5. Complications associated with therapy in the groups

Показатель	Общая группа (n=76)	Серотонин (n=39)	Метоклопрамид + эритромицин (n=37)	p	V Крамера
Осложнения, n (%)	17 (22,4%)	7 (17,9%)	10 (27%)	0,4	0,11

Таблица 6. Сравнение лабораторных показателей системы гемостаза до и после лечения серотонином
Table 6. Comparison of the hemostatic system laboratory parameters measured before and after treatment with serotonin

Показатель	Серотонин		p
	До лечения	После лечения	
ТЭГ			
Время сгущения	11,4 (9,6–16,5)	11,0 (9,5–16,3)	0,93
Время формирования сгустка	2,8 (2,4–4,3)	3,0 (2,1–4,3)	0,88
Угол альфа	55,1 (43,9–58,8)	55,1 (40,3–63,3)	0,73
Твердость сгустка на 10 мин	67,5 (62,3–74,9)	71,1 (67,6–77,6)	0,21
Максимальная твердость сгустка	65,9 (60,7–76,6)	70,8 (65,0–77,6)	0,32
Лизис сгустка за 30 мин	0 (0,0–0,5)	0,0 (0,0–0,2)	0,83
Коагулограмма			
Максимальная гибкость сгустка	2,3 (1,5–2,9)	2,6 (1,9–3,9)	0,51
Д-димер	3461,6 (1035,0–9183,0)	1926,5 (1010,0–4448,0)	0,04
АТ 3	58,8±12,8	60,1±15,0	0,47
АЧТВ	32,5 (27,5–37,9)	34,9 (30,6–38,9)	0,11
МНО	1,14 (1,00–1,42)	1,07 (0,99–1,23)	0,06
Протромбиновое время	15,0 (13,4–18,7)	14,3 (13,1–16,2)	0,05
Фибриноген	5,3 (3,2–6,5)	5,7 (4,6–6,9)	0,11
Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время, АТ 3 – антитромбин 3, МНО – международное нормализованное отношение, ТЭГ – тромбэластограмма.			

рата (n=2), в группе базовых прокинетики: колит (n=7), аллергическая сыпь (n=3).

Несмотря на указания в инструкции к препарату о противопоказаниях при заболеваниях, вызывающих гиперкоагуляцию, мы, на фоне терапии серотонина адипинатом, не выявили тромботических событий и уровень Д-димера значительно снижался по сравнению с исходным уровнем (табл. 6).

Обсуждение

При анализе научных публикаций за последние 30 лет в базах Ovid Medline, PubMed, Embase, Cochrane library, clinicaltrials.org нами не обнаружено клинических исследований по применению серотонина при парезе ЖКТ у пациентов ОРИТ.

В нашей работе продемонстрирована эффективность применения серотонина адипината при парезе ЖКТ. Выборки пациентов при различных стратегиях прокинетической терапии были идентичны. Доля разрешенного пареза ЖКТ в группе серотонина была статистически выше (74,4% против 51,4%, $p < 0,038$), что отразилось на длительности терапии (3,0 (2,0–3,0) против 4,0 (4,0–5,0) дня, $p < 0,0001$). Медианы срока наступления успешного лечения пареза ЖКТ, полученные при построении кривых Каплана–Мейера, составили для се-

ротонина $3,0 \pm 0,18$ дня, для метоклопрамида + эритромицина $5,0 \pm 0,43$ дня и статистически значимо различались ($p < 0,0001$). Многофакторная модель регрессии Кокса показала, что применение серотонина в 4,3 раза (при 95% границах ДИ 1,99–9,16, $p < 0,0001$) увеличивает вероятность успешного лечения.

В нашем исследовании препарат серотонина адипинат продемонстрировал успешный прокинетический эффект в сравнении с эритромицином и метоклопрамидом, рекомендованными ASPEN к назначению пациентам с непереносимостью энтерального питания [23], принимая во внимание, что последние исследования подвергают сомнению эффективность комбинации метоклопрамида и эритромицина. Но современные исследования подвергают сомнению эффективность данной комбинации. Так в метаанализе N. Bugaev и соавт. при изучении результатов 32 рандомизированных контролируемых исследований ни метоклопрамид, ни эритромицин не были эффективны в ускорении разрешения кишечной непроходимости [24]. Также стоит отметить, что совместное их применение может усиливать выраженность и частоту таких побочных явлений каждого препарата, как тахифилаксия и диарея [25, 27].

Наши наблюдения выявили меньшее (на 33,7%) количество осложнений при сравнении между серотони-

ном адипинатом и комбинацией метоклопрамида и эритромицина – 17,9% и 27% соответственно, $p=0,11$.

Серотониновый синдром, отмеченный в двух случаях, проявлялся только тахикардией и гиперемией кожного покрова, которые купировались уменьшением скорости введения препарата. Аналогичные результаты продемонстрировали исследования Т. Milne и J. Gong, где использовались таблетированные формы селективных агонистов 5-НТ4-рецепторов, количество осложнений было минимальным, и проявлялись они в основном диареей, без выраженного влияния на сердечно-сосудистую систему [28, 29]. Можно предположить, что риск применения препаратов, действующих на серотониновую систему, несколько преувеличен, и при корректном подборе дозировки данных явлений можно избежать. Большая распространенность пареза желудка у пациентов ОРИТ резко ограничивает использование энтеральных форм селективных агонистов рецепторов серотонина.

Наступление клинического эффекта в группе «базовой терапии» составило в среднем 5 сут, что соответствует аналогичным работам по исследованию метоклопрамида и эритромицина [25, 30, 31]. При использовании серотонина максимальное число пациентов ответило на лечение на третьи сутки, что соответствовало дозировке 150 мг/сут. Похожие результаты отмечались при использовании селективных агонистов 5-НТ4-рецепторов, где средняя длительность лечения составляла в основном от 2 до 4 сут [28, 32].

В нашем исследовании в группе серотонина была отмечена достоверная регрессия длительности вазопрессорной поддержки в отличие от терапии метоклопрамидом и эритромицином (медиана в группе серотонина составила $6,0 \pm 0,9$ против $9,0 \pm 2,3$, $p=0,038$). Также было показано, что применение серотонина может потенциально снизить длительность пребывания в ОРИТ. Результат оказался близок к статистически значимому – $p=0,051$, и при увеличении выборки пациентов в будущих работах вероятно удастся доказать его влияние на этот показатель.

Прием серотонина адипината не влиял на сроки ИВЛ, общую длительность стационарного лечения и смертность. При сравнении с другими публикациями подобные конечные точки также не были достигнуты при использовании прокинетики различных групп [8, 33], что является темой для дальнейших исследований.

Отмеченная в нашем исследовании регрессия интенсивности системного воспаления у пациентов, получавших серотонин, подтверждается в многочисленных исследованиях, показывающих различные эффекты прокинетики на 5-НТ-рецепторы при лечении пареза ЖКТ [2, 28, 34]. Разрешение кишечной непроходимости уменьшает транслокацию условно патогенной микрофлоры со снижением в кровотоке уровня бактериального липополисахарида, являющегося мощным провоспалительным агентом, стимулирующим выработку цитокинов, многие из которых угнетают моторику ЖКТ [35, 36]. Например, высокий уровень ИЛ-6 связан со

снижением сократительной активности пищевода, задержкой опорожнения желудка и моторики кишечника [37–39]. Влияние на иммунные, мышечные, нервные клетки кишечника через рецепторы серотониновой системы может приводить к выраженному противовоспалительному эффекту также за счет снижения выработки ими медиаторов воспаления. Например, в клинической работе N. Stakenborg и соавт. показано, что предоперационное введение пруклоприда при резекции поджелудочной железы уменьшало воспалительные изменения стенки тонкой кишки, местную экспрессию цитокинов и рекрутирование лейкоцитов из кровотока [40].

При обсуждении профиля безопасности следует отметить гемостатическое свойство серотонина. При сорбции серотонина тромбоцитами происходит их активация, и запускается целый каскад биохимических реакций, приводящих к свертыванию крови [41], что при применении высоких доз препаратов серотонина может приводить к тромбообразованию. В нашем исследовании на фоне терапии серотонина адипинатом (максимальная суточная дозировка – 150 мг) не было выявлено тромботических событий. Это может свидетельствовать о том, что опасения в тромбообразовании при применении серотонина адипината завышены.

Приводим клинические примеры эффективного применения серотонина адипината у пациентов в ОРИТ с дисфункцией ЖКТ.

Клинический случай 1

Пациент Х, 35 лет, поступил в ОРИТ ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» после падения с высоты 13-го этажа.

На момент прибытия бригады скорой медицинской помощи: пациент в глубоком оглушении, артериальное давление – 80/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 120 уд/мин. На догоспитальном этапе произведена интубация трахеи, осуществлен внутрикостный доступ, начата противошоковая терапия.

При поступлении в стационар тяжесть состояния обусловлена травматическим шоком. Сознание медикаментозно угнетено, проводится ИВЛ через интубационную трубку, гемодинамика нестабильная, проводится внутривенная инфузия норадреналина в дозировке 0,7 мкг/кг/мин. Со стороны лабораторных данных: гемоглобин – 95 г/л, фибриноген – 0,98 г/л, международное нормализованное отношение – 1,82, активированное частичное тромбиновое время – 44,5 с, рН пробы артериальной крови – 7,080, парциальное давление углекислого газа – 67,0 мм рт. ст., концентрация лактата – 3,60 Моль/л.

После дообследования выставлен диагноз: закрытая черепно-мозговая травма. Сотрясение головного мозга. Закрытая травма грудной клетки. Ушиб легких. Ушиб сердца. Закрытый нестабильный перелом костей таза. Разрыв лонного симфиза. Открытый оскольчатый перелом нижней трети правого бедра, закрытый перелом верхней трети правого бедра со смещением отломков. Рваная рана нижней трети правого бедра. Закрытый вывих в суставе Лисфранка правой стопы. Закрытый

межмышечковый внутрисуставной перелом левой бедренной кости со смещением отломков. Оклюзия правой подколенной артерии. Острая ишемия правой нижней конечности 1-й степени.

Пациенту проведен следующий объем оперативного лечения: Наложение наружных фиксирующих устройств на таз и правую нижнюю конечность. Наложение наружных фиксирующих устройств с использованием компрессионно-дистракционного аппарата внешней фиксации на левую нижнюю конечность. Первичная хирургическая обработка раны правого бедра. Ревизия передней большеберцовой артерии, подколенной артерии, остановка кровотечения.

Ранний послеоперационный период протекал с явлениями геморрагического шока, развитием ДВС-синдрома вследствие массивной кровопотери с проявлениями полиорганной недостаточности. У пациента развилась ранняя нозокомиальная пневмония на фоне ушиба легких, что потребовало инициации антимикробной терапии.

На третьи сутки нахождения в ОРИТ отмечена положительная динамика в виде постепенного разрешения шока: была прекращена медикаментозная седация, уровень сознания повысился до умеренного оглушения, деэскалации степени респираторной поддержки, стабилизации гемодинамики, нормализовались показатели системы гемостаза.

Однако, несмотря на положительную динамику органной дисфункции, у пациента сохранялась напряженность маркеров системного воспаления: лейкоцитоз 15×10^9 , С-реактивный белок – 134 г/л, прокальцитонин – 13 нг/мл, ИЛ-6 >1000 пг/мл. Клинически у пациента отмечалась непереносимость энтерального питания с динамическими расстройствами моторики ЖКТ. Была ослаблена перистальтика кишечника в сочетании со сбросом желудочного содержимого по назогастральному зонду, питательные смеси не усваивались, стул отсутствовал. Со стороны лабораторных показателей наблюдались гипопропротеинемия: общий белок крови – 38 г/л, альбумин – 22,4 г/л, водно-электролитные нарушения в виде гипокалиемии – 3,2 мМоль/л, гипернатриемии – 148 мМоль/л. Уровень амилазы крови был в пределах референсных значений. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости: признаки гастростаза, перистальтика кишечника ослаблена, данных, подтверждающих панкреатит, колит, не получено.

Пациенту была начата прокинетическая терапия серотонином адипинатом из расчета 30 мг 3 раза в сутки в первый день. На второй день доза была увеличена до 120 мг/сут с учетом отсутствия эффекта. На фоне повышения дозы появилась активная перистальтика, постепенно стали усваиваться большие объемы энтерального питания, на 4-е сутки терапии получен самостоятельный стул. Отмечалась положительная динамика в виде снижения маркеров воспаления (лейкоциты периферической крови – 12×10^9 , С-реактивный белок – 80 г/л, прокальцитонин – 5 нг/мл, ИЛ-6 – 157 пг/мл). Общая продолжительность терапии серотонина адипинатом

составила 4 дня, пациент получил суммарно 450 мг препарата.

На 8-е сутки пациент был отлучен от ИВЛ, продолжена активизация, мероприятия ЛФК. Суммарная длительность пребывания в ОРИТ составила 18 сут. Необходимость нахождения в ОРИТ была обусловлена явлениями энцефалопатии и этапными остеосинтезами.

Клинический случай 2

Пациент ХУ, 45 лет, поступил в ОРИТ после употребления наркотического вещества альфа-РVP с угнетением уровня сознания, депрессией дыхания и гипотензией. На момент поступления состояние крайне тяжелое, глубокая кома, ИВЛ через интубационную трубку, признаки аспирации желудочным содержимым, гемодинамика нестабильная, на фоне катехоламиновой поддержки норадреналином в дозировке 0,67 мкг/кг/мин.

Лабораторно отмечался декомпенсированный респираторный ацидоз (рН артериальной крови – 7,010; парциальное давление углекислого газа – 103,0 мм рт. ст.; концентрация лактата – 5,50 мМоль/л), гипергликемия – 18,2 мМоль/л, гемоконцентрация (гематокрит – 50,5%; гемоглобин – 178 г/л). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки – полисегментарная инфильтрация, смешанный отек легких. По данным фибробронхоскопии отмечены признаки аспирации желудочным содержимым, выполнена санация трахеобронхиального дерева.

Начата комплексная интенсивная терапия, включая ИВЛ, инфузионную, вазопрессорную, антибактериальную терапию. Состояние пациента прогрессивно ухудшалось вследствие септического шока, что сопровождалось ростом концентрации в крови маркеров воспаления (лейкоциты периферической крови $15,5 \times 10^9$ /л; С-реактивный белок – 181,54 мг/л; прокальцитонин – 4,15 нг/мл, уровень активности эндотоксина (ЕАА) – 0,78, ИЛ-6 – более 1000 пг/мл). Для элиминации бактериального липополисахарида и медиаторов воспаления проводилась гемосорбция с применением колонок Эфферон ЛПС.

На третьи сутки нахождения в ОРИТ у пациента развился парез желудка и кишечника с непереносимостью энтерального питания и лабораторными признаками белково-энергетической недостаточности (альбумин – 24,1 г/л; общий белок – 48,2 г/л). Наблюдался сброс питательных смесей по желудочному зонду >500 мл/сут, отсутствовала активная перистальтика и стул. По данным УЗИ органов брюшной полости: гастростаз с большим остаточным объемом желудка, вялая перистальтика кишечника, признаков панкреатита, колита не выявлено.

Пациенту иницирована прокинетическая терапия серотонином адипинатом. Терапия проходила по следующей схеме в течение 3 дней: 30 мг 3 раза в сутки в виде трехчасовой инфузии в первые сутки, 40 мг 3 раза в сутки в течение следующего дня и 150 мг в крайний день лечения. Общая доза составила 360 мг. По мере

разрешения пареза ЖКТ терапия была отменена, в дальнейшем отмечалась положительная динамика по органной дисфункции: повышение уровня сознания, отучение от аппарата ИВЛ, стабилизация показателей гемодинамики, регресс системной воспалительной реакции (С-реактивный белок – 47,74 мг/л; лейкоциты периферической крови – $10,5 \times 10^9$; прокальцитонин – 0,19 нг/мл, ЕАА – 0,51, ИЛ-6 – более 240 пг/мл).

Длительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии составила 8 сут, в стационаре – 13 сут.

Выводы

Проведенное исследование показало высокий терапевтический потенциал серотонина адипината при коррекции динамических нарушений моторики ЖКТ у пациентов ОРИТ нехирургического профиля с нутритивной недостаточностью.

Литература / References

- Reintam A, Parm P, Kitus R et al. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53 (3): 318–24. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01.860.x. PMID: 19243317.
- Docsa T et al. The Role of Inflammatory Mediators in the Development of Gastrointestinal Motility Disorders. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (13): 6917.
- Heyland D et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enter Nutr* 2003; 27 (5): 355–73.
- Dive A et al. Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness. *Intensive Care Med* 2000; 26 (7): 901–7.
- Retief I. The management of motility disorders in critical illness. *South Afr J Clin Nutr* 2011; 24 (Sup. 3): 15–8.
- Ukleja A. Altered GI Motility in Critically Ill Patients: Current Understanding of Pathophysiology, Clinical Impact, and Diagnostic Approach. *Nutr Clin Pract* 2010; 25 (1): 16–25.
- Алексеева Е.В. Прокинетики в лечении синдрома кишечной недостаточности у хирургических больных в критическом состоянии. Автореф. дисс. ... на соискание ученой степени канд. мед. наук. М., 2010.
Alekseeva E.V. Prokinetics in the treatment of intestinal insufficiency syndrome in critical surgical patients. Autoref. diss. ... for the degree of Candidate of medical Sciences. Moscow, 2010 (in Russian).
- Peng R et al. The efficacy and safety of prokinetics in critically ill adults receiving gastric feeding tubes: A systematic review and meta-analysis. Ed. L.S. Wieland. *Plos One* 2021; 16 (1): e0245317.
- Nguyen NQ. Pharmacological therapy of feed intolerance in the critically ill. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5 (3): 148.
- Chapman MJ et al. Blinded, Double-Dummy, Parallel-Group, Phase 2a Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Highly Selective 5-Hydroxytryptamine Type 4 Receptor Agonist in Critically Ill Patients With Enteral Feeding Intolerance. *J Parenter Enter Nutr* 2021; 45 (1): 115–24.
- McClave SA et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enter Nutr* 2016; 40 (2): 159–211.
- Nguyen NQ et al. Risk of Clostridium difficile diarrhoea in critically ill patients treated with erythromycin-based prokinetic therapy for feed intolerance. *Intensive Care Med* 2008; 34 (1): 169–73.
- Arunachala Murthy T et al. Gastrointestinal dysfunction during enteral nutrition delivery in intensive care unit (ICU) patients: Risk factors, natural history, and clinical implications. A post-hoc analysis of The Augmented versus Routine approach to Giving Energy Trial (TARGET). *Am J Clin Nutr* 2022; 116 (2): 589–98.
- Koopman N et al. The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (17): 9487.
- Шур В.Ю., Самотруева М.А., Мажитова М.В. и др. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7 (часть 3): 621–9.
- Shur V.Yu., Samotrueva M.A., Mazhitova M.V. et al. Serotonin: biological properties and prospects for clinical use. *Fundamental research*. 2014; 7 (chast' 3): 621–9 (in Russian).
- Gaginella TS, Galligan JJ. Serotonin and gastrointestinal function. 1st ed. Ed. T.S. Gaginella, J.J. Galligan. CRC Press, 2020.
- Aikiyo S et al. Contribution of Serotonin 3A Receptor to Motor Function and Its Expression in the Gastrointestinal Tract. *Digestion* 2021; 102 (4): 516–26.
- Taniyama K et al. Functions of peripheral 5-hydroxytryptamine receptors, especially 5-hydroxytryptamine 4 receptor, in gastrointestinal motility. *J Gastroenterol* 2000; 35 (8): 575–82.
- De Ponti F. Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut* 2004; 53 (10): 1520.
- Соловьев И.А., Колунов А.В. Послеоперационный парез кишечника – проблема абдоминальной хирургии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2013. С. 112–18.
Solov'ev I.A., Kolunov A.V. Postoperative intestinal paresis is a problem of abdominal surgery. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2013. P. 112–18 (in Russian).
- Лазаренко В.А. и др. Влияние серотонина адипината на функциональные взаимоотношения компонентов гастродуоденального комплекса в условиях экспериментального моделирования интраабдоминальной гипертензии. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015; 2: 79–84.
Lazarenko V.A. et al. The effect of serotonin adipinate on the functional relationships of the components of the gastroduodenal complex in the conditions of experimental modeling of intraabdominal hypertension. *Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"*. 2015; 2: 79–84 (in Russian).
- Тропская Н.С., Соловьева Г.И., Порядков Л.Ф. Влияние серотонина адипината на электрическую активность желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде. Тезисный доклад. М., 2003. С. 116.
Tropskaya N.S., Solov'eva G.I., Poryadkov L.F. The effect of serotonin adipinate on the electrical activity of the stomach and small intestine in the early postoperative period. Thesis report. Moscow, 2003. P. 116 (in Russian).
- Singer P et al. *Trauma Acute Care Surg. Clin Nutr* 2019; 38 (1): 48–79.
- Bugaev N et al. *J Trauma Acute Care Surg* 2019; 87 (4): 922–34.
- Nguyen NQ et al. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: One drug or two? *Crit Care Med* 2007; 35 (11): 2561–7.
- MacLaren R et al. Erythromycin vs Metoclopramide for Facilitating Gastric Emptying and Tolerance to Intra-gastric Nutrition in Critically Ill Patients. *J Parenter Enter Nutr* 2008; 32 (4): 412–9.
- Singh NK. Erythromycin as a prokinetic: Is the overall benefit corroborated? *Crit Care Med* 2007; 35 (5): 1446.
- Gong J et al. Randomised clinical trial: prucalopride, a colonic pro-motility agent, reduces the duration of post-operative ileus after elective gastrointestinal surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 (7): 778–89.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

29. Milne T et al. Effect of prucalopride to improve time to gut function recovery following elective colorectal surgery: randomized clinical trial. *Br J Surg* 2022. P. znac121.
30. Reignier J et al. Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients: *Crit Care Med* 2002; 30 (6): 1237–41.
31. Makkar J et al. Comparison of erythromycin versus metoclopramide for gastric feeding intolerance in patients with traumatic brain injury: A randomized double-blind study. *Saudi J Anaesth* 2016; 10 (3): 308.
32. Jandee S, Wetwittayakhleng P, Boonsri P. Efficacy of prucalopride in critically ill patients with paralytic ileus: A pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36 (2): 362–6.
33. Lewis K et al. The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016; 20 (1): 259.
34. Maruna P, Fraško R, Gürlich R. Plasma procalcitonin in patients with ileus: relations to other inflammatory parameters. *Physiol Res* 2008; 481–6.
35. Schwarz NT et al. Pathogenesis of Paralytic Ileus: Intestinal Manipulation Opens a Transient Pathway Between the Intestinal Lumen and the Leukocytic Infiltrate of the Jejunal Muscularis. *Ann Surg* 2002; 235 (1). P. 31–40.
36. Liu L et al. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase pathway by lipopolysaccharide aggravates postoperative ileus in colorectal cancer patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37 (3): 518–30.
37. Lehrskov LL, Christensen RH. The role of interleukin-6 in glucose homeostasis and lipid metabolism. *Semin Immunopathol* 2019; 41 (4): 491–9.
38. Rana SV et al. Relationship of cytokines, oxidative stress and GI motility with bacterial overgrowth in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* 2014; 8 (8): 859–65.
39. Fukaura K et al. Mucosally Expressed Cytokines are Associated with the Esophageal Motility Function. *Digestion* 2018; 98 (2): 95–103.
40. Stakenborg N et al. Preoperative administration of the 5-HT₄ receptor agonist prucalopride reduces intestinal inflammation and shortens postoperative ileus via cholinergic enteric neurons. *Gut* 2019; 68 (8): 1406–16.
41. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Медицинская иммунология*. 2018;. 20 (6): 785–96. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells. *Medical Immunology*. 2018;. 20 (6): 785–96. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кротенко Николай Петрович – анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ».
E-mail: npkrotenko@gmail.com

Гриненко Марина Сергеевна – анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Поступила в редакцию: 30.06.2023

Поступила после рецензирования: 04.07.2023

Принята к публикации: 06.07.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nikolai P. Krotenko – Anesthesiologist-resuscitator, Yudin City Clinical Hospital. E-mail: npkrotenko@gmail.com

Marina S. Grinenko – Anesthesiologist-resuscitator, Yudin City Clinical Hospital

Received: 30.06.2023

Revised: 04.07.2023

Accepted: 06.07.2023



Клинический случай

Сирингома. Почему так сложно поставить клинический диагноз дерматологу?

Л.И. Глебова¹, Е.В. Задюнченко^{✉1}, Е.Е. Радионова², Ю.А. Мурашова²¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;²Филиал «Клиника им. В.Г. Короленко» ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия[✉]z777kat@inbox.ru

Аннотация

Сирингома – довольно редко встречающееся доброкачественное новообразование из придатков кожи потовых желез. В основном высыпания характерны для женщин среднего возраста. Описаны линейные и эруптивные высыпания на коже. В статье прослеживается анамнез заболевания у женщины, которой в течение длительного времени в разных городах России не могли поставить правильный диагноз.

Ключевые слова: сирингома, потовые железы, гистологическое исследование, пороки развития кожи, редкие синдромы.**Для цитирования:** Глебова Л.И., Задюнченко Е.В., Радионова Е.Е., Мурашова Ю.А. Сирингома. Почему так сложно поставить клинический диагноз дерматологу? Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 93–96. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00239

Clinical Case

Syringoma. Why is it so difficult for a dermatologist to make a clinical diagnosis?

Larisa I. Glebova¹, Ekaterina V. Zadionchenko^{✉1}, Ekaterina E. Radionova², Yulia A. Murashova²¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;²Korolenko Hospital – branch of Moscow Research and Practical Center of Dermatology and Cosmetology, Moscow, Russia[✉]z777kat@inbox.ru

Abstract

Syringoma is a fairly rare benign neoplasm of the dermal appendages of the sweat glands. Basically, rashes are typical for middle-aged women. Linear and eruptive skin rashes have been described. The article traces the anamnesis of the disease in a woman who for a long time in different cities of Russia could not be correctly put diagnose.

Key words: syringoma, sweat glands, histological examination, skin malformations, rare syndromes.**For citation:** Glebova L.I., Zadionchenko E.V., Radionova E.E., Murashova Y.A. Syringoma. Why is it so difficult for a dermatologist to make a clinical diagnosis? *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (5): 93–96 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00239

Среди опухолей потовых желез различают разные типы аденом и эпителиом.

Классификация опухолей придатков кожи основана на происхождении и клеточном составе. Различают новообразования с эккриновым и апокриновым происхождением опухоли, происходящие из волосяного фолликула или сальной железы, в некоторых случаях они бывают комбинированного происхождения [1]. Какой же из этих типов опухоли довольно часто встречается на практике? Это эпителиома апокриновой железы – сирингома, имеющая синонимы: туберозная множественная лимфангиома Капоши, высыпная гидроаденома, сирингоцистаденома [2].

Это круглые или овальной формы множественные небольшие от булавочной головки до зерен пшеницы опухоли, слегка возвышающиеся над кожей, желтоватого или красноватого цвета, достаточно плотной консистенции. Никогда самопроизвольно не исчезают и

наблюдаются чаще у женщин, чем у мужчин. Обнаруживаются на коже в любых местах, начиная от лица, век до нижних конечностей.

Особое значение при постановке диагноза сирингомы имеет гистологическая картина: опухоль расположена в среднем слое дермы и состоит из многочисленных мелких эпителиальных кист и узких темных тяжей, состоящих из базальных клеток. Клетки стенки кисты общим видом напоминают апокринные железы. При микроскопическом исследовании отмечается, что опухоль состоит из круглых овальных или вытянутых клеток или представлена в виде кист [3].

Сирингома – доброкачественное заболевание, не имеет серьезных осложнений.

В дерматологическом стационаре мы наблюдали женщину среднего возраста с множественными высыпаниями сирингом повсеместно на всех участках кожного покрова. Интерес этого случая в том, что в течение

30 лет дерматологи многих городов России, где проживала и куда обращалась женщина, не могли поставить правильный диагноз. Он был поставлен в Москве после изучения гистологических препаратов.

Клинический случай

Больная С., 67 лет, наблюдалась нами в стационаре филиала «Клиника им. В.Г. Короленко», куда поступила с предварительным диагнозом «красный плоский лишай кожи».

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение 30 лет, когда впервые появились высыпания на коже лица, еще появление высыпаний не связывает. Проживает в селе в Башкирии. В городе Уфе 25 лет назад был выставлен диагноз «ксантомадоз». Тогда же, приехав в Москву по совету знакомого, обратилась в институт красоты, где диагноз кожного заболевания установлен не был. Пациентка самостоятельно не проводила никаких лечебных мероприятий. На тот момент высыпания уже распространились с лица на кожу верхней трети шеи. В течение следующих 15–18 лет лечения она не получала. Переехав в Москву, в 2022 г. во время диспансеризации терапевтом направлена к дерматологу в филиал «Солнцевский», где при осмотре поставлен диагноз «красный плоский лишай» и дано направление на консультацию в ООСМП. В январе 2023 г. после осмотра дерматологами поставлен диагноз «множественные эруптивные синингоммы?». Для уточнения диагноза была рекомендована биопсия кожи. При повторном обращении к дерматологу по месту жительства в Москве направлена на стационарное лечение в филиал «Клиника им. В.Г. Короленко».

Клинический осмотр. Кожный процесс носит распространенный характер, располагается на коже туловища (рис. 1, 2), шеи (рис. 3, 4), верхних и нижних конечностях. Высыпания представлены множественными мелкими, едва возвышающимися над уровнем кожи, резко ограниченными плотноватыми миллиум-подобными опухолевидными элементами со слегка блестящей как бы просвечивающей темно-розовой или желтовато-коричневой, или нормального цвета кожи поверхностью. Часть из них сливается в бляшки до 1 см в диаметре. Шелушение на их поверхности отсутствует [4]. Дермографизм красный. Ногтевые пластины кистей рук не изменены.

Результаты клинко-диагностического обследования. Электрокардиография: синусовая брадикардия, частота сердечных сокращений – 56 уд/мин.

Лабораторные исследования. Исследование на коронавирус: (Coronavirus) COVID-19 (2019-nCoV) не обнаружен.

Общий клинический анализ мочи: без патологии.

Общий клинический анализ крови: эритроциты – $5,20 \times 10^{12}/л$; лимфоциты – 36; моноциты – 7; тромбоциты – $278 \times 10^9/л$; лейкоциты – $6,1 \times 10^9/л$; эозинофилы – 0; СОЭ – 8 мм/ч; гемоглобин – 136,0 г/л.

Биохимический анализ крови: общий белок – 67,8 г/л; общий холестерин – 4,3 ммоль/л; общий билирубин –

Рис. 1. Пациентка С., 67 лет Множественные папулезные высыпания на коже груди.

Fig. 1. Patient S. aged 67. Generalized papular rash on the skin of the chest.



Рис. 2. Пациентка С., 67 лет. Множественные папулезные высыпания на коже туловища.

Fig. 2. Patient S. aged 67. Generalized papular rash on the on the skin of the trunk.



10,8 мкмоль/л; аспартатаминотрансфераза – 26,8 МЕ/л; аланинаминотрансфераза – 25,4 МЕ/л; мочевины – 7,4 ммоль/л; креатинин – 96 мкмоль/л; глюкоза – 4,6 ммоль/л.

Исследование антигенов: Hepatitis B, C virus (иммуноферментный анализ) – отрицательно.

Рис. 3. Пациентка С., 67 лет. Множественные опухолевидные высыпания на коже шеи.
Fig. 3. Patient S. aged 67. Generalized tumor-like rash on the skin of the neck.



Морфологическое исследование. Биопсийный материал фрагмента кожи: эпидермис обычной толщины, его слои дифференцированы, гиперпигментация кератиноцитов базального слоя. В дерме обнаруживаются мелкие кистоподобные структуры, выстланные двумя слоями уплощенных эпителиальных клеток, в полости которых присутствует гомогенные эозинофильные массы. Вокруг сосудов дермы скудные скопления гистиоцитов и лимфоцитов. Заключение: выявленные изменения соответствуют диагнозу «сирингома».

Больная выписана из стационара с установленным клиническим и гистологическим диагнозом «сирингома».

По данным ученых, особенно часто сирингома встречается у пациентов с синдромом Дауна, Марфана, Элерса–Данлоса. Описаны линейной формы сирингомы, а также эруптивные варианты, возникающие в течение короткого времени [5]. Частота сирингомы у больных синдромом Дауна в 30 раз выше, чем в популяции больных с другими психическими заболеваниями. Сирингома нередко сочетается с доброкачественными опухолями или пороками развития кожи [5, 6]. Если о клинике болезни Дауна врачи имеют достаточно ясное представление, то о синдроме Марфана и Элерса–Данлоса нужно сказать отдельно.

Синдром Марфана – это сложный врожденный порок развития, проявляющийся атрофией кожи, слабо развитой подкожной клетчаткой и мышечной тканью. Вследствие дряблости сухожилий суставы конечностей находятся в состоянии подвывиха. Это сложный полисимптомный рецессивно наследуемый порок развития [7].

Синдром Элерса–Данлоса выражается большой растяжимостью межсуставных связок пальцев рук, что спо-

собствует легкому разгибанию пальцев по направлению к тылу кисти. Кожа обычно вялая. По наблюдениям дерматологов именно у лиц с такими диагнозами может возникать сирингома [7].

Сирингому следует дифференцировать от других опухолей потовых желез: таких как аденоидно-кистозная эпителиома Брука, множественная узелковая ксантома, невус сальных желез, базалиома, себорейный кератоз, трихоэпителиома, аденома сальных желез Прингля [2].

Аденоидно-кистозная эпителиома Брука, как и сирингома, чаще возникает у женщин, имеет множественные очаги поражения. Элементы имеют гладкую поверхность и могут сочетаться с другими новообразованиями кожи. Гистологически эпителиома Брука отличается от сирингомы наличием структур, напоминающих волосяные фолликулы [8].

Множественная узелковая ксантома отличается от сирингомы желто-оранжевой окраской элементов. Места высыпаний такие же, как у сирингом (веки, лицо, шея, конечности). Гистологически ксантома характеризуется наличием ксантомных клеток и отличается от сирингомы отсутствием кистозных образований в дерме [7, 8].

Невус сальных желез может локализоваться на лице, шее и представлен мелкими узелками желтовато-коричневая цвета, образующих сливающиеся очаги. Гистологически характерно наличие сально-железистых структур [9].

Базалиома имеет характерную клиническую картину в виде бляшки или кисты, по периферии опалесцирующие плотные узелки. Гистологическая картина базалиомы заключается в пролиферации клеток, напоминающих базальные клетки эпидермиса. Характерной гистологиче-

ской структурой опухоли является клеточный комплекс мелких, так называемых базалиоидных, интенсивно окрашенных клеток. Одним из важных признаков является наличие по периферии клеточных комплексов зоны радиально расположенных крупных клеток высокой призматической формы с овальными или слегка вытянутыми ядрами, напоминающих частокол или палисад [10].

Себорейный кератоз отличается от сириномы клинически. Это очаги поражения в виде пигментных пятен и бляшек с кератотическими наслоениями. В гистологии обнаруживается пролиферация клеток шиповатого слоя эпидермиса с образованием роговых кист. В эпидермисе большое количество меланина [2].

Трихоэпителиома – это доброкачественная опухоль волосяного фолликула. Возникает у мужчин и женщин на голове, лице, шее, реже на туловище. В отличие от нее элементы сириномы имеют миллиум-подобный характер. Гистологически трихоэпителиома характеризуется островками эпителиальных клеток с наличием кистозных полостей, заполненных роговыми клетками. Полости кист выстланы многослойным плоским эпителием [11, 12].

Литература / References

- Kazakov DV, McKee PH, Michal M, Kacerovska D. Cutaneous Adnexal Tumors, 1-st ed. Lippincott Williams and Wilkins Health, Philadelphia; 2012. Under Creative Commons License: Attribution.
- Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей. Под ред. проф. Б.А. Беренбеяна, проф. А.А. Студинина. М.: Медицина, 1992. Differential'naya diagnostika kozhnyh boleznej. Differential diagnosis of skin diseases. A guide for doctors. Ed. Prof. B.A. Berenbejn, Prof. A.A. Studinica. Moscow: Medicina, 1992 (in Russian).
- Ciarloni L, Frouin E, Bodin F, Cribier B. Syringoma: a clinicopathological study of 244 cases. Ann Dermatol Venerol 2016; 143 (8–9): 521–8.
- Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айкастан, 1992. Kalamkaryan A.A., Mordovcev V.N., Trofimova L.YA. Clinical dermatology. Rare and atypical dermatoses. Erevan: Ajastan, 1992 (in Russian).
- Jacobs S, Grussendorf-Conen EI. Disseminierte eruptive Syringome bei Down-Syndrom [Disseminated eruptive syringomas in Down syndrome]. Hautarzt 2004; 55 (1):70–2. DOI: 10.1007/s00105-003-0668-1. PMID: 14749866.
- Schepis C, Siragusa M, Palazzo R et al. Palpebral syringomas and Down's syndrome. Dermatol (Basel) 1994; 189 (3): 248–50.
- Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D et al. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. Ann Cardiothorac Surg 2017; 6 (6): 582–94. DOI: 10.21037/acs.2017.11.03. PMID: 29270370; PMCID: PMC5721110.
- Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные пороки развития кожи. Клиника. Морфология. Лечение. Атлас. М.: Наука, 2004. Mordovcev V.N., Mordovceva V.V., Mordovceva V.V. Hereditary skin malformations. Clinic. Morphology. Treatment. Atlas. Moscow: Nauka, 2004 (in Russian).
- Kiedrowicz M et al. Therapeutic effects of CO2 laser therapy of linear nevus sebaceous in the course of the Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii 2013; 30 (5): 320.
- Цветкова Г.Н., Мордовцев В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. М.: Медицина, 1986. Cvetkova G.N., Mordovcev V.N. Pathomorphological diagnosis of skin diseases. Moscow: Medicina, 1986 (in Russian).
- Козловская В.В. Доброкачественные новообразования из придатков кожи. Новообразования из потовых желез (Часть 1). Consilium Medicum. 2019; 21 (12.2): 68–71. DOI: 10.26442/24143537.2019.4.190685 Kozlovskaya V.V. Benign adnexal neoplasms. Neoplasms from sweat glands (Part 1). Consilium Medicum. 2019; 21 (12.2): 68–71. DOI: 10.26442/24143537.2019.4.190685 (in Russian).
- Ибрагимов Ш.И., Мавлянова Ш.З., Арипова Ф.М. Клинические наблюдения доброкачественных новообразований придатков кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2012; 10 (1): 20–3. Ibragimov Sh.I., Mavlyanova Sh.Z., Aripova F.M. Clinical observations of benign neoplasms of skin appendages. Clinical dermatology and venereology. 2012; 10 (1): 20–3 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Глебова Лариса Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6497-7062

Задюченко Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

Радионова Екатерина Евгеньевна – врач-дерматовенеролог, зав. дерматологическим отд-нием, Филиал «Клиника им. В.Г. Короленко» ДВО №2. ORCID 0000-0002-2642-9126

Мурашева Юлия Александровна – врач-дерматовенеролог, Филиал «Клиника им. В.Г. Короленко» ДВО №2

Поступила в редакцию: 26.06.2023

Поступила после рецензирования: 30.06.2023

Принята к публикации: 06.07.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Larisa I. Glebova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6497-7062

Ekaterina V. Zadionchenko – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

Ekaterina E. Radionova – Dermatovenerologist, Korolenko Hospital – branch of Moscow Research and Practical Center of Dermatology and Cosmetology

Yulia A. Murashova – Dermatovenerologist, Korolenko Hospital – branch of Moscow Research and Practical Center of Dermatology and Cosmetology

Received: 26.06.2023

Revised: 30.06.2023

Accepted: 06.07.2023



Клиническая задача для самоконтроля. Молодой пациент с жалобами на частый «жирный» стул и кашель с мокротой

Л.И. Дворецкий✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉dvoretski@mail.ru

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Клиническая задача для самоконтроля. Молодой пациент с жалобами на частый «жирный» стул и кашель с мокротой. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 97–100. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00240

Clinical case for self-monitoring. Young patient complaining of frequent steatorrhea and wet cough

Leonid I. Dvoretsky✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉dvoretski@mail.ru

For citation: Dvoretsky L.I. Clinical case for self-monitoring. Young patient complaining of frequent steatorrhea and wet cough. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (5): 97–100 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00240

20-летний больной обратился с жалобами на частый «жирный» стул, особенно после приема жирной пищи, кашель с мокротой, одышку при нагрузке. Страдает поносами с детского возраста. Диагностировали хронический энтероколит. В 16-летнем возрасте диагностирован хронический бронхит, протекающий с частыми обострениями в виде повышения температуры, выделения желто-зеленоватой мокроты, эпизодов кровохарканья. Обострения купировались антибиотиками. За последнее время количество выделяемой мокроты увеличилось до 50–60 мл/сут, появилась одышка при незначительной нагрузке. Отмечает плохую переносимость жаркой погоды (склонность к обморочным состояниям). Со слов больного, его сестра умерла в детском возрасте от пневмонии.

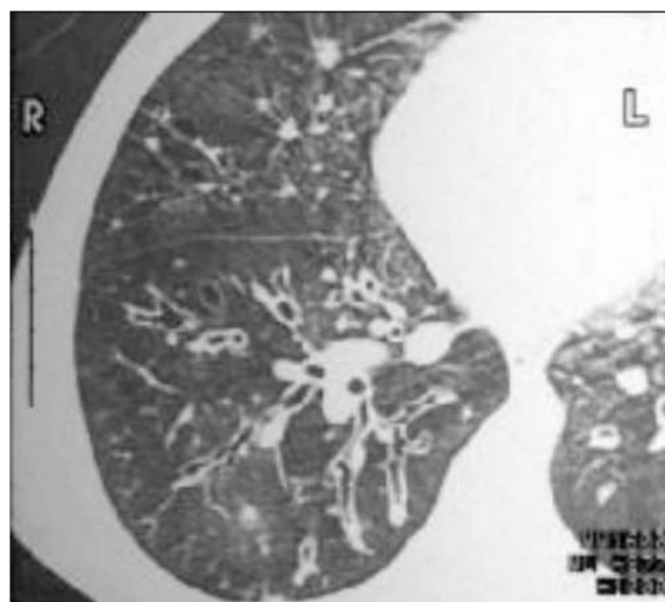
Рис. 1. Внешний вид пальцев рук.
Fig. 1. Appearance of fingers.



Объективно: состояние больного тяжелое, снижение массы тела, утолщение концевых фаланг пальцев (рис. 1). Грудная клетка бочкообразной формы. Дыхание жесткое, единичные сухие хрипы, в нижних отделах справа влажные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхания – 20/мин. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений – 92/мин, артериальное давление – 100/70 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены. Со стороны других органов и систем без особенностей.

Анализ крови: Hb – 110 г/л, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $10 \times 10^9/л$. Эозинофилы – 2, нейтрофилы

Рис. 2. Компьютерная томограмма легких.
Fig. 2. CT scan of the lungs.



палочкоядерные – 8, нейтрофилы сегментоядерные – 68, лимфоциты – 15, моноциты – 7. СОЭ – 20 мм/ч.

Анализ мочи: относительная плотность – 1016; белок – 1,6%. Лейкоциты – 2–3 в поле зрения; эритроциты – 2–3 в поле зрения; цилиндры гиалиновые – 2–4 в поле зрения. Мокрота: желтого цвета; лейкоциты – 20–30 в поле зрения; эритроциты – 4–5 в поле зрения. Анализ кала: много непереваренного жира.

Томография органов грудной клетки представлена на рис. 2. Функция внешнего дыхания – нарушения вентиляции по обструктивному типу.

Какое утверждение наиболее правильно?

А. Системное заболевание с поражением легких, почек, кишечника.

Б. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких с поражением почек.

В. Необходимо проведение колоноскопии для выявления причины неустойчивого стула.

Г. Наиболее информативным диагностическим методом является исследование концентрации ионов натрия и хлора в потовой жидкости.

Д. Оптимальным антибактериальным препаратом для лечения бронхолегочной инфекции может быть цефотаксим.

Верный ответ на с. 98.

Ответ на клиническую задачу «Молодой пациент с жалобами на частый «жирный» стул и кашель с мокротой»

Correct answer on clinical case «Young patient complaining of frequent steatorrhea and wet cough»

Верный ответ: Г. Наиболее информативным диагностическим методом является исследование концентрации ионов натрия и хлора в потовой жидкости.

Обсуждение

Симптоматика хронического гнойного бронхита у молодого некурящего больного с эпизодами кровохарканья и большим количеством мокроты позволяет предполагать наличие бронхоэктазов, что подтверждается на компьютерной томограмме. Симптом гипертрофической остеоартропатии («барабанные пальцы») свидетельствует о давности гнойно-воспалительного легочного процесса. Особенностью пациента является наличие симптоматики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы с преимущественным снижением активности липазы (плохая переносимость жирной пищи, большое количество непереваренного жира в кале). Сочетание бронхо-легочной и кишечной симптоматики не является случайным, а с учетом развития заболевания с детского возраста и смерти сестры пациента от какого-то «легочного» заболевания дает основание предполагать так называемый кистозный фиброз или муковисцидоз (МВ).

В основе развития МВ лежит мутация генов, ответственных за продукцию белка, регулирующего мембранную проницаемость ионов хлора. Выявлено более 1 200 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов МВ, из которых большинство являются редкими или даже уникальными. Вследствие продукции дефектного белка-регулятора проницаемости ионов хлора и натрия наблюдается нарушение секреторной функции слизистых и серозных желез со сгущением бронхиального секрета и последующим развитием бронхиальной обструкции, сегментарных ателектазов, формированием бронхо- и бронхоэктазов, инфицированием дыхательных путей грамотрицательными микроорганизмами, в частности синегнойной палочкой. Частота

выявления синегнойной палочки среди всех возрастных групп при МВ составляет 50–60%, а среди пациентов старше 20 достигает 80%. С учетом этого антибактериальная терапия больных МВ должна включать антибактериальные препараты с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цiproфлоксацин, меропенем). Закупорка выводных панкреатических протоков ведет к развитию кистозного фиброза поджелудочной железы, проявляющегося признаками внешнесекреторной недостаточности. Одним из характерных лабораторных признаков внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, имеющегося у данного больного, является наличие нейтрального жира в кале. Имеющиеся изменения в моче в виде протеинурии, гематурии и цилиндрурии у данного пациента позволяют заподозрить наличие амилоидоза почек, который часто развивается у больных бронхоэктазами.

Долгие годы в связи с чрезвычайно низкой выживаемостью больных МВ являлся проблемой педиатрической клиники, однако в настоящее время растет число случаев диагностики заболевания у взрослых, которым диагноз МВ ставится после 18 лет. Продолжительность жизни больных МВ в настоящее время увеличилась и при адекватной терапии (антибиотики, нутритивная поддержка и др.) достигает у некоторых 40 лет. Диагноз МВ подтверждается исследованием концентрации натрия и хлора в потовой жидкости. Если у здоровых детей концентрация натрия и хлора в поте не превышает 40 ммоль/л, то у больных МВ она достигает 60 ммоль/л и выше. Потовый тест является золотым стандартом прижизненной диагностики МВ. В настоящее время для диагностики МВ используются молекулярно-генетические методы исследования.

Литература/References

Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2021.
Cystic fibrosis (mukoviscidoz). Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2021 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию: 11.01.2023

Поступила после рецензирования: 26.02.2023

Принята к публикации: 23.03.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Leonid I. Dvoretzky – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Received: 11.01.2023

Revised: 26.02.2023

Accepted: 23.03.2023

Правила подготовки рукописей для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, места работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где они находятся.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В:» («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.