

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени академика И. П. ПАВЛОВА

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXV · № 2 · 2018

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2018

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – *Багненко Сергей Фёдорович*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора –

Звартау Эдвин Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, директор института фармакологии им. А. В. Вальдмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Полушин Юрий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь – *Хрусталёв Максим Борисович*, кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аль-Шукри Сальман Хасунович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом урологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Афанасьев Борис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, директор Института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранцевич Евгений Робертович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беженарь Виталий Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Витрицак Алина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вишняков Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дубина Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, академик РАН, Первый проректор ФГБУ ВОиН «Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет РАН» Минобрнауки России (Академический университет), Санкт-Петербург, Россия

Дулаев Александр Кайсинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии Государственного бюджетного

учреждения «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии, руководитель отдела абдоминальной онкологии НИИ хирургии и неотложной медицины, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Исаева Елена Рудольфовна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Корольков Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Мельникова Елена Валентиновна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача СПбГБУЗ «Городская больница № 26», руководитель Регионального сосудистого центра, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ в СЗФО, Санкт-Петербург, Россия

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петрищев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент МАН ВШ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Потапчук Алла Аскольдовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пчелина Софья Николаевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной генетики человека Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова», заведующий лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резник Олег Николаевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донор-

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ства научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Рыбакова Маргарита Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семёнов Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии общей с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Смирнов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, директор НИИ нефрологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тец Виктор Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Томсон Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Томоян Арег Артемович – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика Чернуцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Черемилло Владислав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии, заслуженный врач России, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Яременко Андрей Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Yekaterina Zueva – M. D., Ph. D., D. Sci (Med.), Senior Researcher, Ariel University, Israel

Dr. Igor Jouline – Joint Faculty Professor, Department of Microbiology; Distinguished Scientist, Oak Ridge National Laboratory, University of Tennessee

Э. К. Айламазян – акад. РАН (Санкт-Петербург)

Ю. С. Астахов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

В. Л. Быков – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

А. А. Воробьев – акад. РАН (Москва)

Г. И. Воробьев – акад. РАН (Москва)

А. М. Дыгай – д. м. н., проф. (Томск)

Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

М. Т. Луценко – д. м. н., проф. (Благовещенск)

Л. В. Поташов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

М. Р. Сапин – акад. РАН (Москва)

С. Б. Середенин – акад. РАН (Москва)

А. А. Скоромец – акад. РАН (Санкт-Петербург)

М. М. Соловьев – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

А. С. Тиганов – акад. РАН (Москва)

Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

Н. А. Яцикий – акад. РАН (Санкт-Петербург)

Г. Г. Лежава – д. м. н., проф. (Тбилиси)

Jan M. van Ree (Нидерланды)

F. De Rosa (Италия)

George E. Woody (США)

James A. Hoxie (США)

Ian Frank (США)

A. Zander (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko, Dr. Sci. (Med.), prof.
Academician, Russian Academy of Sciences

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), prof.

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

Executive Secretary –

M. B. Khrustalev, Cand. Sci. (Med.)

S. Kh. Al-Shukri – Dr. Sci. (Med.), prof.

B. V. Afanasiev – Dr. Sci. (Med.), prof.

E. I. Baranova – Dr. Sci. (Med.), prof.

E. R. Barantsevich – Dr. Sci. (Med.), prof.

V. F. Bezhenar – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. A. Vitrischak – Cand. Sci. (Med.)

N. I. Vishniakov – Dr. Sci. (Med.), prof.

M. V. Dubina – Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

A. K. Dulaev – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. A. Zakharenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

M. M. Ilkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.

E. R. Isaeva – Dr. Sci. (Med.), prof.

I. B. Jouline – Cand. Sci. (Biol.)

Ye. E. Zueva – Dr. Sci. (Med.)

S. A. Karpischenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. Yu. Korolkov – Dr. Sci. (Med.)

D. A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), prof.

E. V. Melnikova – Dr. Sci. (Med.)

N. G. Neznanov – Dr. Sci. (Med.), prof.

N. N. Petrishchev – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. A. Potapchuk – Dr. Sci. (Med.), prof.

S. N. Pchelina – Dr. Sci. (Biol.)

O. N. Reznik – Dr. Sci. (Med.)

M. G. Rybakova – Dr. Sci. (Med.), prof.

D. Yu. Semjonov – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. V. Smirnov – Dr. Sci. (Med.), prof.

V. V. Tez – Dr. Sci. (Med.), prof.

V. V. Tomson – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. A. Totolian – Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

V. I. Trofimov – Dr. Sci. (Med.), prof.

V. U. Cherebillo – Dr. Sci. (Med.), prof.

E. V. Shliakhto – Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

A. I. Yarjomenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

EDITORIAL COUNCIL OF THE JOURNAL «RECORDS»

E. K. Ailamazyan – Academician, Russian
Academy of Sciences (St. Petersburg)

Yu. S. Astakhov – prof. (St. Petersburg)

V. L. Bykov – prof. (St. Petersburg)

A. A. Vorobjov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)

G. I. Vorobjov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)

A. M. Dygai – prof. (Tomsk)

N. V. Kornilov – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (St. Petersburg)

M. T. Lytsenko – prof. (Blagoveshchensk)

L. V. Potashov – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (St. Petersburg)

M. R. Sapin – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)

S. B. Seredenin – academician RAS (Moscow)

A. A. Scoromets – academician RAS
(St. Petersburg)

M. M. Solovjov – prof. (St. Petersburg)

A. S. Tiganov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)

G. B. Fedosejev – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (St. Petersburg)

I. S. Freidlin – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (St. Petersburg)

N. A. Yaitsky – Academician, Russian Academy
of Sciences (St. Petersburg)

G. G. Lezhava – prof. (Tbilisi)

Jan M. van Ree (Netherlands)

F. De Rosa (Italy)

George E. Woody (USA)

James A. Hoxie (USA)

Ian Frank (USA)

A. Zander (Germany)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

С. А. Лаптиев, М. А. Корженевская, А. П. Соколенко, А. Г. Иевлева, Е. Н. Имянитов МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКА ЯИЧНИКОВ	7
А. К. Дулаев, А. Н. Цед, И. А. Фильченко, Н. Е. Муштин ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ВИТАМИНА D НА КОСТНО-СУСТАВНУЮ СИСТЕМУ	19
Е. А. Скорнякова, Л. Г. Заславский, Н. А. Неофидов, С. Л. Воробьев, А. А. Готовчиков, О. В. Родионова, А. Г. Ковеленов, О. Л. Заславская СЛУЧАЙ НЕЙРОБЛАСТОМЫ У ВЗРОСЛОГО: обзор литературы и описание клинического случая	32

Оригинальные работы

И. Д. Пелевина, Н. Л. Шапорова, В. И. Трофимов, О. В. Дудина, В. Н. Марченко, М. А. Буймов, Н. Ф. Григорян, Ю. И. Платонова ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КУРИТЕЛЬНОГО СТАТУСА, УРОВНЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ, РЕСПИРАТОРНОЙ СИМПТОМАТИКИ И МОТИВАЦИИ К ОТКАЗУ ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ	39
В. В. Потёмкин, Т. С. Варганова, Е. В. Агеева ХИРУРГИЧЕСКИЙ ИНДУЦИРОВАННЫЙ АСТИГМАТИЗМ ПРИ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНЫМ СИНДРОМОМ	46
В. А. Михайлов, И. В. Хяникяйнен АЛГОРИТМ ПСИХОЛОГО-ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА	52
С. Б. Улитовский, А. В. Антипова ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЗУБНЫХ ПАСТ С РАЗЛИЧНЫМИ АКТИВНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ	57
В. В. Андреев, А. И. Сычёв, Е. Р. Баранцевич, Т. В. Лалаян ТЕХНОЛОГИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ СТАБИЛОГРАФИИ С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ДИСКА ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ	62

В помощь практическому врачу

К. А. Анисимова, Д. И. Василевский, А. Ю. Корольков, С. Г. Баландов, А. С. Лапшин, Е. В. Киселева, Л. И. Давлетбаева ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КУЛЬТИ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ: клиническое наблюдение	69
Р. А. Гапешин, А. А. Яковлев, А. Г. Смочилин, А. В. Гавриченко, М. С. Пушкарёв СПИНАЛЬНАЯ ДУРАЛЬНАЯ АРТЕРИОВЕНОЗНАЯ ФИСТУЛА: клинический случай и обзор литературы	75

CONTENTS

Reviews and lectures

S. A. Laptiev, M. A. Korzhenevskaya, A. P. Sokolenko, A. G. Iyevleva, E. N. Imyanitov MEDICAL AND GENETIC COUNSELING OF HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER	7
A. K. Dulaev, A. N. Tsed, I. A. Filchenko, N. E. Mushtin FEATURES OF THE EFFECT OF VARIOUS FORMS OF VITAMIN D ON THE BONE AND JOINT SYSTEM	19
E. A. Skorniakova, L. G. Zaslavskii, N. A. Neofidov, S. L. Vorobev, A. A. Gotovchikov, O. V. Rodionova, A. G. Kovel'nov, O. L. Zaslavskaya NEUROBLASTOMA IN ADULT: case report and literature review	32

Original papers

I. D. Pelevina, N. L. Shaporova, V. I. Trofimov, O. V. Dudina, V. N. Marchenko, M. A. Buimov, N. F. Grigorjan, Ju. I. Platonova GENDER PECULIARITIES OF SMOKING STATUS, LEVEL OF THE NICOTINE DEPENDENCE, RESPIRATORY SYMPTOMS AND MOTIVATION TO TOBACCO CESSATION	39
V. V. Potemkin, T. S. Varganova, E. V. Ageeva SURGICALLY INDUCED ASTIGMATISM IN PHACOEMULSIFICATION IN PATIENTS WITH PSEUDOEXFOLIATIVE SYNDROME	46
V. A. Mikhailov, I. V. Khianikiainen ALGORITHM OF PSYCHOLOGICAL AND PSYCHOTHERAPEUTIC SUPPORT OF PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA	52
S. B. Ulitovskiy, A. V. Antipova THE STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF USING THE CERTAIN TOOTHPASTES WITH DIFFERENT ACTIVE INGREDIENTS	57
V. V. Andreev, A. I. Sychev, E. R. Barantsevich, T. V. Lalaian TECHNOLOGY OF COMPUTER STABILOGRAPHY WITH BIOLOGICAL FEEDBACK IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH LUMBAR-SACRAL HERNIAS	62

Practical guidelines

K. A. Anisimova, D. I. Vasilevskii, A. Iu. Korolkov, S. G. Balandov, A. S. Lapshin, E. V. Kiseleva, L. I. Davletbaeva EXPERIENCE OF THE SUCCESSFUL USING OF VACUUM THERAPY IN THE TREATMENT OF GASTRIC LEAK AFTER LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY: case report	79
R. A. Gapeshin, A. A. Yakovlev, A. G. Smochilin, A. V. Gavrichenko, M. S. Pushkaryov SPINAL DURAL ARTERIOVENOUS FISTULA: clinical case and literature review	75



Обзоры и лекции / Reviews and lectures

© Коллектив авторов, 2018
УДК [618.19+618.11]-006.6:612.6.051-084:575.1

С. А. Лаптиев^{1*}, М. А. Корженевская¹, А. П. Соколенко², А. Г. Иевлева²,
Е. Н. Имянитов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКА ЯИЧНИКОВ

Резюме

Наследственный рак молочной железы и яичников является одной из самых распространенных генетических патологий. Медико-генетическое консультирование пациентов с наследственными формами рака и членов их семей является неотъемлемой составляющей оказания онкологической помощи, так как позволяет разработать комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на наблюдение за здоровыми индивидуумами и создание персонализированных подходов к лечению пациентов.

Ключевые слова: семейные формы рака, наследственный рак молочной железы и рак яичников, гены *BRCA 1/2*, медико-генетическое консультирование, профилактика

Лаптиев С. А., Корженевская М. А., Соколенко А. П., Иевлева А. Г., Имянитов Е. Н. Медико-генетическое консультирование при наследственных формах рака молочной железы и рака яичников. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018; 25(2):7–18. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-7-18.

* Автор для связи: Лаптиев Сергей Александрович, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: telula87@gmail.com.

© Composite authors, 2018
UDC [618.19+618.11]-006.6:612.6.051-084:575.1

S. A. Laptiev^{1*}, M. A. Korzhenevskaya¹, A. P. Sokolenko², A. G. Iyevleva²,
E. N. Imyaninov²

¹ Pavlov University, Russia, Saint-Petersburg

² Federal State Budgetary Institution «N. N. Petrov Institute of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Saint-Petersburg

MEDICAL AND GENETIC COUNSELING OF HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER

Summary

Hereditary breast and ovarian cancer is one of the most common genetic pathology. Medical and genetic counseling of patients with hereditary breast and ovarian cancer and their families plays the important role in cancer care, as it helps to develop the set of diagnostic, preventive and therapeutic measures aimed at monitoring healthy individuals and to create personalized approaches to the treatment of patients.

Keywords: familial cancer, hereditary breast and ovarian cancer, genes *BRCA 1/2*, medical and genetic counseling, preventive care

* Laptiev S. A., Korzhenevskaya M. A., Sokolenko A. P., Iyevleva A. G., Imyaninov E. N. Medical and genetic counseling of hereditary breast and ovarian cancer. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(2):7–18. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-7-18.

Corresponding author: Sergei A. Laptiev, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: telula87@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых частых онкологических заболеваний, диагностируемых у женщин [1]. Ежегодно в мире

регистрируется около 1,7 млн новых случаев РМЖ [2]. Встречаемость РМЖ сильно варьирует в разных странах: она наиболее высокая среди жителей Северной Америки и Западной Европы и прибли-

зительно в 8 раз ниже среди женщин Японии и Китая [3, 4]. Среди всех онкологических заболеваний РМЖ и рак яичников (РЯ) относятся к самым частым разновидностям семейных форм рака. От 5 до 10 % случаев РМЖ и от 10 до 15 % случаев РЯ (особенно высокой степени злокачественности) являются наследственными [2, 5, 6]. Наиболее распространенные формы наследственного РМЖ ассоциированы с высоким риском развития РЯ, поэтому в медицинской литературе обычно применяется термин «синдром наследственного РМЖ и РЯ» («hereditary breast-ovarian cancer syndrome»). Эти онкологические заболевания представляют собой важную медицинскую проблему в связи с высокой заболеваемостью и смертностью среди женского населения [2].

Открытие семейных форм рака

В 1866 г. Р. Вгоса стал первым, кто описал семью с высокой частотой карцином молочной железы. Его супруга страдала РМЖ в молодом возрасте, и, когда он составил родословную ее семьи, он обнаружил, что опухоли молочной железы встречались в четырех поколениях. Его доклад был первым из

многих, указавших на то, что РМЖ может быть наследственным и передаваться из поколения в поколение [7]. Возможность существования наследственных форм рака также предположил А. Warthin в 1913 г. Он описал 4 семьи, в которых рак желудка наблюдался в пяти поколениях, и впервые ввел специальный термин для таких случаев — «раковая семья». В 1960–1990-х гг. был осуществлен целый ряд исследований, приведших к уточнению роли наследственных факторов в происхождении злокачественных новообразований и к идентификации конкретных генетических событий, ответственных за возникновение семейных раков разных локализаций. Важным шагом в понимании механизмов развития наследственной опухолевой патологии стала сформулированная в 1971 г. А. Knudson «двухударная» модель канцерогенеза, в соответствии с которой, для запуска процесса трансформации нормальных клеток в опухолевые необходимо присутствие двух независимых мутаций в генах — супрессорах опухолевого роста. На основе анализа данных литературы о детских эмбриональных новообразованиях авторы пришли к выводу, что опухоли одной и той же локализации

Таблица 1

Наследственные синдромы, ассоциированные с РМЖ и РЯ [15]

Гены	Синдром (OMIM #)	Риск развития новообразования в случае гетерозиготного носительства мутации
<i>BRCA1</i> (17q21)	Синдром наследственного РМЖ и РЯ (113705)	РМЖ: высокий риск (50–80 %). РЯ: высокий риск (40–50 %). Рак желудка
<i>BRCA2</i> (13q12.3)	Синдром наследственного РМЖ и РЯ (600185)	РМЖ, высокий риск (50–70 %). РЯ, промежуточный риск (10 %). Рак простаты, рак поджелудочной железы, меланома, рак желудка
<i>CHEK2</i> (22q12.1)	СНЕК2-ассоциированный РМЖ	РМЖ: 2-кратное увеличение риска
<i>PALB2</i> (16p12). <i>FANCA</i> (16q24.3). <i>FANCE</i> (6p22-p21). <i>BRIP1</i> (17q22)	Синдромы, ассоциированные с генами семейства FANC (114480, 610355, 607139, 600901, 605882)	Ген <i>PALB2</i> : значительное увеличение риска РМЖ. Другие гены семейства <i>FANC</i> : умеренное увеличение риска РМЖ
<i>CDH1</i> (16q22.1)	Синдром семейного рака желудка и лобулярного РМЖ (192090)	Рак желудка: высокий риск. Дольковый РМЖ: умеренное увеличение риска
<i>ATM</i> (11q22.3)	Синдром Луи – Бар (208900)	РМЖ: умеренное увеличение риска
<i>TP53</i> (17p13.1)	Синдром Ли – Фраумени (151623)	Высокая частота развития РМЖ в молодом возрасте, саркомы, остеосаркомы, опухоли мозга, лейкемии, аденокарциномы
<i>PTEN</i> (10q23.31)	Синдром Коудена (158350)	Высокий риск развития рака различных локализаций (РМЖ, рак щитовидной железы, рак эндометрия и др.)
<i>PTEN</i> (10q23.31)	Синдром Баньяна – Рилей – Ривалькаба (153480)	Высокий риск развития РМЖ, менингиомы, фолликулярных опухолей щитовидной железы
<i>STK1</i> (19p13.3)	Синдром Пейтц – Егерса (175200)	Повышенный риск развития новообразований различных локализаций (РМЖ, рак поджелудочной железы, рак шейки матки)
<i>MSH2</i> (2p22-p21). <i>MSH3</i> (5q11-q12). <i>MSH6</i> (2p16). <i>MLH1</i> (3p21.3). <i>PMS1</i> (2q31-q33). <i>PMS2</i> (7p22)	Синдром Линча, тип 2 (114400)	Значительное увеличение риска рака эндометрия и колоректального рака. Реже развиваются опухоли других органов (желудок, яичники, органы мочеполовой системы, глиальные опухоли мозга)

могут быть наследственными и ненаследственными (спорадическими), поскольку первоначальная мутация может произойти как в половой (герминальной), так и в соматической клетке. При этом в случае ненаследственной (спорадической) формы рака оба мутационных события должны произойти в одной соматической клетке. При наследственном раке одно из генетических повреждений (герминальная мутация) с большой вероятностью может быть унаследовано от одного из родителей и присутствовать во всех соматических клетках у потомков [8, 9].

Генетическая гетерогенность наследственного рака молочной железы и рака яичников

Исследования семей с признаками наследственного РМЖ в середине 1990-х гг. привели к идентификации двух ассоциированных с этим заболеванием генов — *BRCA1* и *BRCA2* [4, 10, 11]. Мутации в этих генах обладают высокой пенетрантностью. Они обуславливают 20–50 % наследственных форм РМЖ и до 90–95 % наследственного РЯ у женщин, а также 4–40 % РМЖ у мужчин [2, 6, 12–14]. Помимо РМЖ и РЯ, у носителей мутаций в генах *BRCA1/2* может развиваться рак фаллопиевых труб, рак желудка, рак простаты и рак поджелудочной железы [14]. Риск РМЖ у мужчин, рака простаты и рака поджелудочной железы в большей степени увеличен при наличии генетических повреждений в гене *BRCA2* [10, 11].

Дальнейшее изучение *BRCA*-негативного семейного РМЖ привело к идентификации новых связанных с этим заболеванием генов — *CHEK2*, *PALB2*, *NBS1*, *PTEN*, *ATM*, *TP53*, *BARD1*, *BLM* и др. [11]. На долю умеренно пенетрантных мутаций в генах *CHEK2*, *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *NBN*, *RAD50* приходится до 5–10 % всех случаев наследственного РМЖ [10]. Так как риск развития рака, ассоциированного с мутациями в этих генах, относительно невысокий, а клинико-биологические свойства таких карцином недостаточно изучены, рекомендации по диагностике, лечению и ранней профилактике для данных категорий наследственного рака на сегодняшний день не разработаны [10].

Кроме того, наследственный РМЖ может встречаться в сочетании с новообразованиями других органов при некоторых редких генетических синдромах, характеризующихся повышенной предрасположенностью к развитию широкого спектра опухолей. Данная группа заболеваний обусловлена высокопенетрантными мутациями в генах *PTEN*, *TP53*, *STK11*, *CDH1* (табл. 1) [10, 15].

Несмотря на большой прогресс в изучении семейных форм РМЖ, генетические причины существенной части наследственных опухолей данной локализации до сих пор остаются неизвестными (рис. 1) [11].

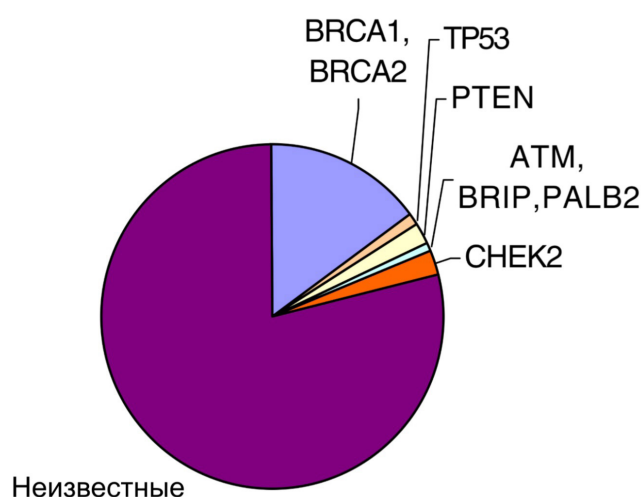


Рис. 1. Гены наследственного РМЖ [11]

Fig. 1. Affected genes in hereditary breast cancer [11]

Наряду с мутациями в генах *BRCA1/2*, с мутациями в других известных генах связано большинство, однако не все случаи наследственного РМЖ. На сегодняшний день продолжают поиски новых генов предрасположенности к РМЖ. На рис. 1 изображены некоторые известные гены наследственного РМЖ и их предположительный вклад в развитие семейных форм РМЖ.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Медико-генетическое консультирование (МГК) пациентов с наследственными формами рака имеет большое значение в структуре оказания медицинской помощи онкологическим пациентам. Итогом проведения МГК должна становиться разработка для пациента и членов его семьи индивидуальных рекомендаций по профилактике, ранней диагностике и лечению различных категорий наследственного рака.

Стратегия медико-генетического консультирования

В целом МГК при наследственных раковых синдромах проводится у двух групп лиц. В первую группу входят непосредственно онкологические больные. При установлении наследственного характера онкологического заболевания может измениться тактика его лечения (в частности, объем оперативного вмешательства и/или вид назначаемой химиотерапии). Вторую группу формируют здоровые родственники, у которых предполагается наличие генетической предрасположенности к развитию рака. При выявлении соответствующей мутации необходимо организовать проведение комплекса мероприятий, направленных на профилактику и раннюю диагностику развития новообразований [10, 16]. Также важным является то,



Рис. 2. Стратегия ведения пациентов с наследственным раком (модифицированная схема) [17]
 Fig. 2. Management of inherited breast cancer across the cancer prevention and control continuum [17]

что МГК целесообразно проводить на всех этапах оказания медицинской помощи онкологическим пациентам (рис. 2) [17].

Традиционная модель МГК пациентов с наследственным РМЖ и РЯ с последующей молекулярно-генетической диагностикой состоит из нескольких этапов [17]: 1) идентификация пациента; 2) консультирование; 3) лабораторные обследования; 4) консультирование по результатам лабораторных тестов; 5) разработка рекомендаций по лечению и профилактике рака. На первых этапах МГК производится сбор индивидуального и семейного онкологического анамнеза, составляется и анализируется родословная пробанда, определяются соответствие критериям наследственного рака и показания для проведения молекулярно-генетической диагностики. В случае наличия очевидных клинических признаков наследственного рака направление на ДНК-тестирование может осуществлять непосредственно лечащий врач, при этом направление на первичную консультацию к медицинскому генетику не является необходимым. Последующее лабораторное исследование необходимо для верификации молекулярно-генетического диагноза. В ходе МГК врач-генетик обязан обеспечить пациента и его родственников адекватной и правдивой информацией относительно необходимости проведения и результатов

молекулярно-генетической диагностики. После получения и обсуждения результатов ДНК-диагностики организовывается и обсуждается программа динамического наблюдения за пациентом с целью профилактики и ранней диагностики опухолевых заболеваний. Также обсуждается необходимость информирования и обследования с той же целью родственников пациента [2]. Сложность и специфичность взаимоотношений «врач – пациент» в случае МГК подчеркивается многими исследователями, так как результаты генетического тестирования имеют отношение не только к пробанду, но и ко всей его семье и будущим поколениям [18].

Клинические признаки наследственного рака

Риск развития спорадического РМЖ среди женщин европейской популяции в возрасте до 70 лет составляет, как минимум, 1:10. Однако изучение семей с РМЖ показало, что для женщин, имеющих родственников первой степени родства с этим онкологическим заболеванием, риск развития рака в 1,5 – 3 раза превышает общепопуляционный [4]. Такая же закономерность наблюдается при РЯ. Общепопуляционная частота спорадического РЯ составляет 1:70, однако наличие родственников первой степени родства с этим заболеванием увеличивает риск развития РЯ до 1:30 [6]. Индивиду-

Таблица 2

Риск развития РМЖ у женщин в зависимости от семейного анамнеза [4]

Группа женщин	Риск
Общепопуляционный риск	1:10
РМЖ у сестры пробанда, диагностированный в возрасте 65 – 70 лет	1:8
РМЖ у сестры пробанда, диагностированный до 40 лет	1:4
Два родственника пробанда первой степени родства с РМЖ, диагностированным до 40 лет	1:3

Таблица 3

Кумулятивный риск развития РМЖ у женщин – носительниц мутаций в генах BRCA1/2 в зависимости от возраста, % [19]

Возраст, лет	BRCA1	BRCA2
30	3,2	4,6
40	19,1	12
50	50,8	46
60	54,2	61
70	85	86

альный риск развития РМЖ зависит от ряда факторов: числа пораженных родственников, степени родства, времени манифестации заболевания. Так, например, чем раньше диагностировано заболевание в семье, тем выше доля риска у ближайших родственников пробаанда (табл. 2) [4].

Женщины — носительницы высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* обладают фатально увеличенным риском развития карцином молочной железы и яичников [16]. Среди таких женщин риск развития РМЖ до 70 лет составляет 60–70 %, а риск развития РЯ — до 40 %. Риск развития повторной опухоли у носительниц *BRCA*-мутаций намного выше (более 50 %), чем у неносителей, в частности, при выявлении РМЖ в молодом возрасте [17]. Кроме того, риск возникновения РМЖ у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* увеличивается с возрастом (табл. 3) [19].

Наследование предрасположенности к развитию РМЖ, обусловленной носительством мутаций *BRCA1/2*, происходит по аутосомно-доминантному типу [4, 16]. Это означает, что все родственники первой степени родства имеют 50 %-й шанс унаследовать мутацию, которая предрасполагает к повышенному риску развития рака. Передача мутации в семье возможна как по материнской, так и по отцовской линии. Хотя семейный онкологический анамнез является важным критерием наследственных форм РМЖ и РЯ, иногда он может быть негативным: например, по причине отсутствия информации о родственниках пациента, в случаях смерти родственников в раннем возрасте или при передаче мутации по отцовской линии.

К клиническим признакам наследственного характера РМЖ относятся [5, 10, 20]: 1) наличие в семье двух и более пораженных РМЖ/РЯ родственников I–II степени родства; 2) молодой возраст пациенток (до 50 лет) ко времени возникновения опухоли; 3) первично-множественное поражение молочной железы и яичников, двустороннее поражение парных органов; 4) для РМЖ, ассоциированного с мутациями в гене *BRCA1*, — трижды негативный молекулярный подтип рака (ER-/PgR-/HER2). Следует отметить, что не все особенности наследственного РМЖ могут встречаться одновременно. Возможны большие вариации в их проявлении даже среди членов одной семьи. Тем не менее без учета этих кардинальных признаков распознавание наследственных форм рака не представляется возможным [2].

«Модификаторы» риска развития рака молочной железы и рака яичников

Некоторые репродуктивные и гормональные факторы могут выступать в роли «модификаторов» риска развития РМЖ и РЯ. Большое число

доношенных беременностей снижает риск развития РМЖ у женщин — носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* и в общей популяции. У рожавших женщин риск развития рака снижается на 14 % после каждого родов [21]. Многие исследования также установили, что женщины, имеющие в анамнезе беременности, впервые возникшие в молодом возрасте (до 20–25 лет), обладают более низким риском РМЖ по сравнению с женщинами, забеременевшими впервые после 30 лет [21]. Другими факторами, снижающими риск развития РМЖ, являются позднее менархе, длительный период кормления грудью, отсутствие истории самопроизвольных или медикаментозных аборт [4, 21]. Женщинам с подтвержденными мутациями в генах *BRCA1/2* необходимо рекомендовать беременность как можно скорее, в таком случае им будет психологически легче перенести профилактическую операцию [22].

Для РЯ также было показано, что наличие у женщин в прошлом беременностей, кормления грудью, перевязки маточных труб снижает риск развития этого заболевания [6]. В том числе, до рассмотрения вопроса о профилактической овариэктомии некоторое защитное влияние в отношении РЯ у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* могут оказывать комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Во многих исследованиях был подтвержден защитный эффект применения КОК относительно развития РЯ. При этом риск онкологического заболевания особенно уменьшается при длительном применении КОК: прием КОК в течение 3 лет снижает риск развития РЯ на 20 %, а прием в течение 6 лет и более — на 60 % [23].

Молекулярно-генетическая диагностика наследственного рака молочной железы и рака яичников

Носительство онкоассоциированных мутаций наблюдается примерно у 1–2 % людей [5]. При проведении молекулярно-генетического тестирования по показаниям среди пациентов с РМЖ и инвазивным РЯ более чем в 10–15 % случаев удается идентифицировать *BRCA*-мутации (табл. 4) [14].

Распространенность и спектр мутаций в генах *BRCA1/2* различаются у жителей разных стран и представителей различных этнических групп.

Таблица 4

Частота *BRCA*-мутаций у женщин с РМЖ и РЯ, % [14]

Группа	Доля <i>BRCA</i> -мутаций
Женщины с инвазивным РЯ (любой возраст)	12
РМЖ у женщин-евреек (любой возраст)	11
Два или более случая РМЖ в семье среди женщин в возрасте до 50 лет	12

Таблица 5

Встречаемость мутаций генов наследственного РМЖ и РЯ в России, % [5, 10]

Ген	Мажорные мутации	Здоровые люди	Пациенты с клиническими признаками наследственного рака	«Случайные» больные РМЖ	Пациенты с РЯ
<i>BRCA1</i>	5382insC, 4153delA, 185delAG	~0,1	~10	2–4	>10
<i>CHEK2</i>	1100delC, IVS2+1G>A 5395del	<1	~5	~2	<1
<i>NBS1</i>	657del5	0,5	~1	0,7	<1
<i>BLM</i>	Q548X	0,3	~1,5	~1	<1
<i>BLM</i>	Q548X	0,3	~1,5	~1	<1

Так, специфические «мажорные» мутации были зарегистрированы среди представителей евреев Ашкенази, жителей Исландии, Нидерландов, Швеции, Норвегии, Германии, Испании, Франции, Канады и стран Юго-Восточной Европы [5, 10, 24, 25]. Данное распределение мутаций в разных регионах имеет важное практическое значение, так как присутствие в популяции ограниченного числа мутаций в этих и других генах наследственного РМЖ и РЯ значительно упрощает подходы к молекулярно-генетической диагностике [10, 25]. Особенностью российских пациенток с наследственным РМЖ и РЯ является относительно частая встречаемость повторяющихся мутаций в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *NBS1* (табл. 5) и редкая встречаемость мутаций в гене *BRCA2* [5, 10].

Молекулярно-генетическая диагностика проводится в первую очередь у пациенток, имеющих признаки наследственного рака и попадающих, таким образом, в группу высокого риска носительства *BRCA*-мутаций. В случае, если *BRCA*-мутация у пациентки выявляется, такую же диагностику можно порекомендовать ее здоровым родственникам, также попадающим в группу риска носительства онкоассоциированных мутаций. Проведение молекулярно-генетического тестирования помогает определиться с индивидуальным планом ведения пациентов с наследственным РМЖ и РЯ и мерами профилактики этого заболевания среди членов их семей [5].

Эффективность молекулярной диагностики зависит, в первую очередь, от конкретного используемого метода и от априорной вероятности у пробанда иметь мутацию в любом кандидатном гене наследственного рака, основанной на данных его индивидуального и семейного онкологического анамнеза, а также на этнической принадлежности пробанда [19]. Показания к проведению генетического тестирования с целью верификации молекулярно-генетического диагноза не являются общепринятыми и варьируют в разных странах [2, 10, 17, 24]: 1) отягощенный онкологический семейный анамнез — два и более случаев РМЖ

и/или РЯ в семье у родственников I–II степени родства; 2) возраст манифестации РМЖ до 50 лет; 3) РЯ, рак фаллопиевых труб, метастатическое поражение брюшины в любом возрасте, РМЖ у мужчин; 4) первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН) — билатеральный (синхронный, метакхронный) РМЖ, сочетание РМЖ и РЯ; 5) морфологические особенности рака — трижды негативный и медулярный РМЖ; 6) наличие мутаций в генах *BRCA1/2* у родственников; 7) этническая принадлежность пациента (евреи Ашкенази). При этом важно отметить, что, в отличие от РМЖ, при РЯ проведение молекулярно-генетического анализа рекомендовано всем пациенткам независимо от возраста манифестации заболевания и данных семейного анамнеза, что обусловлено высокой частотой мутаций в генах *BRCA1/2* при этом онкологическом заболевании [10].

Существуют различные подходы к молекулярно-генетической диагностике наследственного РМЖ и РЯ [10, 19]: 1) поиск отдельных часто встречающихся в популяции мутаций (в одном или нескольких кандидатных генах); 2) исследование полной последовательности генов *BRCA1/2*, включая детекцию крупных перестроек этих генов; 3) экзомный анализ (всех генов или панели кандидатных генов). Выбор оптимального по соотношению стоимости и эффективности подхода к диагностике связан, главным образом, с генетическими особенностями тестируемой популяции (распространением «мажорных» мутаций). Тестирование на повторяющиеся мутации является относительно простой задачей и может быть внедрено в рутинную практику рядовой лаборатории [26]. Во многих лабораториях для этой цели применяется метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Более того, ввиду простоты выполнения и диагностической важности, можно рекомендовать проведение данного теста всем пациенткам с РМЖ или РЯ, которые сообщают о своей принадлежности к определенным популяционным группам (русские, белорусы, украинцы, поляки, евреи и т. д.). Если этот анализ не дал результатов

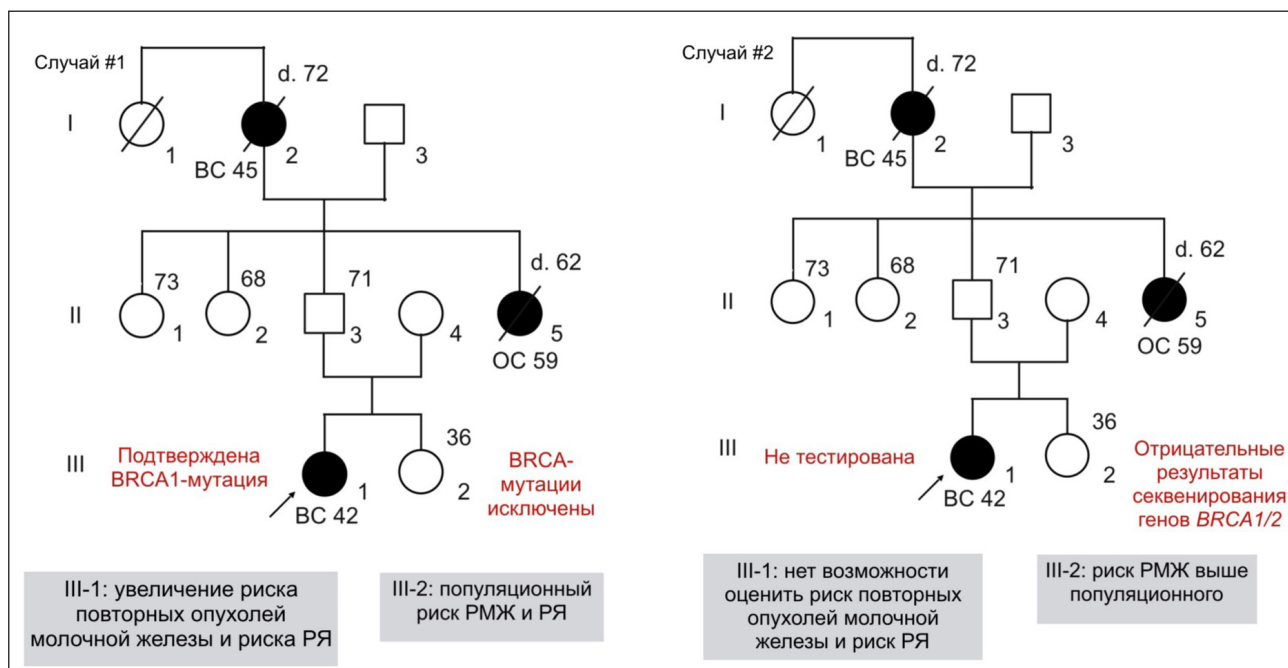


Рис. 3. Интерпретация результатов генетической диагностики наследственного РМЖ и РЯ

Fig. 3. Impact of genetic test results on breast and ovarian cancer risk

или представляется недостаточно информативным, применяются более сложные тесты. Исчерпывающая диагностика мутаций в генах *BRCA1/2* или других кандидатных генов наследственного РМЖ и РЯ заключается в секвенировании всей кодирующей последовательности гена, а также анализе крупных перестроек (инсерций/делеций участков экзонов генов) методом множественной лигазозависимой амплификации проб (MLPA). В развитых странах мира на сегодняшний день все чаще практикуется метод секвенирования полного генома (секвенирование нового поколения, next generation sequencing, NGS), хотя данный анализ пока не входит в диагностические стандарты для наследственных форм рака [10].

Интерпретация результатов молекулярно-генетической диагностики

Если после проведения генетической диагностики у пациента с признаками наследственного рака мутации в генах *BRCA1/2* не выявляются, отрицательные результаты анализа не являются абсолютно информативными, так как не исключают наличия генетических повреждений в иных известных или до сих пор не идентифицированных генах наследственного РМЖ и РЯ. В этом случае и пациент, и его родственники остаются в группе высокого риска развития рака на основании данных индивидуального и семейного онкологического анамнеза, а предлагаемые им рекомендации не отличаются от таковых для носителей онкоассоциированных мутаций [19, 27]. Если мутации в генах *BRCA1/2* идентифицируются у пациента, но не идентифицируются у его родственников, стоит

учесть, что отсутствие мутаций в генах *BRCA1/2* в этом случае не снижает риск развития РМЖ и РЯ у родственников пробанда ниже популяционного (рис. 3) [19]. В случае принадлежности пациента к этнической группе высокого риска развития рака (например, евреи Ашкенази) разумно проводить поиск всех наиболее частых мутаций, характерных для этой популяции, даже в случае выявления конкретных мутаций у родственников пробанда [19].

Следует отметить, что подтверждение единственной предрасполагающей к развитию рака мутации у пробанда в некоторых случаях может быть недостаточным и не исключает возможности обнаружения других онкоассоциированных мутаций у родственников пробанда (рис. 4) [28]. В идеале, все члены семьи, страдающие от РМЖ и/или РЯ, должны проходить генетическое тестирование, по крайней мере, на наличие «мажорных» мутаций. При этом отрицательные результаты молекулярно-генетической диагностики требуют поиска других связанных с РМЖ и РЯ мутаций у всех пораженных родственников [28].

Профилактика наследственного рака молочной железы и рака яичников

Мониторинг пациентов. Нехирургические превентивные меры по ранней диагностике и профилактике РМЖ и РЯ у носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* заметно отличаются от рекомендаций для здоровых женщин (табл. 6) [4, 16, 29]. В целом, скрининговые мероприятия должны обладать целым рядом требований [4]: 1) исследование должно диагностировать злокачественное новообразование и предраковые

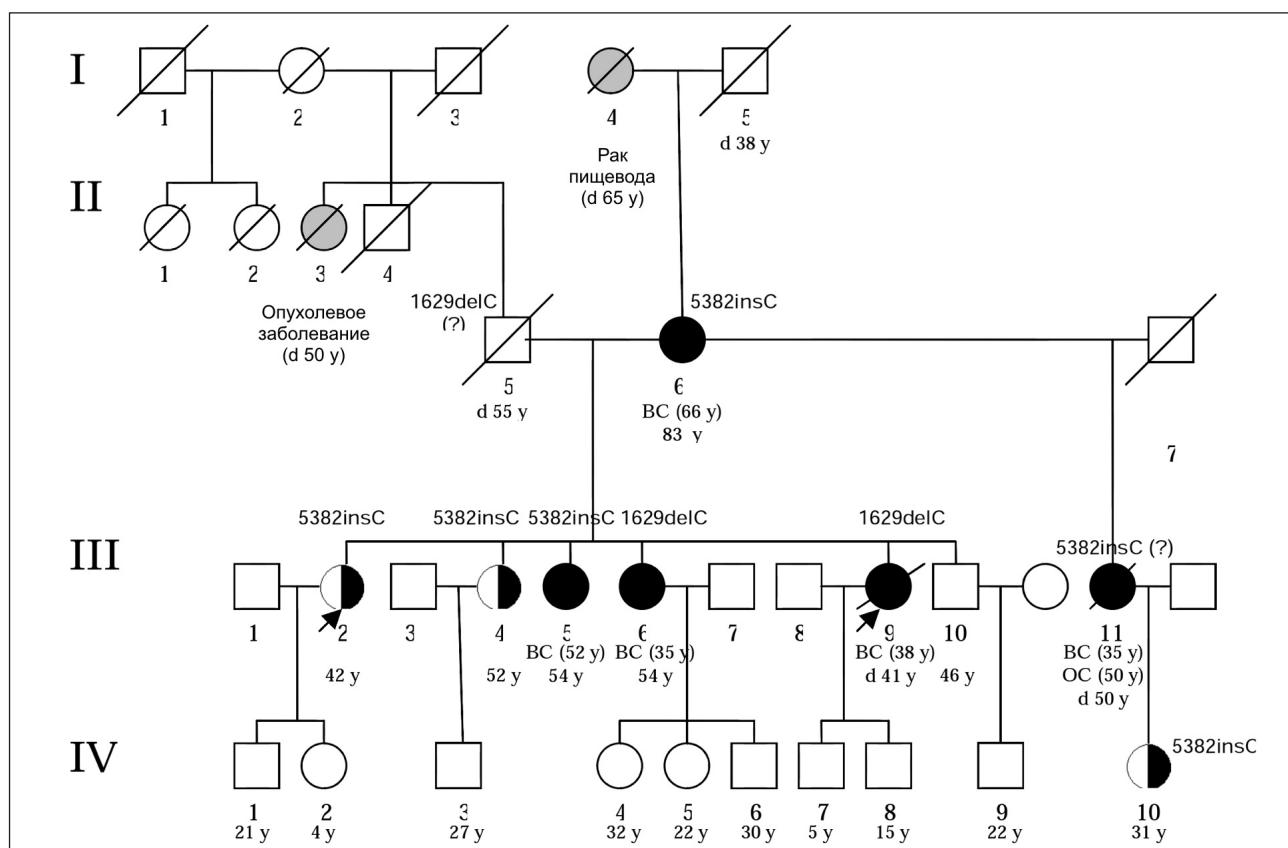


Рис. 4. Пример родословной с наследственным РМЖ и РЯ, где оба родителя являются носителями разных онкоассоциированных мутаций [28]

Fig. 4. Pedigree of the breast-ovarian cancer family with 2 BRCA1 mutations [28]

состояния на досимптомной стадии заболевания; 2) исследование должно обладать высокой чувствительностью и специфичностью; 3) лечение заболевания, выявленного при проведении скрининга, должно улучшить прогноз для жизни пациента; 4) польза от раннего выявления заболевания должна превосходить потенциальный вред, который пациент может получить от скринингового исследования; 5) исследование должно быть по возможности неинвазивным; 6) пациент должен получать адекватную информацию до скрининга и на протяжении всего времени наблюдения.

Маммография является стандартным методом для скрининга РМЖ. МРТ рекомендована как высокочувствительный, дополнительный к маммографии метод для женщин из группы высокого риска. Чувствительность выявления РМЖ при комбинации этих двух методов достигает 94 % [30]. Ежегодный скрининг (маммография в сочетании с МРТ) начинают проводить с 25–30 лет. Многие специалисты рекомендуют начинать маммографический скрининг в среднем с 30 лет. МРТ оптимально проводить с 25 до 55 лет (до возрастной инволюции ткани молочной железы) [2].

Ранняя диагностика РЯ представляет собой важную проблему в онкогинекологии, так как эффек-

тивного теста для диагностики РЯ на сегодняшний день до сих пор не разработано. Обычно рекомендуется сочетание трансвагинального УЗИ и определения уровня опухолеассоциированного антигена СА-125 с периодичностью проведения исследований у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* 1 раз в 6 месяцев, начиная с 35 лет [2, 13, 16].

Лекарственная профилактика. Единственным препаратом для женщин в предменопаузальном возрасте, одобренным на сегодняшний день для лекарственной профилактики РМЖ, является Тамоксифен. Показано, что прием Тамоксифена в адъювантном режиме снижает риск развития контралатерального РМЖ у носительниц *BRCA*-мутаций на 50–70 % [17], с преимущественным эффектом у носительниц мутаций в гене *BRCA2*. Однако преимущества Тамоксифена для предотвращения первичного РМЖ в группе носительниц *BRCA*-мутаций не были доказаны [24].

Профилактические операции. В мировой онкологической практике доказан положительный эффект профилактических операций — двусторонней мастэктомии (МЭ) и сальпинго-оариэктомии (ОЭ) — в снижении заболеваемости и смертности от РМЖ и РЯ у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* [31]. На сегодняшний день профилактическая МЭ является высокоэффективным

Таблица 6

Скрининг у лиц с наследственной предрасположенностью к раку [4, 16, 29]

Тип новообразования	Рекомендуемые процедуры	Возраст начала обследования, лет	Интервал, месяцы
Рак молочной железы	Самообследование молочных желез Обследование молочных желез у маммолога Магнитно-резонансная томография Маммография	18 25 25–30 25	1 6 6–12 6–12
Рак яичников	Ультразвуковое исследование Определение уровня маркера СА-125	35 35	6 6
Синдром Линча 2: колоректальный рак рак эндометрия рак яичников рак почек опухоли тонкого кишечника гепатобилиарный рак рак желудка рак молочной железы	Колоноскопия УЗИ УЗИ УЗИ Нет Нет Гастроскопия Маммография	25–35 35–65 35 35 — — 25 40–50	4–6 12 12 12 — — 6 12
Синдром Ли – Фраумени: рак молочной железы саркомы опухоли мозга лейкемия опухоли надпочечников	Маммография Нет Нет Нет Нет	40 — — — —	12 — — — —

методом, снижающим риск развития РМЖ, как минимум, на 90 % [17, 24, 32]. Контралатеральная профилактическая МЭ может быть показана носительницам мутаций в генах *BRCA1/2* с РМЖ, особенно диагностированным в молодом возрасте, и односторонней МЭ в анамнезе [24, 33]. Существуют различные варианты профилактической МЭ: тотальная, кожесохранивающая и сосковосохраняющая. Тотальная операция является предпочтительным хирургическим методом профилактики РМЖ, тогда как другие методики могут оставлять значительное количество ткани молочной железы. Однако для того, чтобы улучшить косметические результаты операции и сохранить чувствительность сосковой зоны, возможно использование кожесохранивающей или сосковосохраняющей МЭ. Различные способы операций на молочной железе должны обсуждаться с пациенткой, с акцентом на преимущество и риски для каждого из вариантов [2, 24].

Двусторонняя ОЭ также ассоциирована со значительным снижением риска развития РЯ, рака фаллопиевых труб и РМЖ у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2*. Основной целью выполнения ОЭ у таких пациенток является удаление органа, в котором высока вероятность возникновения рака, и, как следствие, предотвращение, в первую очередь, развития РЯ. Кроме того, удаление яичников приводит к снижению уровня половых гормонов, таким образом, снижая риск РМЖ [10, 34].

Однако снижение риска развития опухолевых заболеваний и онкологической смертности может различаться в зависимости от генетического варианта наследственного РМЖ и РЯ, индивидуально-го анамнеза и сроков выполнения операции. Было

показано, что профилактическая ОЭ ассоциирована с более значимым снижением риска развития РМЖ у носительниц мутаций в гене *BRCA2*, нежели у носительниц мутаций в гене *BRCA1* (64 против 37 %) [31]. Также важное значение имеет срок проведения профилактической операции: она является наиболее эффективной в случае ее выполнения в предменопаузальном возрасте (до 50 лет) [17, 31]. В целом, двусторонняя ОЭ значительно снижает риск развития РЯ и РМЖ (в том числе риск развития контралатерального рака) [17]. ОЭ рекомендована носительницам мутаций в генах *BRCA1/2* после 35 лет и в тех случаях, когда женщина более не планирует беременности [24, 29, 31, 35]. Кроме того, профилактическая ОЭ эффективно снижает показатели смертности от РЯ (на 95 %), РМЖ (на 90 %) и показатель общей онкологической смертности (на 76 %) [31]. К сожалению, в РФ законодательная база проведения таких операций на сегодняшний день отсутствует [2].

Наследственный рак молочной железы и рак яичников в контексте планирования беременности

При МГК пациенток с наследственным РМЖ особое внимание следует уделять репродуктивным аспектам. На сегодняшний день более 80 % женщин с РМЖ имеют положительные результаты лечения, при которых возможно планирование беременности. Поэтому в ходе терапии РМЖ большое значение имеет качество жизни и репродуктивное здоровье пациенток. Несмотря на то, что наиболее распространенные методы адъювантного лечения оказывают негативное влияние на фертильность, планирование беременности может быть рекомен-

довано уже по истечении 2-летнего срока после постановки диагноза или проводимого лечения по поводу РМЖ. Сохранение фертильности является важным вопросом для молодых женщин, у которых диагностирован РМЖ. Кроме того, учитывая взаимосвязь между увеличением заболеваемости РМЖ и возрастом женщины, планирование деторождения в позднем возрасте повышает интерес женщин к программам по сохранению фертильности во время и после окончания лечения рака [36].

Существует ряд конкретных задач, которые необходимо решить в отношении вопроса о сохранении фертильности у пациенток с наследственным РМЖ [36]: 1) влияние терапии на будущую фертильность у пациенток с РМЖ; 2) влияние повышения уровня эстрогенов на риск возникновения опухолей молочной железы; 3) трудности при консультировании женщин – носительниц мутаций в генах *BRCA1/2*, которым, возможно, придется выполнить ОЭ; 4) потенциальные риски, связанные с беременностями, у бывших пациенток с РМЖ. Врач-онколог должен обсудить с пациенткой любое последствие влияния лекарственной терапии на репродуктивную функцию женщины или направить ее к репродуктологу с целью организации мероприятий по сохранению фертильности [37].

Женщинам с высоким риском рецидива опухоли, а также женщинам, находящимся на длительном лечении Тамоксифеном или другими препаратами с высоким тератогенным эффектом, может быть предложена программа по суррогатному материнству. Современные методы сохранения репродуктивного потенциала, такие как криоконсервация яйцеклеток или эмбрионов, традиционно не рассматривались в группе женщин с РМЖ вследствие значимого увеличения уровня эстрадиола после стимуляции гиперовуляции. Для данной категории женщин с целью снижения эстрогеновой нагрузки разработаны альтернативные протоколы стимуляции овуляции: с использованием Тамоксифена, ингибиторов ароматазы, их комбинации с гонадотропными препаратами, а также экстракорпоральное оплодотворение в естественном цикле. Использование этих препаратов для стимуляции овуляции не влияет на качество ооцитов и развитие эмбрионов [38]. Однако частота наступления беременностей и родов у женщин значительно выше при использовании ингибиторов ароматазы, нежели Тамоксифена [39].

Что касается женщин – носительниц мутаций в генах *BRCA1/2*, при изучении различных методов лечения бесплодия в этой группе пациенток не было обнаружено увеличения риска развития новообразований при применении того или иного метода лечения, однако было выявлено значимое снижение уровня ответа на гиперстимуляцию овуляции [40, 41]. Если женщина не имеет возможности или не желает проходить стимуляцию

гиперовуляции, существуют альтернативные методики по сохранению фертильности, такие как заморозка незрелых ооцитов (или созревших в условиях *in vitro*) или заморозка ткани овариальной стромы [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МГК с последующим проведением молекулярно-генетической диагностики с целью выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ позволяет решить ряд важных для врача и пациента задач [2, 5]: 1) подтвердить молекулярно-генетический диагноз наследственного РМЖ и/или РЯ; 2) оптимизировать тактику лечения пациентов с наследственным РМЖ; 3) провести молекулярно-генетическую диагностику у членов семьи пробанда с целью исключения высокого риска развития РМЖ и РЯ; 4) организовать комплекс мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологической патологии у здоровых родственников пробанда; 5) планировать создание семьи и деторождение, прогнозировать здоровье потомства.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-25-00111.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
2. Любченко Л. Н., Батенева Е. И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. – М.: ИГ РОНЦ, 2014. – 75 с.
3. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Скрининг рака молочной железы // *Практ. онкол.* – 2010. – № 11 (2). – С. 60–65.
4. Turnpenny P., Ellard S. Emery's elements of human genetics. – 13th ed. – PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2009. – 423 p.
5. Имянитов Е. Н. Наследственный рак молочной железы // *Практ. онкол.* – 2010. – № 11. – С. 258–266.
6. Lalwani N. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment // *J. Radiograph.* – 2011. – № 31. – P. 625–646.
7. Knudson A. Cancer genetics // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – № 111. – P. 96–102.
8. Knudson A. et al. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1971. – № 68 (4). – P. 820–823.
9. Knudson A. et al. Two genetics hits (more or less) to cancer // *Nature Rev. Can.* – 2001. – № 1. – P. 157–162.
10. Соколенко А. П., Иевлева А. Г., Имянитов Е. Н. Что нужно знать о наследственном раке молочной железы и яичников. – СПб.: Эко вектор, 2016. – 48 с.

11. Groep P. et al. Pathology of hereditary breast cancer // *Cell. Oncol.* – 2011. – № 34. – P. 71–88.
12. Ferla R. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes // *Ann. Oncol.* – 2007. – № 18. – P. 93–98.
13. Lynch H. et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology and management // *Mol. Oncol.* – 2009. – № 3. – P. 97–137.
14. Narod S., Foulkes W. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – № 4. – P. 665–676.
15. Marchiò C., Reis-Filho J. Molecular diagnosis in Breast cancer // *J. Diag. Histopathol.* – 2008. – № 14 (5). – P. 209–210.
16. Имянитов Е. Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку // *Практ. онкол.* – 2010. – № 11. – P. 102–109.
17. Pal T., Vadaparampil S. T. Genetic risk assessments in individuals at high risk for inherited Breast cancer in the Breast Oncology Care Setting // *Can. Control.* – 2012. – № 19 (4). – P. 255–266.
18. Ижевская В. Л., Козлова С. И. Медико-генетическое консультирование в России: некоторые этические аспекты // *Мед. генетика.* – 2004. – № 3. – P. 370–375.
19. Julie B. C. et al. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer // *Gene Rev.* – 2001. – № 1. – P. 1–19.
20. Имянитов Е. Н., Хансон К. П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. – СПб.: МАПО, 2007. – 210 с.
21. Andrieu N. et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2006. – № 98. – P. 535–544.
22. Schattman G., Stubbs R. Options, risks and chances for success preserving fertility in women with BRCA gene mutations // *Sexuality Reprod. Menopaus. J.* – 2011. – № 9 (4). – P. 20–25.
23. Narod S. et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer // *N. Eng. J. Med.* – 1998. – № 339 (7). – P. 424–428.
24. Balmaña J. et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* – 2010. – № 21. – P. 20–22.
25. Rebbeck T. R. et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations // *Hum. Mutat.* – 2018. – № 39 (5). – P. 593–620.
26. Robson M. E. et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – № 28. – P. 893–901.
27. Position Statement on BRCA Genetic Testing for Patients with and without Breast Cancer // *The Am. Soc. of Br. Surg. Resear. Commit.* – 2012.
28. Sokolenko A. P., Iyevleva A. G., Imyaninov E. N. Large family with both parents affected by distinct BRCA1 mutations: implications for genetic testing // *Hered. Can. Clin. Pract.* – 2009. – № 7 (1). – P. 2.
29. Daly M. B. et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2. 2017 // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2017. – № 15. – P. 9–20.
30. Leach M. et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicenter cohort study // *Lancet.* – 2005. – № 365. – P. 1769–1778.
31. Domchek S. M. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality // *J. Am. Med. Ass.* – 2010. – № 304 (9). – P. 967–975.
32. De Felice F. et al. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – № 22 (9). – P. 2876–2880.
33. Meijers-Heijboer H. et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – № 345. – P. 159–164.
34. Hartmann L. N., Lindor N. M. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer // *N. Eng. J. Med.* – 2016. – № 374. – P. 454–468.
35. Long K., Kauff N. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies // *Curr. Opin. Oncol.* – 2011. – № 23. – P. 526–530.
36. Rodriguez-Wallberg K. A., Oktay K. Fertility preservation in women with breast cancer // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2010. – № 53 (4). – P. 753–762.
37. Lee S. J. et al. Recommendations on fertility preservation in cancer patients. ASCO // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – № 24 (18). – P. 2917–2931.
38. Fisk N. M. et al. Lack of effect of high-dose antioestrogen on the maturation and in vitro fertilization of human oocytes // *Hum. Reprod.* – 1989. – № 4 (5). – P. 584–587.
39. Polyzos N. P. et al. Aromatase inhibitors for female infertility: a systematic review of the literature // *Reprod. Biomed.* – 2009. – № 19 (4). – P. 456–471.
40. Kotsopoulos J. et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study // *Can. Causes Control.* – 2008. – № 19 (10). – P. 1111–1119.
41. Oktay K. et al. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28 (2). – P. 240–244.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2015 year (morbidity and mortality). M., «P. Herzen Moscow Oncology Research Institute» - branch of the FSBI «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2017; 250 pp. (in Russ.)
2. Lyubchenko L.N., Bateneva E.I. Medical genetic counseling and DNA testing when hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. M., FSBI «Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health. 2014; 75 pp. (in Russ.)
3. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Genetic screening in breast cancer. *Pract. oncol.* 2010; 11(2): 60-65. (in Russ.)
4. Turnpenny P., Ellard S. Emery's elements of human genetics. PA, Churchill Livingstone Elsevier, 13th Ed. 2009; 423 pp.
5. Imyaninov E.N. Hereditary breast cancer. *Pract. oncol.* 2010; 11: 258-266. (in Russ.)
6. Lalwani N. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *J. Radiograph.* 2011; 31: 625-646.
7. Knudson A. Cancer genetics. *Amer. J. Med. Genet.* 2002; 111: 96-102.
8. Knudson A. et al. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1971; 68(4): 820-823.
9. Knudson A. et al. Two genetics hits (more or less) to cancer. *Nature Rev. Can.* 2001; 1: 157-162.
10. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Imyaninov E.N. What you need to know about hereditary breast and ovarian cancer. SPb., Eco Vector. 2016; 48 pp. (in Russ.)
11. Groep P. et al. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol.* 2011; 34: 71-88.
12. Ferla R. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 93-98.
13. Lynch H. et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology and management. *Mol. Oncol.* 2009; 3: 97-137.
14. Narod S., Foulkes W. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat. Rev. Cancer.* 2004; 4: 665-676.
15. Marchiò C., Reis-Filho J. Molecular diagnosis in Breast cancer. *J. Diag. Histopathol.* 2008; 14(5): 209-210.
16. Imyaninov E.N. Screening in persons with hereditary predisposition to cancer. *Pract. oncol.* 2010; 11: 102-109.
17. Pal T., Vadaparampil S.T. Genetic risk assessments in individuals at high risk for inherited Breast cancer in the Breast Oncology Care Setting. *Can. Control.* 2012; 19(4): 255-266.
18. Izhevskaya V.L., Kozlova S.I. Medical genetic counseling in Russia: some ethical aspects. *Med. genet.* 2004; 3: 370-375.
19. Julie B.C. et al. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Gene Rev.* 2001; 1: 1-19.

20. Imyanitov E.N., Hanson K.P. Molecular oncology: clinical aspects. SPb., Medical Academy of Postgraduate Education. 2007; 210 pp. (in Russ.)
21. Andrieu N. et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *J. Nat. Cancer Inst.* 2006; 98: 535–544.
22. Schattman G., Stubbs R. Options, risks and chances for success preserving fertility in women with BRCA gene mutations. *Sexuality Reprod. Menopaus. J.* 2011; 9(4): 20–25.
23. Narod S. et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N. Eng. J. Med.* 1998; 339(7): 424–428.
24. Balmaña J. et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 20–22.
25. Rebbeck T.R. et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum. Mutat.* 2018; 39(5): 593–620.
26. Robson M.E. et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J. Clin. Oncol.* 2015; 28: 893–901.
27. Position Statement on BRCA Genetic Testing for Patients With and Without Breast Cancer. The Amer. Soc. of Br. Surg. Resear. Commit. 2012.
28. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Large family with both parents affected by distinct BRCA1 mutations: implications for genetic testing. *Hered. Can. Clin. Pract.* 2009; 7(1): 2.
29. Daly M.B. et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2017; 15: 9–20.
30. Leach M. et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicenter cohort study. *Lancet.* 2005; 365: 1769–1778.
31. Domchek S.M. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *J. Amer. Med. Ass.* 2010; 304(9): 967–975.
32. De Felice F. et al. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22(9): 2876–2880.
33. Meijers-Heijboer H. et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 159–164.
34. Hartmann L.N., Lindor N.M. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N. Eng. J. Med.* 2016; 374: 454–468.
35. Long K., Kauff N. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. *Curr. Opin. Oncol.* 2011; 23: 526–530.
36. Rodriguez-Wallberg K. A., Oktay K. Fertility preservation in women with breast cancer. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010; 53(4): 753–762.
37. Lee S.J. et al. Recommendations on fertility preservation in cancer patients. *ASCO. J. Clin. Oncol.* 2006; 24(18): 2917–2931.
38. Fisk N.M. et al. Lack of effect of high-dose antioestrogen on the maturation and in-vitro fertilization of human oocytes. *Hum. Reprod.* 1989; 4(5): 584–587.
39. Polyzos N.P. et al. Aromatase inhibitors for female infertility: a systematic review of the literature. *Reprod. Bio-med.* 2009; 19(4): 456–471.
40. Kotsopoulos J. et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Can. Causes Control.* 2008; 19(10): 1111–1119.
41. Oktay K. et al. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(2): 240–244.

Дата поступления статьи 28.01.2018 г.

Дата публикации статьи 25.06.2018 г.



© Коллектив авторов, 2018
УДК 617.3+616-001-08:577.161.2.019.941

А. К. Дулаев, А. Н. Цед*, И. А. Фильченко, Н. Е. Муштин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ВИТАМИНА D НА КОСТНО-СУСТАВНУЮ СИСТЕМУ

Резюме

Витамин D принимает участие в метаболизме костной ткани, регулируя процессы минерализации и ремоделирования. Имеются многочисленные сведения об использовании витамина D у больных травматолого-ортопедического профиля, однако мнения о способе введения, дозах, эффективности весьма разнятся и требуют более углубленного изучения.

Цель работы состояла в проведении обзора и анализа актуальных клинических и экспериментальных исследований, связанных с изучением влияния метаболитов витамина D при эндопротезировании крупных суставов, среди доступных медицинских источников баз данных PubMed, Cochrane, e-Library.

Результаты большинства исследований местного и системного использования метаболитов витамина D позволяют сделать вывод о благотворном влиянии данных соединений на регенерацию костной ткани в травматологии и ортопедии. Тем не менее для однозначного определения возможностей клинического применения обозначенных подходов необходимы дальнейшие исследования.

Мы предполагаем, что в перспективных работах следует учитывать следующие факторы: оценка долгосрочного эффекта и использование стандартизованных доз, изучение новых производных витамина D, синергизма в комбинациях препаратов витамина D, фармакокинетики препаратов витамина D и полиморфизмов генов, ассоциированных с витамином D, и генов, влияющих на жизнедеятельность костной ткани, а также оценка влияния сопутствующих заболеваний и системных патологических процессов на метаболизм витамина D и восстановление костной ткани. Также мы определяем одновременную коррекцию уровней витамина D как важную составляющую компенсации костных нарушений у травматологических и ортопедических пациентов.

Ключевые слова: витамин D, травматология, ортопедия, артропластика

Дулаев А. К., Цед А. Н., Фильченко И. А., Муштин Н. Е. Особенности влияния различных форм витамина D на костно-суставную систему. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(2):19–31. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-19-31.

* **Автор для связи:** Александр Николаевич Цед, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: tsed@mail.ru.

© Composite authors, 2018
UDC 617.3+616-001-08:577.161.2.019.941

A. K. Dulaev, A. N. Tsed*, I. A. Filchenko, N. E. Mushtin

Pavlov University, Russia, Saint-Petersburg

FEATURES OF THE EFFECT OF VARIOUS FORMS OF VITAMIN D ON THE BONE AND JOINT SYSTEM

Summary

Vitamin D takes part into the metabolism of the bone tissue, regulating the processes of mineralization and remodeling. There are a lot of data on uses of using of vitamin D in patients of trauma and orthopedic profile, but opinions about the method of taking, dosage, effectiveness differ greatly and requires more in-depth research.

The **objective** of this study was to review and analyze of actual clinical and experimental researches related to the influence of metabolites of vitamin D in the endoprosthesis of large joints, among the available sources of medical database of PubMed, Cochrane, e-Library.

The results of most studies of local and systemic use of metabolites of vitamin D led to the conclusion about the beneficial effects of these compounds on bone regeneration in traumatology and orthopedics. However, further researches are required to clearly identify the clinical application of these approaches.

We supposed that the following factors considered for long-term work: assessment of long-term effect and usage of standardized doses, learning new derivatives of vitamin D, synergy in the combinations of vitamin D preparations, pharmacokinetics of vitamin D preparations and polymorphisms of genes associated with vitamin D, genes influencing the life activity of bone and assessment of the effect of concomitant disease, systemic pathological processes on related of vitamin D metabolism, and bone restoration. We are also define the simultaneous corrections of vitamin D levels as an important component of the compensation of bone disorders in trauma and orthopedic patients

Keywords: vitamin D, traumatology, orthopedics, arthroplasty

Dulaev A. K., Tsed A. N., Filchenko I. A., Mushtin N. E. Features of the effect of various forms of vitamin D on the bone and joint system. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(2):19–31. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-19-31.

* **Corresponding author:** Alexander N. Tsed, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: tsed@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, витамин D отвечает за процессы минерализации, играя ведущую роль в ремоделировании костной ткани при переломах. По данным зарубежных авторов, дефицит сывороточного витамина D у пациентов, поступающих в травматологические стационары, может достигать 22–100 % [1]. В настоящее время имеются данные исследований на животных, подтверждающие негативный эффект дефицита витамина D на консолидацию перелома, в то же время исследования у людей редки и остаются неоднозначными [2]. Витамин D непосредственно связан с метаболизмом костей [3]. При дефиците витамина D возрастает активность остеобластов и обмен костной ткани [3]. Считается, что гиповитаминоз D связан с изменениями субхондральных костных пластинок, которые могут приводить к патологии хрящей [3].

A. Sebestyén и соавт. (2015) [4] установили, что сезонное снижение уровня витамина D зимой связано с повышенным риском повторного остеосинтеза при переломах. Согласно результатам перспективного исследования X. Wang и соавт. (2015) [5], у пожилых пациентов с переломами бедра низкие уровни кальцидиола при госпитализации были ассоциированы с худшим краткосрочным прогнозом при переломе бедра. Тем не менее в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании с 20 участниками U. Schulze-Spate и соавт. (2016) [6] установили, что назначение витамина D после аугментации верхнечелюстного синуса не оказывает значимого положительного эффекта на ремоделирование костной ткани по данным биопсии через 6–8 месяцев после операции.

Дефицит витамина D часто ассоциируется с различными патологическими состояниями — сахарный диабет 2-го типа [7], ожирение [8], сердечно-сосудистые заболевания [9], хроническая болезнь почек [10], которые нередко сопровождаются дегенеративными изменениями суставов. Современные знания о патогенезе данных состояний не позволяют однозначно судить, является ли дефицит витамина D следствием или причиной этих заболеваний, но достоверно известно, что нарушения опорно-двигательного аппарата при этих заболеваниях протекают особенно тяжело и хуже поддаются терапии. В частности, в экспериментальном исследовании на модели хронической болезни почек

(ХБП) у крыс было описано худшее заживление дефектов костей у животных с моделью ХБП: отмечался сниженный уровень регенерации и костной плотности, увеличение количества остеобластов и остеокластов, более продолжительное по времени созревание коллагена [11]. В исследовании на аналогичной экспериментальной модели [12] худшая интеграция титановых имплантатов на ранних стадиях после установки (2 недели) отмечалась у животных с ХБП по сравнению с контролем.

У пациентов травматологических отделений [13], в том числе у пациентов, проходящих протезирование суставов [14–16], наблюдается сниженный уровень витамина D, по данным различных исследований. T. Goula и соавт. (2015) [17] наблюдали дефицит витамина D у 81,7 % пациентов, готовящихся к артропластике коленного или тазобедренного сустава, тогда как 3 % этих пациентов имели достаточный уровень витамина D.

Также в экспериментальном исследовании на овариэктомизированных крысах S. Li и соавт. (2016) [18] установили, что алиментарный дефицит витамина D утяжеляет эрозию хряща, тогда как диета с кальцитриолом оказывает протективный эффект при остеоартрите, развивающемся на фоне овариоэктомии. В литературе имеются данные, свидетельствующие о взаимосвязи уровней кальцидиола и тяжести артроза коленного сустава [19]. A. P. Vergink и соавт. (2009) [20] сообщают о более высоком риске прогрессирования остеоартрита у пациентов с алиментарным дефицитом витамина D.

Однако уровни витамина D не коррелировали с минеральной плотностью костной ткани у женщин в раннем климактерическом периоде, которые проходили протезирование тазобедренного сустава в связи с остеопорозом [21]. S. Konstari и соавт. (2014) [22] подтверждают отсутствие влияния низкого уровня кальцидиола на риск развития остеоартрита коленного или тазобедренного сустава. Результаты двух лонгитюдных исследований, рассмотренных D. T. Felson и соавт. (2007) [23], не позволяют сделать вывод о взаимосвязи уровней витамина D и риска патологических изменений хряща при остеоартрите коленного сустава.

Более того, в настоящее время активно обсуждается вклад витамина D в патогенез аллергических заболеваний [24]. Следовательно, нарушения не только костной ткани, но и функции иммунной си-

стемы на фоне гиповитаминоза D могут создавать предпосылки для худшего исхода протезирования при остеоартрите [25].

S. M. Hussain и соавт. (2015) [26] описали положительную взаимосвязь сывороточной концентрации кальцидиола с риском протезирования тазобедренного сустава по поводу артроза у мужчин, но не у женщин, вне зависимости от возраста, индекса массы тела, курения, физической активности, времени года и сопутствующих заболеваний. В данном исследовании мужчины, относящиеся к верхнему квартилю по концентрации кальцидиола, имели аналогичный возраст, социальный статус, но были более физически активными, имели более низкий индекс массы тела, сниженный риск диабета и артериальной гипертензии, по сравнению с мужчинами, относящимися к нижнему квартилю по концентрации кальцидиола, и, как следствие, по мнению авторов, являлись более подходящими кандидатами на протезирование, чем можно объяснить наблюдаемое явление [26].

G. S. Maier и соавт. (2016) [15] сообщают о более продолжительных сроках госпитализации по поводу протезирования суставов у пациентов с дефицитом витамина D. Пациенты с целевыми уровнями витамина D проводили в стационаре на 4,3 дня меньше, чем пациенты с гиповитаминозом D [15].

Согласно результатам лонгитюдного исследования A. Lee и соавт. (2015) [27], гиповитаминоз D, выявленный при госпитализации, незначительно влияет на интенсивность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, но является фактором риска персистенции болевого синдрома через 3 месяца после протезирования коленного сустава.

Интерес также представляют клинические случаи отторжения имплантатов на фоне выраженного гиповитаминоза D [28, 29] при последующей интеграции имплантата после нормализации уровня витамина D [28].

В различных работах [16, 30, 31] приведены сведения о менее благоприятных исходах протезирования сустава по данным оценочных шкал у пациентов с гиповитаминозом D по сравнению с пациентами, имеющими нормальные уровни витамина D. Кроме того, D. H. Nawabi и соавт. (2010) [32] отмечают, что уровень витамина D у пациентов, готовящихся к протезированию сустава, не отличается от такового в общей популяции, однако пациенты с низким уровнем витамина D имеют худшие результаты по шкале Харриса до и после операции. K.-Y. Shin и соавт. (2016) [33] описали худший функциональный исход протезирования коленного сустава через 3 месяца после операции у пациентов с дефицитом витамина D по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень витамина D. В перспективном исследовании da B. M. Cunha и соавт. (2016) [34] установили,

что уровни кальцидиола, взятые в день госпитализации, у пациентов, проходящих артропластику, были взаимосвязаны с характеристиками походки при анализе через 3 месяца после операции (оценивались показатели peak extension и peak power generation). По данным S. A. Traven и соавт. (2017) [35], исходный низкий уровень витамина D связан с повышенным риском развития осложнений в течение 90 дней после операции, например, перипротезной инфекции сустава.

Тем не менее результаты отдельных клинических исследований свидетельствуют об отсутствии положительного влияния метаболитов витамина D на исход протезирования.

В ретроспективном исследовании F. Mangano и соавт. (2016) [36] не было получено убедительных данных, подтверждающих взаимосвязь низкого сывороточного уровня витамина D и риска отторжения зубного имплантата, однако авторы отмечают тенденцию к худшему состоянию имплантатов у пациентов с гиповитаминозом D.

В работе A. Lee и соавт. (2015) [27] было доказано, что гиповитаминоз D при госпитализации не влияет на качество жизни, связанное со здоровьем, через 3 месяца после протезирования коленного сустава.

A. Unnanuntana и соавт. (2012) [37] описывают отсутствие влияния гиповитаминоза D на длительность госпитализации, развитие осложнений и возможности пациентов по результатам функциональных проб. Результаты другой работы данной исследовательской группы A. Unnanuntana и соавт. (2013) [38] не подтверждают влияние низких уровней кальцидиола при госпитализации на восстановление функций через 6 недель после протезирования тазобедренного сустава.

S. A. Traven и соавт. (2017) [35] в ретроспективном исследовании сообщают, что гиповитаминоз D при госпитализации по поводу протезирования сустава не связан с 30-дневным риском повторной госпитализации по поводу осложнений протезирования.

Ранее проведенные исследования были направлены на поиск взаимосвязи между уровнями витамина D при госпитализации и исходами протезирования суставов, однако влияние терапии метаболитами витамина D практически не рассматривалось. В 2017 г. было зарегистрировано двухцентровое рандомизированное клиническое исследование (VASO — Vitamin D and Arthroplasty Surgery Outcomes; ISRCTN Registry, ISRCTN14533082), результаты которого позволят ответить на вопрос, является ли гиповитаминоз D модифицируемым фактором неблагоприятного исхода при протезировании тазобедренного и коленного суставов [39]. Пациентов с дефицитом витамина D (<50 нмоль/л), готовящихся к операции, планируется разделить на 2 группы в соответствии с терапией витамином D,

назначаемой до и в течение 6 месяцев после операции [39]. Через 6 месяцев будет проводиться повторное обследование пациентов, включающее опросник по образу жизни, опросники Oxford hip, Oxford knee и EQ-5D-3 L. Данное пилотное исследование, в которое планируется набрать 100 пациентов, направлено на определение методологии и необходимости проведения более крупных клинических испытаний (табл. 1) [39].

Таким образом, в доступной литературе имеются многочисленные данные об использовании витамина D у больных травматолого-ортопедического профиля, однако мнения ученых о способе введения, дозах, эффективности весьма разнятся и требуют более углубленного изучения.

Целью исследования являлось проведение обзора актуальных клинических и экспериментальных исследований влияния метаболитов витамина D при различных повреждениях опорно-двигательного аппарата, в том числе при эндопротезировании крупных суставов, анализа перспективных направлений научного поиска.

Материалом для исследования послужили данные доступных медицинских источников PubMed, Cochrane, e-Library. Исследуемые источники были разделены в зависимости от системного и местного применения витамина D и их эффектов. Был проведен качественный сравнительный анализ перспективных научных направлений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования влияния системного применения метаболитов витамина D на экспериментальных моделях имплантации

J. Kelly и соавт. (2008) [40] сообщают о худшей стабильности имплантатов, установленных в бедренную кость, у крыс с дефицитом кальцитриола по сравнению с интактными животными. В аналогичном исследовании G. Dvorak и соавт. (2012) [41] отмечают снижение площади контакта «кость — имплантат» у крыс с дефицитом витамина D по сравнению с интактным контролем или по сравнению с животными с скорректированным дефицитом витамина D. Примечательно, что не было найдено различий в площади «кость — имплантат» в губчатом веществе у крыс с дефицитом витамина D по сравнению с контролем. Различный ответ компактного и губчатого вещества был ранее описан D. D. Bikle и соавт. (1990) [42], которые отмечали сниженные темпы созревания и минерализации костной ткани в области диафизов при воздействии кальцитриола, тогда как в области эпифизов, богатой губчатым веществом, наблюдалось снижение резорбции кости и накопление хорошо минерализованной костной ткани.

При моделировании перипротезной инфекции сустава у крыс V. Hegde и соавт. (2017) [43] уста-

новили, что дефицит кальцитриола обуславливает более тяжелое протекание заболевания, выражающееся в увеличении бактериального обсеменения и инфильтрации нейтрофилов. Авторы отмечают, что негативное влияние гиповитаминоза обратимо при преоперативном восполнении кальцитриола. Таким образом, дефицит кальцитриола может быть важным модифицируемым фактором риска у пациентов, подвергающихся артропластике.

H. N. Hong и соавт. (2012) [44] изучали влияние перорального приема комбинации витамина D и кальция на устойчивость имплантата в зубных альвеолах через 3 месяца после экстракции зуба у собак. Авторы установили, что системное введение комбинации кальция и витамина D₃ может ускорять регенерацию костной ткани благодаря увеличению количества новообразованной костной ткани и повышению плотности костной ткани.

Было изучено влияние системного применения метаболитов витамина D при имплантации на фоне экспериментальных моделей заболеваний, ассоциированных с высокими осложнениями протезирования.

На модели крыс с остеопорозом C. Zhou и соавт. (2012) [45] установили, что пероральный прием кальцитриола улучшает стабильность костного титанового имплантата у крыс с экспериментальным остеопорозом по сравнению с животными, не получавшими кальцитриол. Авторы описывали повышение плотности костной ткани, увеличение площади контакта «кость — имплантат» и устойчивости имплантата к механическим факторам на фоне приема кальцитриола.

В исследовании на экспериментальной модели ХБП у мышей W. Liu и соавт. (2014) [46] отмечают увеличение площади контакта «кость — имплантат» и объема кости вокруг имплантата, а также повышенную механическую устойчивость имплантата у животных с экспериментальной ХБП, получавших препарат кальцитриола, по сравнению с животными с ХБП, получавшими плацебо. Немаловажно, что значения перечисленных показателей у животных с ХБП, получавших препарат, достоверно не отличались от таковых у животных без ХБП, не получавших кальцитриола.

Y. Y. Wu и соавт. (2013) [47] изучали влияние терапии комбинацией витамина D₃ и инсулина и монотерапии этими препаратами на стабильность зубного имплантата у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа. У крыс с сахарным диабетом 1-го типа при монотерапии витамином D₃ достигается лучший контакт «кость — имплантат» и значимая устойчивость имплантата к механическим нагрузкам (mechanical push out test) по сравнению с группой диабетических крыс без лечения, однако именно терапия комбинацией витамина D₃ и инсулина позволяла получить наилучший результат по указанным показателям. Изучая

Таблица 1

Исследования влияния гиповитаминоза D и метаболитов витамина D на исходы имплантации у человека

Авторы	Год	Тип исследования	Количество участников	Основные находки	Источник
D. H. Nawabi и соавт.	2010	Пилотный проект	62	Уровень витамина D у пациентов, готовящихся к протезированию тазобедренного сустава, не отличается от такового в общей популяции. Пациенты с исходно низким уровнем витамина D имеют худшие результаты по шкале Харриса до и через 6 месяцев после операции	[32]
A. Unnanuntana и соавт.	2012	Ретроспективное исследование	200	Отсутствие влияния низких концентраций витамина D на длительность госпитализации, развитие осложнений и возможностей пациентов выполнять различные функциональные пробы через 6 месяцев после протезирования тазобедренного сустава	[37]
J. A. Jansen, F. S. Haddad	2013	Обсервационное исследование	139	Взаимосвязь гиповитаминоза D и менее благоприятных значений по оценочной шкале (Knee Society score) через 6 месяцев после протезирования коленного сустава	[30]
C. J. Lavernia и соавт.	2013	Обсервационное исследование	62	Взаимосвязь гиповитаминоза D и менее благоприятных значений по оценочным шкалам (Harris hip score, Merle d'Aubigne-Postel hip score) после протезирования тазобедренного сустава	[16]
A. Unnanuntana и соавт.	2013	Перспективное исследование	219	Отсутствие взаимосвязи между низкими уровнями кальцидиола и восстановлением функции тазобедренного сустава в течение 6 недель после протезирования	[38]
G. Bryce и соавт.	2014	Клинический случай	1	Отторжение зубного имплантата у пациента с выраженным гиповитаминозом D	[29]
S. M. Hussain и соавт.	2015	Перспективное исследование	9135	Концентрации кальцидиола положительно взаимосвязаны с риском протезирования тазобедренного сустава в связи с остеоартритом у мужчин, но не у женщин, независимо от возраста, индекса массы тела, курения, физической активности, времени года и сопутствующих заболеваний	[26]
A. Lee и соавт.	2015	Лонгитюдное исследование	191	Гиповитаминоз D при госпитализации незначительно влияет на интенсивность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде и является фактором риска персистенции болевого синдрома после протезирования коленного сустава. Гиповитаминоз D при госпитализации не влияет на качество жизни, связанное со здоровьем, через 3 месяца после протезирования коленного сустава	[27]
T. Fretwurst и соавт.	2016	Клинический случай	2	Нормализация уровня витамина D способствовала успешной интеграции зубного имплантата после имплантации на фоне выраженного гиповитаминоза D	[28]
F. Mangano и соавт.	2016	Ретроспективное исследование	822	Отсутствие значимой взаимосвязи между уровнем витамина D и риском отторжения зубного имплантата. Тенденция к худшей стабильности имплантатов у пациентов с гиповитаминозом D	[36]
R. N. Maniar и соавт.	2016	Ретроспективное исследование	120	Взаимосвязь гиповитаминоза D и менее благоприятных значений по оценочным шкалам (Knee Society Score) до протезирования коленного сустава. Отсутствие различий в функциональном состоянии коленного сустава после протезирования у пациентов с исходным гиповитаминозом D при назначении препаратов витамина D через 3 месяца после операции и у пациентов с исходно нормальным уровнем витамина D	[31]
B. M. da Cunha и соавт.	2016	Перспективное исследование	110	Базовый уровень кальцидиола до операции взаимосвязан с показателями походки через 3 месяца после протезирования (peak extension and peak power generation)	[34]
K.-Y. Shin и соавт.	2016	Перспективное исследование	92	Функциональное состояние коленного сустава через 3 месяца после протезирования хуже у пациентов с исходным дефицитом витамина D, чем у пациентов с нормальными базальными уровнями витамина D	[33]
G. S. Maier и соавт.	2016	Обсервационное исследование	1083	Более продолжительные сроки госпитализации у пациентов с дефицитом витамина D	[15]
S. A. Traven и соавт.	2017	Ретроспективное исследование	126	Отсутствие взаимосвязи низкого исходного уровня витамина D с 30-дневным риском повторной госпитализации. Связь низкого исходного уровня витамина D с повышенным риском развития осложнений в течение 90 дней после операции, например, перипротезной инфекции сустава	[35]

Таблица 2

Исследования влияния местного применения метаболитов витамина D на экспериментальных моделях патологических процессов, связанных с опорно-двигательным аппаратом

Авторы	Год	Животное	Модель патологического процесса	Основные находки	Источ-ник
J. Kelly и соавт.	2008	Крыса	Имплантация (бедренная кость)	Худшая стабильность имплантатов у крыс с дефицитом кальцитриола	[40]
Y. Nakamura и соавт. (2008)	2008	Крыса	Имплантация (бедренная кость)	Отсутствие влияния мотерапии кальцитриолом на устойчивость костного имплантата у овариозэктомизированных крыс. Терапия комбинацией алендроната и кальцитриола, начатая до операции, значительно улучшает стабильность имплантатов	[49]
A. Akhavan и соавт.	2012	Крыса	Имплантация (большеберцовая кость)	Отсутствие значимого влияния недельной терапии витамином D ₃ на площадь контакта «кость — имплантат» в срок через 3 и 6 недель после операции	[50]
G. Dvorak и соавт.	2012	Крыса	Имплантация (большеберцовая кость)	Снижение площади контакта «кость — имплантат» в корковом веществе у крыс с дефицитом витамина D по сравнению с интактным контролем или по сравнению с животными с скорректированным дефицитом витамина D. Отсутствие различий в площади «кость — имплантат» в губчатом веществе у крыс с дефицитом витамина D по сравнению с контролем	[41]
H. H. Hong и соавт.	2012	Собака	Имплантация (зубная альвеола)	Комбинация кальция и витамина D ₃ ускоряет регенерацию костной ткани благодаря увеличению количества новообразованной костной ткани и повышению плотности костной ткани	[44]
C. Zhou и соавт.	2012	Крыса	Имплантация (большеберцовая кость)	Улучшение стабильности костного имплантата у крыс с экспериментальным остеопорозом при приеме кальцитриола по сравнению с животными, не получавшими кальцитриола	[45]
Y. Y. Wu и соавт.	2013	Мышь	Имплантация (бедренная кость)	У крыс с сахарным диабетом 1-го типа при монотерапии витамином D ₃ достигается лучший контакт «кость — имплантат» и значимая устойчивость имплантата к механическим нагрузкам (mechanical push out test) по сравнению с группой диабетических крыс без лечения, однако именно терапия комбинацией витамина D ₃ и инсулина позволяет получить наилучший результат по указанным показателям	[47]
W. Liu и соавт.	2014	Мышь	Имплантация (бедренная кость)	Увеличение площади контакта «кость — имплантат» и объема кости вокруг имплантата, а также повышение механической устойчивости имплантата у животных с экспериментальной ХБП, получавших препарат кальцитриола, по сравнению с животными с ХБП, получавшими плацебо	[46]
Pimentel и соавт.	2016	Крыса	Имплантация (большеберцовая кость)	Отсутствие влияния приема комплекса минеральных веществ и витамина D ₃ в течение 30 дней после установки имплантата на механическую устойчивость протеза, площадь контакта «кость — имплантат» и объем новообразованной кости	[51]
V. Hegde и соавт.	2017	Крыса	Перипротезная инфекция коленного сустава	Увеличение бактериального обсеменения и инфильтрации нейтрофилов при дефиците кальцидиола	[43]
Y. Xiong и соавт.	2017	Мышь	Имплантация (бедренная кость)	Влияние кальцитриола на гомеостаз глюкозы и формирование костной ткани опосредованно FoxO1. Системное назначение кальцитриола и местное назначение ингибиторов FoxO1 может быть перспективным способом усиления интеграции имплантатов	[48]
C. Lidor и соавт.	1987	Петух	Рахит (диета с дефицитом витамина D)	Регресс рахитических изменений при применении 24,25-дигидроксивитамина D ₃ в высоких дозах. Использование низких доз 24,25-дигидроксивитамина D ₃ или кальцитриола не позволяет достичь указанного эффекта	[55]
C. Lidor и соавт.	1990	Петух	Перелом средней части большеберцовой кости	Улучшение заживления перелома, стимуляция образования костной мозоли и повышение активность щелочной фосфатазы в первые 7 дней после повреждения при применении 24,25-дигидроксивитамина D ₃ . Снижение прочности костной мозоли и захвата кальция костью при использовании кальцитриола	[56]

Окончание табл. 2

Авторы	Год	Животное	Модель патологического процесса	Основные находки	Источник
T. Takano-Yamamoto и соавт.	1992	Крыса	Ортодонтическое перемещение зубов	Дозозависимое увеличение количества остеокластов, потенцирующее влияние механического стимула на резорбцию костной ткани при однократном введении кальцитриола в подслизистый слой нёба	[57]
M. Kawakami и T. Takano-Yamamoto	2004	Крыса	Ортодонтическое перемещение зубов	Активация формирования костной ткани зубной альвеолы (увеличение уровня аппозиции минералов в сочетании с увеличением количества остеобластов) при повторных инъекциях кальцитриола в подслизистый слой в области бифуркации корня зуба	[58]
S. J. Yoon и соавт.	2007	Кролик	Дефект (диафиз бедренной кости)	Почти полное восстановление дефекта через 20 недель после заполнения дефекта шайбами, изготовленными из поли-D,L-лактид-ко-гликолида, заполненного кальцитриолом, в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками. Использование шайб из поли-D,L-лактид-ко-гликолида, заполненных только кальцитриолом, позволяет получить лучшие результаты по сравнению с шайбами из поли-D,L-лактид-ко-гликолида, заполненных только мезенхимальными стволовыми клетками	[60]
Y.-J. Cho и соавт.	2011	Кролик	Имплантация (большеберцовая кость)	Увеличение площади контакта «кость — имплантат» при покрытии костных имплантатов раствором поли-D,L-лактид-ко-гликолида, смешанного с кальцитриолом	[52]
N. M. Al-Sayagh и соавт.	2014	Кролик	Ортодонтическое перемещение зубов	Увеличение скорости ортодонтического перемещения зубов и повышение плотности костной ткани альвеолы при многократном введении кальцитриола в связки периодонта	[59]
H. Liu и соавт.	2014	Крыса	Дефект (нижняя челюсть)	Увеличение объема костной ткани, активация минерализации и созревания коллагеновых структур при заполнении дефектов коллагеновой мембраной, покрытой полидопамином с абсорбированным кальцитриолом	[61]
Y. Naito и соавт.	2014	Кролик	Имплантация (большеберцовая кость)	Незначимое увеличение стабильности имплантата при покрытии титановых имплантатов кальцитриолом	[53]
A. Fögl и соавт.	2015	Крыса	Дефект (верхняя и нижняя челюсть)	Отсутствие влияния однократного введения кальцитриола на активность формирования или резорбции костной ткани. Более активная регенерация костной ткани у животных с дефицитом витамина D при местном введении кальцитриола	[63]
H. H. Hong и соавт.	2015	Собака	Дефект (экстракция зуба)	Активация регенерации костной ткани при системном и при местном введении кальцитриола. Более выраженный благоприятный эффект на регенерацию костной ткани при системном введении кальцитриола по сравнению с местным введением	[62]
O. Salomó-Coll и соавт.	2016	Собака	Имплантация (зубная альвеола)	Снижение потери костной ткани и увеличение площади контакта «кость — имплантат» при покрытии титановых имплантатов витамином D в срок 12 недель при немедленной установке имплантата после экстракции зуба	[54]

молекулярные механизмы влияния кальцитриола на метаболизм костной ткани, ученые из данной научной группы [48] установили, что влияние кальцитриола на гомеостаз глюкозы и формирование костной ткани опосредовано Forkhead box protein O1 (FoxO1). Авторы отмечают, что стабильность имплантата у FoxO1-дефицитных мышей с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа практически не отличалась от таковой у экспериментальных животных дикого типа. Авторы предполагают, что системное назначение кальцитриола и местное назначение ингибиторов FoxO1 может быть перспективным способом усиления интеграции имплантатов.

Тем не менее существуют данные, свидетельствующие об отсутствии положительного влияния метаболитов витамина D на исход имплантации в экспериментах *in vivo*. Y. Nakamura и соавт. (2008) [49] сообщают, что монотерапия алендронатом или кальцитриолом не влияет на устойчивость костного имплантата у овариоэктомированных крыс, однако терапия комбинацией алендроната и кальцитриола, начатая до операции, значительно улучшает стабильность имплантатов. A. Akhavan и соавт. (2012) [50] описали отсутствие значимого влияния перорального применения витамина D₃ в течение недели после введения имплантата в большеберцовую кость у крыс на

площадь контакта «кость — имплантат» в срок через 3 и 6 недель после операции.

Согласно S. P. Pimentel и соавт. (2016) [51], пероральный прием комплекса минеральных веществ (кальций, магний, цинк) и витамина D₃ в течение 30 дней после установки имплантата в большеберцовую кость у крыс не влияет на механическую устойчивость протеза, площадь контакта «кость — имплантат» и объем новообразованной кости (табл. 2).

Таким образом, анализируя современные научные данные, нельзя сделать однозначные выводы об эффективности системного влияния витамина D на процессы репарации и остеointеграции.

Исследования влияния местного применения метаболитов витамина D на экспериментальных моделях патологических процессов, связанных с опорно-двигательным аппаратом

В настоящее время в литературе представлены скудные сведения о местном применении метаболитов витамина D при имплантации.

В экспериментальном исследовании на кроликах Y.-J. Cho и соавт. (2011) [52] установили, что покрытие анодизированных титановых имплантатов микрочастицами поли-D,L-лактид-ко-гликолида, смешанного с кальцитриолом, которые вводятся в большеберцовую кость, позволяет достичь большей площади контакта «кость — имплантат» на 4-й и 12-й неделях после установки последнего. Впоследствии в аналогичной работе на кроликах Y. Naito и соавт. (2014) [53] описали статистически незначимое влияние покрытия имплантата кальцитриолом на стабильность имплантата, отмечая увеличение соотношения контакта «кость — имплантат» и количества новообразованной костной ткани в экспериментальной группе по сравнению с контрольной. Недавнее исследование O. Salomó-Coll и соавт. (2016) [54] на собаках согласуется с указанными выше работами. Авторы доказали, что покрытие зубных титановых имплантатов витамином D увеличивает площадь контакта «кость — имплантат» и снижает степень ремоделирования костной ткани через 12 недель после установки имплантата, не влияя на образование костной ткани.

Кроме того, имеются единичные экспериментальные работы, описывающие значение местного применения метаболитов витамина D при патологических процессах, связанных с опорно-двигательным аппаратом.

В частности, при исследовании влияния метаболитов витамина D на течение экспериментального рахита у цыплят C. Lidor и соавт. (1987) [55] установили, что местное применение высоких доз 24,25-дигидроксивитамина D₃ приводит к регрессу рахитических изменений, тогда как использование низких доз 24,25-дигидроксивитамина D₃ или кальцитриола не позволяет достичь указанного эффекта.

Позднее на экспериментальной модели перелома у цыплят C. Lidor и соавт. (1990) [56] установили, что местное применение 24,25-дигидроксивитамина D₃ улучшает заживление перелома, стимулирует образование костной мозоли и повышает активность щелочной фосфатазы в первые 7 дней после повреждения, тогда как введение кальцитриола снижает прочность образованной костной мозоли и захват кальция костью.

Также были изучены изменения костной ткани под влиянием местно вводимых метаболитов витамина D при ортодонтическом перемещении зубов. T. Takano-Yamamoto и соавт. (1992) [57] на экспериментальной модели ортодонтического перемещения зубов у крыс отмечают дозозависимое увеличение количества остеокластов, потенцирующее влияние механического стимула на резорбцию костной ткани, при введении кальцитриола в подслизистый слой нёба. Далее M. Kawakami и T. Takano-Yamamoto (2004) [58], используя идентичную экспериментальную модель, описывают активацию формирования костной ткани зубной альвеолы, характеризующуюся увеличением уровня аппозиции минералов в сочетании с увеличением количества остеобластов, при повторных инъекциях кальцитриола в подслизистый слой в области бифуркации корня зуба. N. M. Al-Sayagh и соавт. (2014) [59] описали повышение плотности костной ткани альвеолы на фоне многократного введения кальцитриола в связки периодонта в течение 1–3 недель при ортодонтическом перемещении зубов у кроликов.

Значительный научно-прикладной интерес представляют исследования влияния местного применения метаболитов витамина D при восстановлении костных дефектов.

S. J. Yoon и соавт. (2007) [60] в экспериментальном исследовании на кроликах описывают почти полное восполнение анатомического дефекта диафиза бедренной кости через 20 недель после заполнения его шайбами, изготовленными из поли-D,L-лактид-ко-гликолида, заполненного кальцитриолом, в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками. Следует отметить, что авторы получили более благоприятный эффект лечения при использовании шайб из поли-D,L-лактид-ко-гликолида, заполненных только кальцитриолом, по сравнению с шайбами из поли-D,L-лактид-ко-гликолида, заполненными только мезенхимальными стволовыми клетками. H. Liu и соавт. (2014) [61] в экспериментальном исследовании на крысах установили, что заполнение костных дефектов нижней челюсти коллагеновой мембраной, покрытой полидопамином с абсорбированным кальцитриолом, увеличивает объем новообразованной костной ткани, усиливает минерализацию и активирует созревание коллагеновых структур. Впоследствии H. N. Hong и соавт. (2015) [62] в экс-

периментальном исследовании на собаках установили, что как системное, так и местное введение витамина D₃ оказывает положительный эффект на регенерацию костной ткани верхней и нижней челюсти, однако влияние системного введения витамина D₃ более значимо по сравнению с местным. Однако A. Fügl и соавт. (2015) [63] отрицают влияние однократного местного введения кальцитриола на уровень образования или резорбции костной ткани при моделировании дефекта верхней и нижней челюсти у крыс. Авторы также отмечают, что у животных на витамин-D-дефицитной диете при местном введении кальцитриола регенерация происходила более активно по сравнению с контрольной группой, получавшей витамин D, но различий между группами животных с дефицитом витамина D при местном введении кальцитриола или при его отсутствии не наблюдалось.

Таким образом, результаты исследований местного использования метаболитов витамина D позволяют сделать вывод о благотворном влиянии данных соединений на регенерацию костной ткани в травматологии и ортопедии. Тем не менее для однозначного определения возможностей клинического применения обозначенных подходов необходимы дальнейшие исследования. Мы предполагаем, что в перспективных работах следует учитывать следующие факторы.

Оценка долгосрочного эффекта терапии и использование стандартизованных доз

Результаты возможности местного использования витамина D при артропластике суставов при метаболической болезни костей диктуют необходимость новых исследований более высокого уровня. В частности, важно отслеживать долгосрочный эффект протезирования. С. Е. Raposo-Amaral и соавт. (2010) [64] в экспериментальном исследовании на крысах установили, что заполнение костного дефекта происходит с наибольшей интенсивностью в период через 2–4 недели после его моделирования, тогда как в экспериментальных работах эффект препаратов оценивается в течение 7 дней после повреждения [51, 56]. Кроме того, требуется четкое определение, что именно считается гиповитаминозом D, в силу того, что в различных клинических исследованиях за гиповитаминоз D принимали уровни витамина ниже уровня от 10 до 50 нг/мл [65–67], с последующим проведением клинических исследований, стандартизованных по дозам витамина D₃.

Изучение новых производных витамина D (например, элдекальцитола)

Кроме того, перспективным представляется использование новых метаболитов витамина D, в частности, элдекальцитола. Согласно результатам экспериментальных исследований, выполненных

S. Takeda и соавт. (2015) [68] на овариэктомированных крысах, элдекальцитол подавляет костную резорбцию и увеличивает минеральную плотность костной ткани. В дальнейшем ученые из данной научной группы [69] в аналогичном исследовании доказали, что элдекальцитол более выраженно стимулирует формирование (minimodeling) и снижает резорбцию костной ткани, чем кальцитриол. Более того, S. Takeda и соавт. (2017) [70] сообщали о снижении резорбции костных трабекул и хрупкости костной ткани у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа на фоне терапии элдекальцитолом. На данный момент известно, что влияние элдекальцитола на активацию формирования кости опосредовано подавлением экспрессии Receptor activator of nuclear factor κB ligand (RANKL) на остеокластах [71, 72]. Таким образом, активное изучение терапевтического потенциала известных метаболитов витамина D и синтез новых производных действующих веществ может привести к созданию высокоэффективных препаратов, имеющих значительные преимущества над современными.

Изучение синергизма в комбинациях препаратов производных витамина D

Другим многообещающим направлением исследований является поиск комбинаций препаратов витамина D и других биологически активных веществ, потенцирующих действие друг друга. С. Н. Chesnut и соавт. (2000) [73] описали снижение частоты переломов позвонков у пожилых женщин при добавлении 200 МЕ кальцитонина лосося в форме назального спрея к базовой терапии 400 МЕ витамина D и 1000 мг кальция у пожилых женщин. Впоследствии Р. Reichl и соавт. (2005) [74, 75] показали положительное влияние добавления 200 МЕ кальцитонина лосося в форме назального спрея к терапии 880 МЕ витамина D и 1000 мг кальция после артропластики у пожилых женщин, страдающих спонтанными переломами шейки бедра. Через год после начала терапии пациентки из группы лечения были более независимы от посторонней помощи, у них отмечалось снижение сывороточных маркеров оборота костной ткани и интенсивности потери костной плотности, уменьшение болевого синдрома и риска повторных переломов по сравнению с контрольной группой. Известно, что назначение кальцитриола и препаратов кальция в низких дозах снижает потерю плотности кости в проксимальной части бедренной кости у пациентов с ХБП после пересадки почки даже при наличии «неблагоприятного» полиморфизма рецептора витамина D [76]. В экспериментальном исследовании на овариэктомированных крысах Y. Nakamura и соавт. (2008) [49] описали отсутствие влияния монотерапии алендронатом или кальцитриолом на стабильность костного имплантата и значи-

мое улучшение стабильности имплантатов при использовании комбинации алендроната и кальцитриола. Также описан благоприятный эффект на образование костной ткани при использовании комбинаций эльдекальцитолоа и алендроната [77] и комбинации эльдекальцитолоа и ралоксифена [78] на экспериментальной модели овариэктомированных крыс. Указанные выше работы доказывают, что изучение синергизма комбинаций препаратов раскрывает новые возможности лекарственной модуляции восстановления костной ткани и требует дальнейшего изучения.

Изучение фармакокинетики препаратов витамина D

На данный момент отсутствует однозначное представление о влиянии конкретных доз метаболитов витамина D на различные системы и органы. Несмотря на то, что в различных работах доказан благотворный эффект препаратов витамина D при повреждениях костей, во время системного использования данных препаратов следует учитывать риск развития побочных эффектов на уровне организма. Известно, что у пациентов, постоянно принимающих препараты витамина D, есть риск гиперкальцемии [79], поражения желудочно-кишечного тракта, падений [80] и др. S. Sprague и соавт. (2017) [81] сообщают, что пациенты пожилого возраста, у которых развивался перелом после артропластики, значительно чаще постоянно принимали препараты витамина D и кальция. Описан клинический случай острого повреждения почек на фоне передозировки витамином D [82]. В связи с этим разработка форм витамина D для местного применения является особо актуальной. Требуется исследование фармакокинетики препаратов витамина D при местном применении с изучением перспектив использования мелких сфер и возможностей длительного высвобождения препарата в течение нескольких недель.

Изучение полиморфизма генов, ассоциированных с витамином D, и генов, влияющих на жизнедеятельность костной ткани

Значимую ценность представляют не только морфологические и функциональные исследования, но и изучение полиморфизма генов, ассоциированных с витамином D. M. H. A. Malik и соавт. (2007) [83] описали, что у пациентов с T-аллелью рецептора витамина D и генотипом T/T имеется статистически значимая связь с риском развития остеопороза в связи с глубоким инфекционным поражением после эндопротезирования тазобедренного сустава. Кроме того, известно, что изменения экспрессии генов циркадианных ритмов и внеклеточного матрикса при гиповитаминозе D могут воздействовать на интеграцию эндопротеза [84]. Следовательно, исследования генетических

факторов позволят создать будущий фундамент для персонализированного подхода к терапии.

Изучение влияния сопутствующих заболеваний и системных патологических процессов при костных нарушениях на метаболизм витамина D и восстановление костной ткани

Известно, что системные патологические процессы могут оказывать неоднозначное влияние на метаболизм биологических активных веществ и последующее восстановление. Описано снижение уровней кальцитриола у пациентов, проходящих протезирование сустава, при активации системного воспалительного ответа на 2-е сутки после операции [85], что согласуется с результатами V. T. Henriksen и соавт. (2014) [86], выявившими обратную корреляцию концентрации кальцитриола у пациентки на 2-й день после протезирования коленного сустава с уровнем провоспалительных цитокинов. При этом нейтрализация фактора роста фибробластов-23, который активируется при метаболической болезни костей, эффективно улучшает качество костей и интеграцию титановых имплантатов у мышей с моделью ХБП [87]. Не поддается сомнению, что лечение сопутствующих заболеваний и компенсация системных патологических процессов являются основой успешного восстановления костной ткани.

ВЫВОДЫ

Таким образом, неоднозначные результаты научных исследований создают предпосылки для дальнейшего изучения роли препаратов витамина D в восстановлении костной ткани при интеграции костных имплантатов. Одним из перспективных направлений дальнейших исследований является изучение локального применения активных форм витамина D у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Несмотря на то, что на сегодняшний день отсутствует однозначное мнение об эффективности применения препаратов витамина D как локального, так и системного, с учетом негативных побочных эффектов данной терапии, мы полагаем, что достижение целевого уровня витамина D при его гиповитаминозе не может считаться основанием для отсрочки операции по эндопротезированию, однако одновременная коррекция уровней должна являться важной составляющей компенсации костных нарушений у травматологических и ортопедических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hip fracture patients in India have vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism / D. K. Dhanwal, S. Sahoo, V. K. Gautam, R. Saha // Osteoporos Int. – 2013. – № 24 (2). R. P. 553–557. Doi: 10.1007/s00198-012-1993-y.
2. Gorter E. A., Hamdy N. A. T., Appelman-Dijkstra N. M. et al. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature // Bone. – 2014. – № 64. – P. 288–297. Doi: 10.1016/j.bone.2014.04.026.

3. Vitamin D and Bone Disease / S. Christodoulou, T. Goula, A. Ververidis, G. Drosos // *Biomed Res Int.* – 2013. – № 2013. – P. 1–6. Doi: 10.1155/2013/396541.
4. Sebestyén A., Mester S., Vokó Z. et al. Wintertime surgery increases the risk of conversion to hip arthroplasty after internal fixation of femoral neck fracture // *Osteoporos Int.* – 2015. – № 26 (3). – P. 1109–1117. Doi: 10.1007/s00198-014-2966-0.
5. Wang X., Yang B., Wang Y. et al. Serum Levels of 25-hydroxyvitamin D and Functional Outcome in Older Patients with Hip Fracture // *J. Arthroplasty.* – 2015. – № 30 (5). – P. 891–894. Doi: 10.1016/j.arth.2014.12.018.
6. Schulze-Spate U., Dibart T., Christina D. et al. Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation – a // *Clin. Oral. Implants. Res.* – 2016. – № 27. – P. 701–706. Doi: 10.1111/clr.12641.
7. Rafiq S., Jeppesen P. B. Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* – 2018. – № 10 (59). – P. 1–18. Doi: 10.3390/nu10010059.
8. Valenzuela M. J., Fernández C. R., Martos C. M. B. et al. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in adolescent students of a capital of northeastern // *Brazil. Nutr. Hosp.* – 2017. – № 34 (1). – P. 224–234. Doi: 10.3305/nh.2013.28.sup4.6783.
9. Kienreich K., Grubler M., Tomaschitz A. et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease // *Indian J. Med. Res.* – 2013. – № 137 (4). – P. 669–679.
10. Kim C. S., Kim S. W. Vitamin D and chronic kidney disease // *Korean J. Intern. Med.* – 2014. – № 29 (4). – P. 416–427. Doi: 10.3904/kjim.2014.29.4.416.
11. Liu W., Kang N., Seriwatanachai D. et al. Chronic kidney disease impairs bone defect healing in rats // *Sci. Rep.* – 2016. – № 6 (May). Doi: 10.1038/srep23041.
12. Zoua H., Zhaoa X., Suna N. et al. Effect of chronic kidney disease on the healing of titanium implants // *Bone.* – 2013. – № 56 (2). – P. 265–275. Doi: 10.1007/s10955-011-0269-9. Quantifying.
13. Maier G. S., Jakob P., Horas K. et al. Vitamin D deficiency in orthopaedic patients: a single center analysis // *Acta Orthop. Belg.* – 2013. – № 79 (5). – P. 5875–5891.
14. Breijawi N., Eckardt A., Pitton M. B. et al. Bone mineral density and vitamin d status in female and male patients with osteoarthritis of the knee or hip // *Eur. Surg. Res.* – 2009. – № 42. – P. 1–10. Doi: 10.1159/000166164.
15. Maier G. S., Maus U., Lazovic D. et al. Is there an association between low serum 25-OH-D levels and the length of hospital stay in orthopaedic patients after arthroplasty? // *J. Orthop. Traumatol.* – 2016. – № 17 (4). – P. 297–302. Doi: 10.1007/s10195-016-0414-y.
16. Lavernia C. J., Villa J. M., Iacobelli D. A. et al. Vitamin D insufficiency in patients with THA: prevalence and effects on outcome // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2014. – № 472 (2). – P. 681–686. Doi: 10.1007/s11999-013-3172-7.
17. Goula T., Kouskoulis A., Drosos G. et al. Vitamin D status in patients with knee or hip osteoarthritis in a Mediterranean country // *J. Orthop. Traumatol.* – 2015. – № 16 (1). – P. 35–39. Doi: 10.1007/s10195-014-0322-y.
18. Li S., Niu G., Wu Y. et al. Vitamin D prevents articular cartilage erosion by regulating collagen II turnover through TGF- β 1 in ovariectomized rats // *Osteoarthr. Cartil.* – 2016. – № 24 (2). – P. 345–353. Doi: 10.1016/j.joca.2015.08.013.
19. Al-Jarallah K. F., Shehab D., Al-Awadhi A. et al. Are 25(OH)D levels related to the severity of knee osteoarthritis and function? // *Med. Princ. Pract.* – 2012. – № 21 (1). – P. 74–78. Doi: 10.1159/000330025.
20. Bergink A. P., Uitterlinden A. G., Van Leeuwen J. P. T. M. et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee // *J. Clin. Rheumatol.* – 2009. – № 15 (5). – P. 230–237. Doi: 10.1097/RHU.0b013e3181b08f20.
21. Glowacki J., Hurwitz S., Thornhill T. S. et al. Osteoporosis and Vitamin-D deficiency among postmenopausal women with osteoarthritis undergoing total hip arthroplasty // *J. Bone Jt. Surg.* – 2003. – № 85 (A(12)). – P. 2371–2377. Doi: 10.2106/00004623-200312000-00015.
22. Konstari S., Kaila-Kangas L., Jääskeläinen T. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of knee and hip osteoarthritis leading to hospitalization: a cohort study of 5274 Finns // *Rheumatology.* – 2014. – № 53 (10). – P. 1778–1782. Doi: 10.1093/rheumatology/keu178.
23. Felson D. T., Niu J., Clancy M. et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies // *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 56 (1). – P. 129–136. Doi: 10.1002/art.22292.
24. Janeva-Jovanovska E., Dokic D., Jovkovska-Kaeva B. et al. Relationship between vitamin D, inflammation and lung function in patients with severe uncontrolled asthma // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* – 2017. – № 5 (7). – P. 899–903.
25. Choukroun J., Khoury G., Khoury F. et al. Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: high low-density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D // *J. Oral. Implantol.* – 2014. – № 40 (1). – P. 110–114. Doi: 10.1563/AAID-JOI-D-13-00062.
26. Hussain S. M., Daly R. M., Wang Y. et al. Association between serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip arthroplasty for osteoarthritis: result from a prospective cohort study // *Osteoarthr. Cartil.* – 2015. – № 23 (12). – P. 2134–2140. Doi: 10.1016/j.joca.2015.06.006.
27. Lee A., Chan S. K. C., Samy W. et al. Effect of hypovitaminosis D on postoperative pain outcomes and short-term health-related quality of life after knee arthroplasty: a cohort study // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – № 94 (42). – P. 1–7. Doi: 10.1097/MD.0000000000001812.
28. Fretwurst T., Grunert S., Woelber J. P. et al. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports // *Int. J. Implant. Dent.* – 2016. – № 2 (24). – P. 1–6. Doi: 10.1186/s40729-016-0056-0.
29. Bryce G., MacBeth N. Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report // *J. R. Nav. Med. Serv.* – 2014. – № 100 (3). – P. 328–332.
30. Jansen J. A., Haddad F. S. High prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients with advanced osteoarthritis scheduled for total knee replacement associated with poorer preoperative functional state // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2013. – № 95 (8). – P. 569–572. Doi: 10.1308/003588413x13781990150374 10.1308/rcsann.2013.95.8.569.
31. Maniar R. N., Patil A. M., Maniar A. R. et al. Effect of preoperative vitamin D levels on functional performance after total knee arthroplasty // *Clin. Orthop. Surg.* – 2016. – № 8 (2). – P. 153–156. Doi: 10.4055/cios.2016.8.2.153.
32. Nawabi D. H., Chin K. F., Keen R. W. et al. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: a cause for concern? // *J. Bone Jt. Surg.* – 2010. – № 92-B (4). – P. 496–499. Doi: 10.1302/0301-620X.92B3.23535.
33. Shin K.-Y., Park K. K., Moon S.-H. et al. Vitamin D deficiency adversely affects early post-operative functional outcomes after total knee arthroplasty // *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* – 2016. – № 25 (11). – P. 3424–3430. Doi: 10.1007/s00167-016-4209-8.
34. da Cunha B. M., Gava A. D., de Oliveira S. B. et al. Vitamin D is related to gait recovery after total hip arthroplasty: a prospective analysis // *Gait Posture.* – 2016. – № 50. – P. 96–101. Doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.08.014.
35. Traven S. A., Chiaramonti A. M., Barfield W. R. et al. Fewer complications following revision hip and knee arthroplasty in patients with normal vitamin D levels // *J. Arthroplasty.* – 2017. – № 32 (9). – P. 193–196. Doi: 10.1016/j.arth.2017.02.038.
36. As low serum vitamin D associated with early dental implant failure? A retrospective evaluation on 1625

- implants placed in 822 patients / F. Mangano, C. Mortellaro, N. Mangano, C. I. Mangano // *Mediators Inflamm.* 2016. – № 2016 (sept.). – P. 1–7/ Doi: 10.1155/2016/5319718.
37. Unnanuntana A., Rebolledo B. J., Gladnick B. P. et al. Does vitamin D status affect the attainment of in-hospital functional milestones after total hip arthroplasty? // *J. Arthroplasty.* – 2012. – № 27 (3). – P. 482–489. Doi: 10.1016/j.arth.2011.05.023.
38. Unnanuntana A., Saleh A., Nguyen J. T. et al. Low vitamin D status does not adversely affect short-term functional outcome after total hip arthroplasty // *J. Arthroplasty.* – 2013. – № 28 (2). – P. 315–322. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.017. Development.
39. Morrison R. J. M., Bunn D., Gray W. K. et al. VASO (Vitamin D and Arthroplasty Surgery Outcomes) study – supplementation of vitamin D deficiency to improve outcomes after total hip or knee replacement: study protocol for a randomised controlled feasibility trial // *Trials.* – 2017. – № 18 (1). – P. 514. Doi: 10.1186/s13063-017-2255-2.
40. Kelly J., Lin A., Wang C. J. et al. Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model // *J. Prosthodont.* – 2009. – № 18 (6). – P. 473–478. Doi: 10.1111/j.1532-849X.2009.00446.x.
41. Dvorak G., Fügl A., Watzek G. et al. Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat // *Clin. Oral. Implants. Res.* 2012. – № 23 (11). – P. 1308–1313. Doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02346.x.
42. Different responses of trabecular and cortical bone to 1,25(OH)₂D₃ infusion / D. D. Bikle, B. P. Halloran, C. McGalliard-Cone, E. Morey-Holton // *Am. J. Physiol.* – 1990. – № 259 (5Pt1). – P. 715–722. Doi: 10.1152/ajpendo.1990.259.5.E715.
43. Hegde V., Dworsky E. M., Stavakis A. I. et al. Single-dose, preoperative vitamin-D supplementation decreases infection in a mouse model of periprosthetic joint infection // *J. Bone Jt. Surg. – Am. Vol.* – 2017. – № 99 (20). – P. 1737–1744. Doi: 10.2106/JBJS.16.01598.
44. The potential effects of cholecalciferol on bone regeneration in dogs / H. H. Hong, T. A. Chou, J. C. Yang, C. J. Chang // *Clin. Oral. Implants Res.* – 2012. – № 23 (10). – P. 1187–1192. Doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02284.x.
45. Zhou C., Li Y., Wang X. et al. 1,25Dihydroxy vitamin D₃ improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2012. – № 114 (5S). – P. 174–178. Doi: 10.1016/j.oooo.2011.09.030.
46. Liu W., Zhang S., Zhao D. et al. Vitamin D supplementation enhances the fixation of titanium implants in chronic kidney disease mice // *PLoS One.* – 2014. – № 9 (4). – P. 1–6. Doi: 10.1371/journal.pone.0095689.
47. Wu Y. Y., Yu T., Yang X. Y. et al. Vitamin D₃ and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats // *Bone.* – 2013. – № 52 (1). – P. 1–8. Doi: 10.1016/j.bone.2012.09.005.
48. Xiong Y., Zhang Y., Guo Y. et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ increases implant osseointegration in diabetic mice partly through FoxO1 inactivation in osteoblasts // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – № 494 (3–4). – P. 626–633. Doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.024.
49. Nakamura Y., Hayashi K., Abu-Ali S. et al. Effect of preoperative combined treatment with alendronate and calcitriol on fixation of hydroxyapatite-coated implants in ovariectomized rats // *J. Bone Jt. Surg. – Am. Vol.* – 2008. – № 90 (4). – P. 824–832. Doi: 10.2106/JBJS.G.00635.
50. Akhavan A., Noroozi Z., Shafiei A. et al. The effect of vitamin D supplementation on bone formation around titanium implants in diabetic rats // *Dent Res. J. (Isfahan).* – 2012. – № 9 (5). – P. 582–587.
51. Pimentel S. P., Casarin R. C., Ribeiro F. V. et al. Impact of micronutrients supplementation on bone repair around implants: microCT and counter-torque analysis in rats // *J. Appl. Oral Sci.* – 2016. – № 24 (1). P. 45–51. Doi: 10.1590/1678-775720150293.
52. Cho Y.-J., Heo S.-J., Koak J.-Y. et al. Promotion of osseointegration of anodized titanium implants with a 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ submicron particle coating // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2011. – № 26 (6). – P. 1225–1232.
53. Naito Y., Jimbo R., Bryington M. S. et al. The influence of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ coating on implant osseointegration in the rabbit tibia // *J. Oral Maxillofac. Res.* – 2014. – № 5 (3). – P. 1–8. Doi: 10.5037/jomr.2014.5303.
54. Salomó-Coll O., Maté-Sánchez de Val J. E., Ramírez-Fernandez M. P. et al. Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs. Part II // *Clin. Oral. Implants. Res.* – 2016. – № 27 (7). – P. 896–903. Doi: 10.1111/clr.12707.
55. Lidor C., Atkin I., Ornoy A. et al. Healing of rachitic lesions in chicks by 24R,25-dihydroxycholecalciferol administered locally into bone // *J. Bone Miner. Res.* – 1987. – № 2 (2). – P. 91–98. Doi: 10.1002/jbmr.5650020203.
56. Lidor C., Dekel S., Meyer M. S. et al. Biochemical and biomechanical properties of avian callus after local administration of dihydroxylated vitamin D metabolites // *J. Bone Jt. Surg.* – 1990. – № 72-B(1). – P. 137–140.
57. Takano-Yamamoto T., Kawakami M., Kobayashi Y. et al. The effect of local application of 1,25-dihydroxycholecalciferol on osteoclast numbers in orthodontically treated rats // *J. Dent. Res.* – 1992. – № 71 (1). – P. 53–59.
58. Kawakami M., Takano-Yamamoto T. Local injection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats // *J. Bone Miner. Metab.* – 2004. – № 22 (6). – P. 541–546. Doi: 10.1007/s00774-004-0521-3.
59. Al-Sayagh N. M., Al-Jumaili K. A., Al-Sadi H. I. Effect of local injection of 1,25-dihydroxycholecalciferol on the velocity of orthodontic tooth movement and bone density // *Int. J. Enhanc. Res. Sci Technol. Eng.* – 2014. – № 3 (4). – P. 146–155.
60. Yoon S. J., Park K. S., Kim M. S. et al. Repair of Diaphyseal Bone Defects with Calcitriol-Loaded PLGA Scaffolds and Marrow Stromal Cells // *Tissue Eng.* – 2007. – № 13 (5). – P. 1125–1134. Doi: 10.1089/ten.2006.0287.
61. Liu H., Cui J., Feng W. et al. Local administration of calcitriol positively influences bone remodeling and maturation during restoration of mandibular bone defects in rats // *Mater Sci. Eng. C.* – 2015. – № 49. – P. 14–24. Doi: 10.1016/j.msec.2014.12.064.
62. Hong H. H., Yen T. H., Hong A. Association of vitamin D₃ with alveolar bone regeneration in dogs // *J. Cell. Mol. Med.* – 2015. – № 19 (6). – P. 1208–1217. Doi: 10.1111/jcmm.12460.
63. Fügl A., Gruber R., Agis H., Lzicar H. et al. Alveolar bone regeneration in response to local application of calcitriol in vitamin D deficient rats // *J. Clin. Periodontol.* – 2015. – № 42 (1). – P. 96–103. Doi: 10.1111/jcpe.12342.
64. Raposo-Amaral C. E., Freitas F. R. de S. E., Kobayashi G. S. et al. Alveolar osseous defect in rat for cell therapy. Preliminary report // *Acta Cirúrgica Bras.* – 2010. – № 25 (4). – P. 313–317.
65. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review / S. Pilz, A. Tomaschitz, E. Ritz, T. R. Pieber // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2009. – № 6 (10). – P. 621–630. Doi: 10.1038/nrcardio.2009.135.
66. Amelioration of patients with chronic spontaneous urticaria in treatment with vitamin D supplement / N. Ariaee, S. Zarei, M. Mohamadi, F. Jabbari // *Clin. Mol. Allergy.* – 2017. – № 15 (1). – P. 6–10. Doi: 10.1186/s12948-017-0078-z.
67. Garfinkel R. J., Dilisio M. F., Agrawal D. K. Vitamin D and its effects on articular cartilage and osteoarthritis // *Orthop J. Sport Med.* – 2017. – № 5 (6). – P. 1–8. Doi: 10.1177/2325967117711376.
68. Takeda S., Smith S. Y., Tamura T. et al. Long-term treatment with eldecalcitol (1 α ,25-dihydroxy-2b-(3-hydroxy-

propyloxy) vitamin D₃) suppresses bone turnover and leads to prevention of bone loss and bone fragility in ovariectomized rats // *Calcif Tissue Int.* – 2015. – № 96 (1). – P. 45–55. Doi: 10.1007/s00223-014-9937-5.

69. Saito H., Takeda S., Amizuka N. Eldecacitol and calcitriol stimulates 'bone minimodeling,' focal bone formation without prior bone resorption, in rat trabecular bone // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2013. – № 136 (1). – P. 178–182. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.10.004.

70. Takeda S., Saito M., Sakai S. et al. Eldecacitol, an active vitamin D₃ derivative, prevents trabecular bone loss and bone fragility in type I diabetic model rats // *Calcif Tissue Int.* – 2017. – № 101 (4). – P. 433–444. Doi: 10.1007/s00223-017-0298-8.

71. Takahashi N. Mechanism of inhibitory action of eldecacitol, an active vitamin D analog, on bone resorption in vivo // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2013. – № 136 (1). – P. 171–174. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.010.

72. Harada S., Mizoguchi T., Kobayashi Y. et al. Daily administration of eldecacitol (ED-71), an active vitamin D analog, increases bone mineral density by suppressing RANKL expression in mouse trabecular bone // *J. Bone Miner. Res.* – 2012. – № 27 (2). – P. 461–473. Doi: 10.1002/jbmr.555.

73. Chesnut C. H., Silverman S., Andriano K. et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study // *Am. J. Med.* – 2000. – № 109 (4). – P. 267–276. Doi: 10.1016/S0002-9343(00)00490-3.

74. Peichl P., Marteau R., Griesmacher A. et al. Salmon calcitonin nasal spray treatment for postmenopausal women after hip fracture with total hip arthroplasty // *J. Bone Miner. Metab.* – 2005. – № 23 (3). – P. 243–252. Doi: 10.1007/s00774-004-0591-2.

75. Peichl P., Griesmacher A., Kumpan W. et al. Clinical outcome of salmon calcitonin nasal spray treatment in postmenopausal women after total hip arthroplasty // *Gerontology.* – 2005. – № 51 (4). – P. 242–252. Doi: 10.1159/000085121.

76. Torres A., García S., Gómez A. et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation // *Kidney Int.* – 2004. – № 65 (2). – P. 705–712. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00432.x.

77. Effects of combined treatment with eldecacitol and alendronate on bone mass, mechanical properties, and bone histomorphometry in ovariectomized rats: a comparison with alfacalcidol and alendronate / M. Sugimoto, N. Futaki, M. Haradam S. Kaku // *Bone.* – 2013. – № 52 (1). – P. 181–188. Doi: 10.1016/j.bone.2012.09.031.

78. Takeda S., Sakai S., Shiraishi A. et al. Combination treatment with eldecacitol (ED-71) and raloxifene improves

bone mechanical strength by suppressing bone turnover and increasing bone mineral density in ovariectomized rats // *Bone.* – 2013. – № 53 (1). – P. 167–173. Doi: 10.1016/j.bone.2012.12.001.

79. Gallagher C., Smith L. M., Yalamanchili V. Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women // *Menopause.* – 2014. – № 21 (11). – P. 1173–1180. Doi: 10.3174/ajnr.A1256.

80. Sanders K. M., Stuart A. L., Williamson E. J. et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2010. – № 303 (18). – P. 1815–1822. Doi: 10.1001/jama.2010.594.

81. Sprague S., Madden K., Slobogean G. et al. A missed opportunity in bone health: vitamin D and calcium use in elderly femoral neck fracture patients following arthroplasty // *Geriatr. Orthop. Surg. Rehabil.* – 2017. – № 8 (4). – P. 215–224. Doi: 10.1177/2151458517735201.

82. Majeed Chowdry A., Azad H., Saleem Najjar M. et al. Kidney injury due to overcorrection of hypovitaminosis D: a tertiary center experience in the kashmir valley of India // *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* – 2017. – № 28 (6). – P. 1321–1329.

83. Malik M. H. A., Jury F., Bayat A. et al. Genetic susceptibility to total hip arthroplasty failure: a preliminary study on the influence of matrix metalloproteinase 1, interleukin 6 polymorphisms and vitamin D receptor // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – № 66 (8). – P. 1116–1120. Doi: 10.1136/ard.2006.062018.

84. Mengatto C. M., Mussano F., Honda Y. et al. Circadian rhythm and cartilage extracellular matrix genes in osseointegration: a genome-wide screening of implant failure by vitamin D deficiency // *PLoS One.* – 2011. – № 6 (1). – P. 1–13. Doi: 10.1371/journal.pone.0015848.

85. Reid D., Toole B. J., Knox S. et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – № 93. – P. 1006–1011. Doi: 10.3945/ajcn.110.008490.

86. Henriksen V. T., Rogers V. E., Rasmussen G. L. et al. Pro-inflammatory cytokines mediate the decrease in serum 25(OH)D concentrations after total knee arthroplasty? // *Med. Hypotheses.* – 2014. – № 82 (2). – P. 134–137. Doi: 10.1016/j.mehy.2013.11.020.

87. Sun N., Guo Y., Liu W. et al. FGF23 neutralization improves bone quality and osseointegration of titanium implants in chronic kidney disease mice // *Sci Rep.* – 2015. – № 5 (8304). – P. 1–7. Doi: 10.1038/srep08304.

Дата поступления статьи 03.04.2018 г.

Дата публикации статьи 25.06.2018 г.

Обзоры и лекции / Reviews and lectures

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.831-006.487

**Е. А. Скорнякова^{1*}, Л. Г. Заславский^{1,2}, Н. А. Неофидов², С. Л. Воробьев³,
А. А. Готовчиков², О. В. Родионова², А. Г. Ковеленов¹, О. Л. Заславская²**

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Россия

СЛУЧАЙ НЕЙРОБЛАСТОМЫ У ВЗРОСЛОГО: обзор литературы и описание клинического случая

Резюме

Нейробластома — злокачественная опухоль, происходящая из нейробластов симпатической нервной системы, которая может развиваться в любом регионе нервной системы. Обычно нейробластома обнаруживается у детей в возрасте 1 — 2 лет, около 90 % случаев заболевания диагностируется в возрасте до 5 лет. Частота случаев нейробластомы у взрослых составляет всего 0,3 случая на 1 млн человек в год. Клиническое течение и биологическая активность нейробластомы у взрослых отличаются по сравнению с детьми. Ранняя диагностика заболевания у взрослых необходима для своевременного начала лечения и увеличения продолжительности жизни. В представленном клиническом наблюдении мы делимся подробным описанием течения этого редкого заболевания у мужчины 34 лет, а также приводим обзор литературы по нейробластоме у взрослых.

Ключевые слова: нейробластома у взрослых, неоплазия центральной нервной системы, опухоль центральной нервной системы, диагностика, биопсия

Скорнякова Е. А., Заславский Л. Г., Неофидов Н. А., Воробьев С. Л., Готовчиков А. А., Родионова О. В., Ковеленов А. Г., Заславская О. Л. Случай нейробластомы у взрослого: обзор литературы и описание клинического случая. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018; 25 (2):32 — 38. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-32-38.

*Автор для связи: Евгения Алексеевна Скорнякова, врач-невролог ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45-49. E-mail: vrach1488@mail.ru.

© Composite authors, 2018
UDC 616.831-006.487

**E. A. Skorniakova^{1*}, L. G. Zaslavskii^{1,2}, N. A. Neofidov², S. L. Vorobev³,
A. A. Gotovchikov², O. V. Rodionova², A. G. Kovelenov¹, O. L. Zaslavskaya²**

¹ State Budgetary Institution of Healthcare Leningrad Regional Clinical Hospital, Russia, Saint-Petersburg

² Pavlov University, Russia, Saint-Petersburg

³ Limited Liability Company «Center of Clinical and Morphological Diagnostics», Russia, Saint-Petersburg

NEUROBLASTOMA IN ADULT: case report and literature review

Summary

Neuroblastoma is a malignant tumor derived from the neuroblasts of the sympathetic nervous system, which develop in any region of the nervous system. Usually, neuroblastoma is detected in children aged 1 — 2 years. About 90% of cases are diagnosed before the age of 5 years. The incidence of adult neuroblastoma is only 0.3 cases per million people per year. The clinical course and biological activity of adult neuroblastoma is different than children neuroblastoma. Early diagnosis of this disease in adults is necessary for timely start of treatment and increasing life expectancy. In this clinical observation, we present a detailed description of the course of this rare disease in the 34-year-old male and literature review on adult neuroblastoma.

Keywords: adult neuroblastoma, neoplasm of central nervous system, tumors of central nervous system, diagnostics, biopsy

Skorniakova E. A., Zaslavskii L. G., Neofidov N. A., Vorobev S. L., Gotovchikov A. A., Rodionova O. V., Kovelenov A. G., Zaslavskaya O. L. Neuroblastoma in adult: case report and literature review. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(2):32 — 38. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-32-38.

Corresponding author: Eugenia A. Skorniakova, State Budgetary Institution of Healthcare Leningrad Regional Clinical Hospital, 45-49, Lunacharsky Avenue, Saint-Petersburg, Russia, 194291. E-mail: vrach1488@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома — злокачественная опухоль, происходящая из нейробластов симпатической нервной системы, может обнаруживаться на всем протяжении системы [1]. Нейробластома — новообразование симпатической нервной системы, является 2-й по распространенности злокачественной опухолью в детском возрасте (8–10 % случаев рака у детей) [2]. Обычно нейробластома обнаруживается у детей в возрасте 1–2 лет; около 90 % случаев заболевания диагностируется в возрасте до 5 лет [1]. Нейробластома приблизительно в 15 % случаев является причиной детской смертности [2]. Для нейробластомы у детей характерны высокий уровень продуктов обмена катехоламинов (гомованилиновая кислота, ванилилминдальная кислота), накопление метайодбензилгуанидина (MIBG) при сканировании, высокая амплификация N-мус-онкогена в биопсийном материале опухоли по результатам иммуногистохимического исследования [1, 3, 4]. На данный момент в педиатрической практике разработаны рекомендации по лечению нейробластомы у детей. Схема терапии определяется в зависимости от стратификации риска и включает три основных метода: хирургическое лечение, радиотерапию и химиотерапию, а также их комбинации [1, 2]. Мы представляем клинический случай взрослого мужчины 34 лет, у которого развилась периодически возникающая головная боль, купируемая в начале заболевания нестероидными противовоспалительными средствами, с постепенно прогрессирующими симптомами. После длительного обследования, отсроченного от первых симптомов заболевания, пациенту был установлен редкий для взрослого человека диагноз нейробластомы центральной нервной системы. Данный случай отражает актуальность исследования данного заболевания и разработки протоколов его диагностики и лечения для взрослой популяции пациентов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мужчина, 34 лет, поступил в неврологическое отделение № 1 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в сентябре 2016 г. с жалобами на периодическую интенсивную боль в области шеи и затылка с распространением в лобно-теменную область, возникающую и усиливающуюся в горизонтальном положении до 10 баллов (по визуально-аналоговой шкале — ВАШ), шаткость при ходьбе.

Анамнез заболевания. В феврале 2016 г. у пациента Б., 34 лет, впервые развилась боль в шее и в затылке, возникавшая преимущественно в утренние часы и после физической нагрузки, частотой 2 раза в неделю и интенсивностью до 3 баллов (по ВАШ). Эпизоды головной боли купировались приемом аспирина. В последующем интенсивность и частота головной боли постепенно нарастали. В мае 2016 г. в момент максимальной выраженности цефалгии

возник эпизод дезориентации длительностью до 1,5 мин. Пациенту амбулаторно выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, спинного мозга на всем протяжении с контрастным усилением, по результатам которой было выявлено многоочаговое поражение головного мозга и оболочек головного мозга, спинного мозга в шейном и грудном отделах. МР-картина соответствовала возможному дебюту демиелинизирующего заболевания (по данным МРТ спинного мозга), нельзя было исключить менингоэнцефалит (по данным МРТ головного мозга).

В конце мая 2016 г. пациент был госпитализирован в клиническую инфекционную больницу им. С. П. Боткина с целью уточнения этиологии менингоэнцефалита. По результатам обследования (осмотр, клинические анализы крови, ликвора — без патологии) инфекционный характер поражения нервной системы был исключен. Проведена терапия антибактериальными препаратами, противогрибковыми средствами (пульс-терапия Солу-медролом). Также выполнено иммунологическое обследование, не выявившее отклонений в синтезе IgG — 1 тип синтеза (поликлональный тип) иммуноглобулина G в сыворотке и в ликворе. Пациент консультирован онкологом — убедительных данных за онкопатологию не получено. Заключение диагноза клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина: «Дебют демиелинизирующего заболевания ЦНС». Пациент выписан с рекомендацией консультации и обследования у невролога.

В конце июля 2016 г. пациент госпитализирован в Ленинградскую областную клиническую больницу (ЛОКБ) с целью дообследования и лечения по причине сохраняющихся эпизодов головной боли. К этому времени интенсивность головной боли возросла до 8 баллов (по ВАШ). В неврологическом статусе при поступлении в ЛОКБ выявлено: шаткость при ходьбе, непостоянные менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига). Клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи — без патологических изменений. Общий анализ ликвора — прозрачный, бесцветный, значительное повышение уровня белка до 1,82 г/л, цитоз 8/3 (лимфоциты), глюкоза и хлориды в норме, роста флоры при посеве не выявлено. У пациента исключены наиболее частые нейроинфекции (ПЦР ликвора и крови к простому герпесу 1, 2-го типа, вирусу Эпштейн — Барра, вирусу Варицелла — Зостера, вирусу герпеса 6-го типа, цитомегаловирусу, боррелиям, клещевому энцефалиту), также не выявили антител к поверхностным антигенам гепатитов А, В, С, форма 50 — отрицательная. Проводилась дифференциальная диагностика с нейросаркоидозом (активность АПФ составила 29,0 ACE unit (норма — 20–70 ACE unit). Антитела к паране-

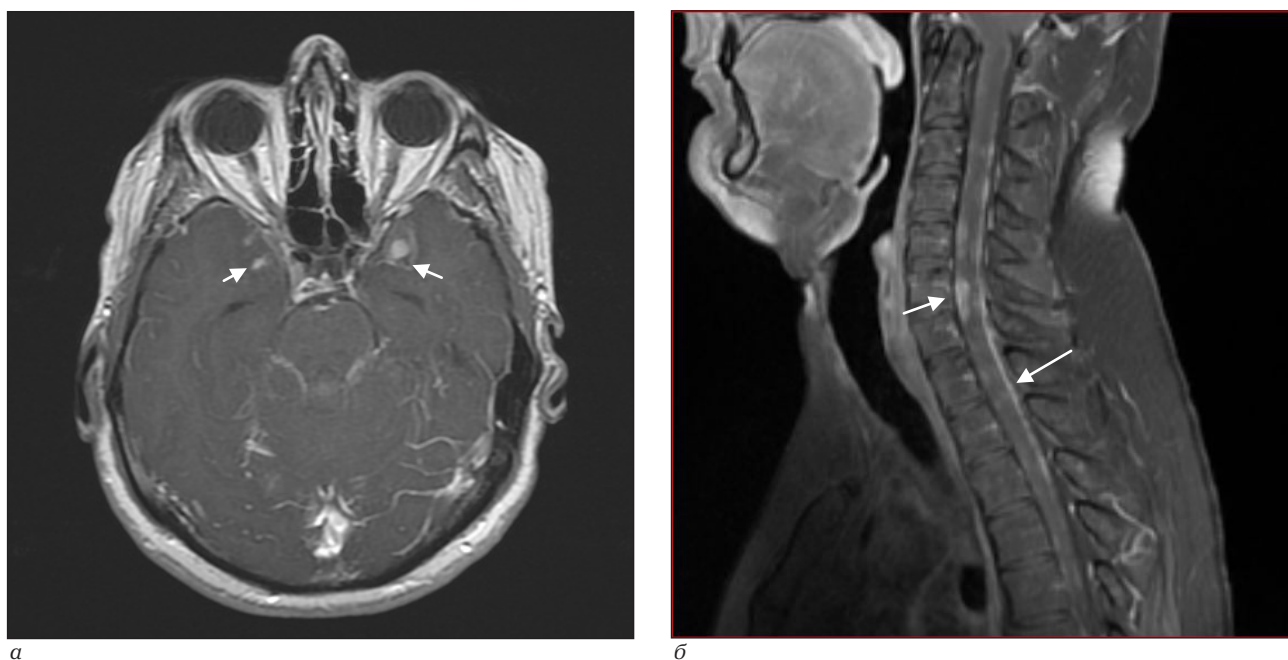


Рис. 1. Аксиальный T1 ВИ с контрастированием: *а* — очаг патологического накопления контраста в медиобазальном отделе левой височной доли; *б* — множественные очаги патологического накопления контраста по оболочкам и в периферических отделах спинного мозга в T1 ВИ

Fig. 1. Axial T1-weighted image with contrasting: *a* — the focus of pathological accumulation of contrast in the mediobasal part of the left temporal lobe; *b* — multiple foci of pathological accumulation of contrast in the membranes and peripheral parts of the spinal cord in T1-weighted image

опластическому энцефалиту (антинейрональные антитела) не обнаружены. По результатам осмотра офтальмолога: отек диска зрительного нерва нет, глазное дно, прозрачные среды глаза — без патологических изменений. Пациент консультирован фтизиатром. По результатам МРТ головного мозга с контрастным усилением 21.06.2016 г. (рис. 1) выявлено многоочаговое поражение головного и спинного мозга, оболочек головного мозга и спинного мозга. Очаги гиперинтенсивные, отдельные очаги умеренно накапливают контрастное вещество.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости — без патологических изменений. Для исключения церебрального изолированного васкулита была выполнена прямая церебральная ангиография — изменений диаметра, извитости, патологической сосудистой сети в артериях головного мозга не обнаружено. По данным позитронно-эмиссионной КТ (ПЭТ-КТ) с метионином: «Метаболически активное фокальное поражение, связанное с оболочками правой лобной и левой височной долей. Диффузное поражение оболочек мозжечка. Трактовка выявленных изменений неоднозначна. Дифференциальный диагноз следует проводить между неопластическим процессом, включая лимфому, а также воспалительным процессом (криптококкоз и т. д.)».

С учетом данных ПЭТ-КТ был выполнен анализ ликвора на криптококкоз, биопсия твердой мозговой оболочки в правой теменной области, которая оказалась малоинформативной: «Незначительные

патологические изменения мозговых оболочек и ткани мозга признаны вторичными неспецифическими и носящими реактивный характер».

Таким образом, на основании клинической картины, всего спектра проведенного обследования, пациенту установлен диагноз: «Первичный цереброспинальный васкулит». Проведена пульс-терапия Метилпреднизолоном 1000 мг № 5, внутривенное введение 200 мг Циклофосфамида 2 раза, на фоне чего отмечено улучшение самочувствия и регресс головной боли.

В начале августа 2016 г. выполнена контрольная МРТ головного мозга, спинного мозга с контрастным усилением, по результатам которой подтверждено наличие множественных очагов в обоих полушариях головного мозга и мозжечке, образований твердой мозговой оболочки правого полушария головного мозга, образований хиазмальной и супраселлярной областей, без заметного изменения их формы и размеров. Сохранялось диффузное, умеренное утолщение спинного мозга на уровне С1-Th3-позвонков с наличием множественных разнокалиберных очагов гиперинтенсивного МР-сигнала по T2 и STIR ВИ в периферических отделах, активно накапливающих контрастное вещество. По сравнению с МР-данными от 28.07.2016 г. изменений формы и размеров очагов не отмечалось; остальные МР-данные — прежние.

Пациент выписан из ЛОКБ с рекомендациями приема Азатиоприна в суточной дозе 150 мг в течение 3–4 месяцев, Преднизолона 70 мг в день.

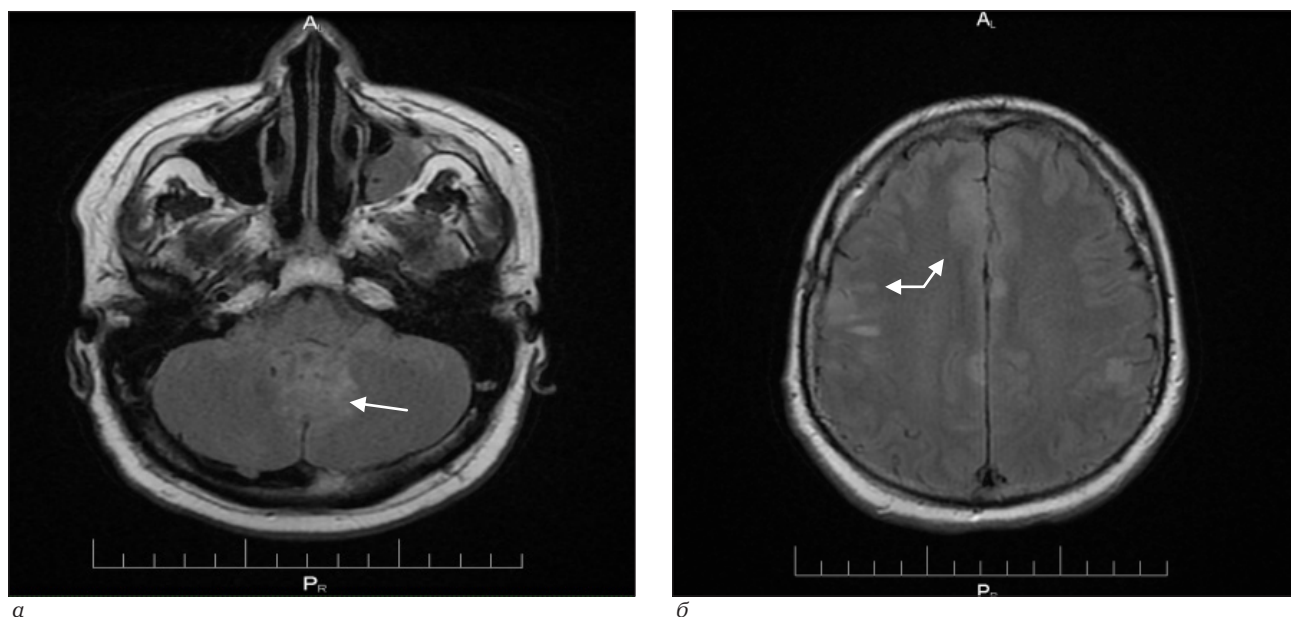


Рис. 2. Множественное лептоменингеальное патологическое контрастирование на уровне червя мозжечка в Т1 ВИ (а); аксиальный Т2 FLAIR. Множественные патологические очаги гиперинтенсивного МР-сигнала преимущественно в мягких мозговых оболочках (б)

Fig. 2. Multiple leptomeningeal pathological contrasting at the level of the cerebellum worm in T1-weighted image (a); axial T2 FLAIR. Multiple pathological foci of hyperintense MR signal mainly in the meninges (b)

Рекомендованы госпитализация в клинику нервных болезней ПСПбГМУ им. И. П. Павлова и проведение повторной биопсии оболочек головного мозга.

В начале сентября 2016 г., через 1 месяц после выписки, у пациента вновь возобновились упорные головные боли, он был госпитализирован в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. При госпитализации выяснилось, что пациент при эпизодах головных болей принимал лишь аспирин, другие рекомендации по лечению не выполнял.

При поступлении: соматический статус — без особенностей; в неврологическом статусе — цефалгический синдром по гипертензионному типу, непостоянные менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига), вертикальный нистагм при взгляде вверх, тяжелая статико-локомоторная и динамическая атаксия, шаткость при ходьбе. С учетом всех имеющихся данных и анамнеза, в неврологическом отделении проводился дифференциальный диагноз между неопластическим процессом головного мозга и многоочаговым менингоэнцефалитом.

Клинические, биохимические анализы крови и мочи, коагулограмма — без особенностей. Люмбальная пункция не выполнялась по причине подозрения на наличие объемного образования в задней черепной ямке и угрозы осложнений. В ПСПбГМУ выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением 01.09.2016 г. (рис. 2). МР-картина более характерна для неопластического поражения головного мозга субтенториальной локализации — в области червя мозжечка (астроци-

тома?, лимфома?) с множественными вторичными очаговыми изменениями по оболочкам мозга.

Установлен клинический диагноз: «Новообразование головного мозга со вторичным поражением оболочек головного и спинного мозга». Пациенту проводилась симптоматическая (в том числе наркотическими анальгетиками), противоотечная терапия (Дексаметазон) с незначительной положительной динамикой в виде уменьшения шаткости при ходьбе, интенсивности болевого синдрома. Учитывая объем обследований, выполненных в периоды предыдущих госпитализаций на базе клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина и в ЛОКБ, целесообразной для верификации диагнозом, по нашему мнению, была только повторная биопсия патологического очага из оболочек и ткани головного мозга. Биопсия была выполнена в условиях нейрохирургического отделения ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. По макроскопическому описанию было подтверждено новообразование левой лобной доли. При микроскопическом исследовании с иммунофенотипированием доказана нейробластома IV степени злокачественности — мелкокруглоклеточная опухоль с высокой митотической активностью. Иммуногистохимический статус: GFAP (–), Ki-67 45 %, Syn (+), NSE (+), индекс пролиферативной активности Ki-67 высокий (45 %) (рис. 3).

Таким образом, был сформулирован заключительный клинический диагноз: «Первичная нейробластома центральной нервной системы, мультифокальный тип роста».

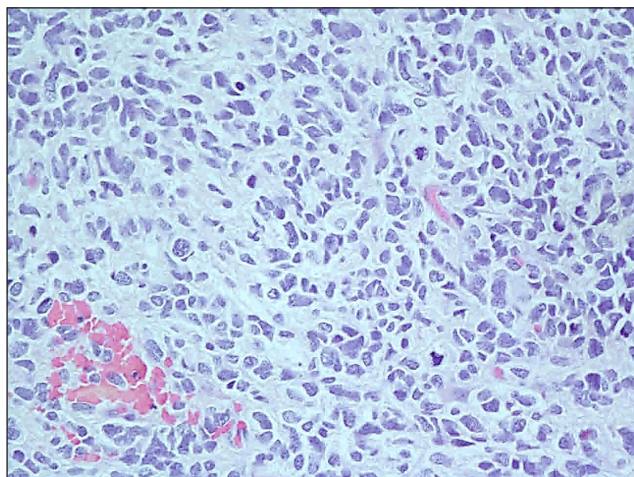


Рис. 3. Нейробластома головного мозга: диффузный тип роста опухоли, выраженный клеточно-ядерный полиморфизм, гиперхромия ядер, высокая митотическая активность, окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 40$

Fig. 3. Neuroblastoma of the brain: diffuse type of tumor growth, extensive cell-nuclear polymorphism, hyperchromia of the nuclei, high mitotic activity, hematoxylin and eosin stain ($\times 40$)

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили клинический случай взрослого мужчины с заболеванием, типичным для педиатрической практики. Крайне редко нейробластома обнаруживается в возрасте старше 10 лет. Частота составляет менее 0,3 случая на 1 млн человек в год [3, 5]. Первичная нейробластома центральной нервной системы (ЦНС) рассматривается как низкодифференцированная высокозлокачественная нейроэктодермальная опухоль. Первичная нейробластома ЦНС — крайне редкая неоплазия, обычно описываемая у детей как большое внутримозговое супратенториальное образование с кистами, участками кальцификации и кровоизлияний [6]. Данные о частоте первичной нейробластомы ЦНС у взрослых отсутствуют.

Факторами риска нейробластомы являются возраст и наследственность. Только 1–2 % нейробластом имеют доказанный наследственный генез (мутация гена *ALK*, гена *PNOX2B*, делеция 1p36 или 11q14-23-локусов и др.), большинство случаев нейробластомы, вероятнее всего, не связаны с наследственной патологией. Причины развития нейробластомы неизвестны [1, 4]. Предполагается, что развитию нейробластомы могут способствовать следующие факторы: длительная экспозиция отца в магнитном поле, пренатальное воздействие алкоголя, пестицидов, фенобарбитала и др. Однако ни один из факторов внешней среды как причина развития нейробластомы не был подтвержден в независимых исследованиях [7, 8]. Факторы риска нейробластомы у взрослых не определены.

У нашего пациента заболевание началось с неспецифического, нестораживающего симп-

тома — периодически возникающей головной боли. Согласно литературным данным, первые симптомы нейробластомы крайне неспецифичны. К ним относятся утомляемость, потеря аппетита, субфебрильная лихорадка, артралгии. Данные неспецифические симптомы отсутствовали у пациента в представленном клиническом наблюдении, что не позволило заподозрить жизнеугрожающее онкологическое заболевание на ранней стадии. Симптомы поздних стадий заболевания связаны с локализацией опухоли и метастазов [1, 4]. У 50 % пациентов болезнь начинается с регионарного, локализованного поражения. Эпидуральная и интрадуральная локализация нейробластомы присутствует в 5–15 % случаев у пациентов детского возраста [2]. Однако в нашем случае основной фокус опухоли располагался в области червя мозжечка.

Существует несколько лабораторных и инструментальных методов диагностики нейробластомы у детей. Анализы крови и мочи на продукты метаболизма катехоламинов (гомованильная кислота, ванилилминдальная кислота) положительны у детей в 95 % случаев. Общеклинические тесты и методы нейровизуализации при диагностике нейробластомы в основном направлены на выявление дисфункции пораженного органа в зависимости от локализации опухоли и метастазов. Еще одним методом диагностики является сканирование с метайодбензилгуанидином (MIBG), который представляет собой вещество, содержащее небольшое количество радиоактивного йода, по структуре похожее на норэпинефрин. Иммуногистохимическое исследование выявляет высокую амплификацию N-мус-онкогена в биопсийном материале опухоли. Также с целью выявления локализации опухоли и метастазов используется ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой. Верификация диагноза возможна только после проведения биопсии [1–4].

Гистологическая картина опухоли представляет собой в типичных случаях пролиферацию мелких, круглых или неправильной формы клеток с узкой или не просматриваемой цитоплазмой, отличающихся диффузным типом роста, местами возможно формирование розеткоподобных структур; в опухоли всегда высокая митотическая активность, часты микронекрозы. При гистологическом исследовании биопсийного или операционного материала необходима дифференциальная диагностика с анапластической эпиндимомой, клетки которой также могут формировать розеткоподобные структуры (скопления клеток при эпиндимомах, как правило, вокруг сосудов), дифференциация возможна исключительно посредством адекватного иммуногистохимического типирования. В случаях с эпиндимомой экспрессируется кислый глиальный фибриллярный протеин, который негативен в нейробластоме. Характерными маркерами нейробластомы являются нейрон-специфическая

Обзор исходов нейробластомы у взрослых

Авторы, год исследования	Число наблюдений	Возраст на момент постановки диагноза, лет	Умершие от болезни (месяцы)	Живущие с болезнью (месяцы)	Число лиц без признаков заболевания (месяцы)
Tang и соавт., 1975	27	15–50	24	3	—
Dosik и соавт., 1978	6	16–37	2 (2–17)	2 (11–18)	2 (8)
Lopez и соавт., 1980	4	17–52	2 (3–16)	1 (23)	1 (35)
Grubb и соавт., 1984	1	58	—	—	1 (48)
Aleshire и соавт., 1985	8	26–75	4 (7–18)	1 (32)	3 (32–54)
Kaye и соавт., 1985	3	20–38	1 (18)	2 (4–20)	—
Allan и соавт., 1986	3	25–34	3 (20–69)	—	—
Prestidge и соавт., 1989	5	18–34	3 (10–62)	2 (44–133)	—
Franks и соавт., 1997	16	13–33	13 (2–258)	2 (23–130)	—
Kushner и соавт., 2003	30	12–41	13 (7–65)	6 (11–130)	7 (9–181)
Всего	103	12–75	65 (2–258)	19 (4–133)	14 (8–181)

энолаза, хромогранин А, синаптофизин, нейрофиламент, экспрессирование которых характерно для опухолей, происходящих из нервных и нейроэндокринных клеток [3, 9]. Гистологическая классификация нейробластомы разработана International Neuroblastoma Pathologic Committee Classification (INPCC, 2006 г.), которая ранжирует опухоли гистологически на более и менее благоприятные в зависимости от степени дифференцировки клеток [10]. Гистологически опухоль у представленного пациента имела признаки, свойственные для неблагоприятного варианта нейробластомы.

Диагностика нейробластомы у взрослых затруднена. Появляющиеся обзоры свидетельствуют о том, что биологическая активность нейробластомы у взрослых может значительно отличаться от таковой у детей. Так, например, частота встречаемости положительных результатов анализа крови и мочи на продукты метаболизма катехоламинов у взрослых весьма противоречива и варьирует от 40–57 до 90 % [3, 11, 12]. Сцинтиграфия с MIBG крайне редко дает положительный результат. N-мус-амплификация при исследовании опухоли у взрослых встречается также крайне редко [3, 4]. Необходимо признать, что обследование представленного пациента изначально не проводилось по программе нейробластомы в связи как с крайней редкостью данного заболевания у взрослых, так и в связи с отсутствием онкологической настороженности. В конечном итоге, диагноз был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов тканей головного мозга, выполненных в специализированной морфологической лаборатории.

МРТ следует считать ведущим методом визуализации опухоли и метастазов при поражении нервной системы и костной ткани. В режиме T1 опухоль имеет гетерогенный изо- и гипоинтенсивный сигнал. В режиме T2 сигнал неоднородно гиперинтенсивный в связи с наличием кистозных

и некротических участков, при этом накопление контрастного вещества зачастую непостоянное и неоднородное [6, 13].

Необходимо отметить, что в настоящее время не разработаны рекомендации для лечения нейробластомы у взрослых. Пациенты, как правило, получают лечение по протоколам, разработанным для детей [14, 15]. Лечение нейробластомы у детей основывается на стратификации риска (возраст начала, стадия, гистологические характеристики, n-тус-активность). Сегодня применяются три метода лечения — хирургическое, радиотерапия, химиотерапия. По данным большинства авторов, химиотерапия нейробластомы у взрослых в стандартных дозах имеет лишь паллиативный эффект, более агрессивная высокодозная химиотерапия в комбинации с хирургическим лечением и иммунотерапией имеет более высокую частоту позитивного ответа опухоли на терапию и является ключом к более длительному безрецидивному периоду [16]. В таблице приведен обзор исходов нейробластомы у взрослых [5].

Нейробластома — редкое злокачественное заболевание у взрослых, имеющие серьезные последствия для жизни и здоровья пациентов. Редкость заболевания определяет несвоевременную диагностику и запоздалое лечение пациентов, следовательно, важно включать его в дифференциальный ряд у взрослых пациентов с неясным поражением центральной нервной системы. Несмотря на редкость заболевания, важным направлением исследований должна стать разработка протоколов лечения нейробластомы у взрослых, несмотря на редкость выявления данного заболевания. Более глубокое понимание биологии нейробластомы во взрослой популяции и ее дальнейшее изучение во взрослой популяции, возможно, позволят создать более эффективные методы лечения, находящиеся на данный момент на этапе доклинических и клинических испытаний [2].

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neuroblastoma detailed guide / American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. –Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2016.

2. Park J. R., Eggert A., Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment // Hematol. Oncol. Clin. North Am. – 2010. – № 24. – P. 65–86. Doi: 10.1016/j.hoc.2009.11.011.

3. Laura Smith, Steve Minter, Paul O'Brien et al. Neuroblastoma in an Adult: Case Presentation and Literature Review // Annals of Clinical & Laboratory Science. – 2013. – Vol. 43. – № 1.

4. National cancer institute USA. Neuroblastoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Updated: August 25, 2016.

5. Natia Esiashvili, Michael Goodman, Kevin Ward et al. Neuroblastoma in Adults: Incidence and Survival Analysis Based on SEER Date // Pediatr Blood Cancer. – 2007. – № 49. – P. 41–46. Doi: 10.1002/pbc.20859.

6. Davis P. C., Wichman R. D., Takei Y. et al. Primary Cerebral Neuroblastoma: CT and MR Findings in 12 Cases // AJNR. – 1990. – № 11. – P. 115–120.

7. Belson M., Kingsley B., Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review // Environ. Health Perspect. – 2007. – № 115 (1). – P. 138–145. Doi: 10.1289/ehp.9023.

8. Baldwin R. T., Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood – a review // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2004. – № 199 (2). – P. 118–131. Doi: 10.1016/j.taap.2003.12.029.

9. Ana P. Berbegall, Eva Villamón, Irene Tadeo et al. Neuroblastoma after Childhood: Prognostic Relevance of Segmental Chromosome Aberrations, ATRX Protein Status, and Immune Cell Infiltration // Neoplasia. – 2014. – № 16. – P. 471–480. Doi: 10.1016/j.neo.2014.05.012.

10. Sano H., Bonadio J., Gebring R. et al. International neuroblastoma pathology classification adds independent prognostic information beyond the prognostic contribution of age // Eur. J. Cancer. – 2006. – № 42. – P. 1113–1119. Doi: 10.1016/j.ejca.2005.11.031.

11. Esiashvili N., Goodman M., Ward K. et al. Neuroblastoma in adults: incidence and survival analysis based on SEER data // Pediatr Blood Cancer. – 2007. – № 49. – P. 41–46. Doi: 10.1002/pbc.20859.

12. Franks L., Bollen A., Seeger R. C. et al. Neuroblastoma in adults and adolescents: an indolent course with poor survival // Cancer. – 1997. – № 79. – P. 2028–2035. Doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970515)79:10<2028::AID-CNCR26>3.0.CO;2-V.

13. Lonergan G. J., Schwab C. M., Suarez E. S. et al. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation // Radiographics. – 2002. – № 22 (4). – P. 911–934. Doi: 10.1148/radiographics.22.4.g02j115911.

14. Kushner B. H., Kramer K., La Quaglia M. P. et al. Neuroblastoma in adolescents and adults: the Memorial Sloan-Kettering experience // Med. Pediatr Oncol. – 2003. – № 41. – P. 508–515. Doi: 10.1002/mpo.10273.

15. Fatih Selcukbiricik, Deniz Tural, Nihal Esatoglu et al. A Very Rare Adult Case with Neuroblastoma // Case Rep. Oncol. – 2011. – № 4(3). – P. 481–486. Doi: 10.1159/000332761.

16. Kushner B. H., Kramer K., La Quaglia M. P. et al. Neuroblastoma in adolescents and adults: The Memorial

Sloan-Kettering experience // Med. Pediatr Oncol. – 2003. – № 41. – P. 508–515. Doi: 10.1002/mpo.10273.

REFERENCES

1. Neuroblastoma detailed guide. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society. 2016;

2. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2010;24:65-86. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.11.011;

3. Laura Smith, Steve Minter, Paul O'Brien, Jacqueline M Kraveka, Ana Maria Medina, John Lazarchick. Neuroblastoma in an Adult: Case Presentation and Literature Review. Annals of Clinical & Laboratory Science, vol. 43, no. 1, 2013;

4. National cancer institute USA. Neuroblastoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Updated: August 25, 2016;

5. Natia Esiashvili, MD, Michael Goodman, MD, MPH, Kevin Ward, MPH, Robert B. Marcus, Jr., MD, and Peter A.S. Johnstone, MD, MA. Neuroblastoma in Adults: Incidence and Survival Analysis Based on SEER Date. Pediatr Blood Cancer 2007;49:41–46. DOI: 10.1002/pbc.20859;

6. P. C. Davis, R. D. Wichman, Y. Takei, J. C. Hoffman, Jr. Primary Cerebral Neuroblastoma: CT and MR Findings in 12 Cases. AJNR 11:115-120, January/February 1990; AJR 154: April 1990;

7. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. Environ Health Perspect 2007;115(1):138–45. doi: 10.1289/ehp.9023;

8. Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood – a review. Toxicol Appl Pharmacol. 2004;199(2):118-31. DOI: 10.1016/j.taap.2003.12.029;

9. Ana P. Berbegall, Eva Villamón, Irene Tadeo, Tommy Martinsson, Adela Cañete, Victoria Castel, Samuel Navarro and Rosa Noguera. Neuroblastoma after Childhood: Prognostic Relevance of Segmental Chromosome Aberrations, ATRX Protein Status, and Immune Cell Infiltration. Neoplasia 2014;16:471–480. doi: 10.1016/j.neo.2014.05.012;

10. Sano H, Bonadio J, Gebring R, et al. International neuroblastoma pathology classification adds independent prognostic information beyond the prognostic contribution of age. Eur J Cancer. 2006;42:1113-1119. doi:10.1016/j.ejca.2005.11.031;

11. Esiashvili N, Goodman M, Ward K, et al. Neuroblastoma in adults: incidence and survival analysis based on SEER data. Pediatr Blood Cancer. 2007;49:41-46. DOI: 10.1002/pbc.20859;

12. Franks L, Bollen A, Seeger RC, et al. Neuroblastoma in adults and adolescents: an indolent course with poor survival. Cancer. 1997;79:2028-2035. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970515)79:10<2028::AID-CNCR26>3.0.CO;2-V;

13. Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES et al. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2002;22(4): 911-34. DOI: 10.1148/radiographics.22.4.g02j115911;

14. Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, et al. Neuroblastoma in adolescents and adults: the Memorial Sloan-Kettering experience. Med Pediatr Oncol. 2003;41:508–515. DOI: 10.1002/mpo.10273;

15. Fatih Selcukbiricik, Deniz Tural, Nihal Esatoglu, Sinem Kocak, and Nil Molinas Mandel. A Very Rare Adult Case with Neuroblastoma. Case Rep Oncol. 2011;4(3):481–486. doi: 10.1159/000332761;

16. Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, et al. Neuroblastoma in adolescents and adults: The Memorial Sloan-Kettering experience. Med Pediatr Oncol 2003;41:508–515. DOI: 10.1002/mpo.10273;

Дата поступления статьи 13.02.2018 г.

Дата публикации статьи 25.06.2018 г.



Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.233-007.271-02:613.84

И. Д. Пелевина¹, Н. Л. Шапорова², В. И. Трофимов², О. В. Дудина^{2*}, В. Н. Марченко²,
М. А. Буймов², Н. Ф. Григорян², Ю. И. Платонова²

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 54», Санкт-Петербург, Россия
² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КУРИТЕЛЬНОГО СТАТУСА, УРОВНЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ, РЕСПИРАТОРНОЙ СИМПТОМАТИКИ И МОТИВАЦИИ К ОТКАЗУ ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ

Резюме

Введение. По данным ВОЗ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является 4-й причиной смерти в мире. Важными проблемами ХОБЛ являются частые обострения, коморбидные состояния и поздняя диагностика. Одним из наиболее значимых факторов формирования ХОБЛ является курение. В последнее время обращается особое внимание на особенности течения ХОБЛ у женщин.

Цель исследования — выявление особенностей курительного статуса у лиц разного пола с разной выраженностью респираторной симптоматики с целью дальнейшего формирования групп пациентов по отказу от табакокурения.

Материал и методы. В реальной амбулаторной практике были обследованы 108 курящих пациентов в возрасте от 20 до 60 лет. Помимо анкетирования, всем обследуемым проводилась спирометрия и определение СО (ppm) в выдыхаемом воздухе.

Результаты исследования. Анализ результатов проведенного исследования показал, что женщины начинали курить позже мужчин. Количество выкуриваемых в день сигарет, индекс курения, степень никотиновой зависимости у женщин были существенно меньше, что закономерно сопровождалось значительно меньшим содержанием СО в выдыхаемом воздухе. Бронхообструктивный синдром был выявлен у 56 % мужчин и 44 % женщин; степень никотиновой зависимости и респираторные симптомы были взаимосвязаны только у женщин ($r = 0,50$, $p < 0,01$). При практически идентичных по выраженности мотивации к отказу от курения и количества попыток избавиться от табачной зависимости длительность воздержания от курения у женщин оказалась достоверно более длительной.

Заключение. Выявлены значительные гендерные особенности курительного статуса, степени мотивации к отказу от курения, их взаимосвязи с респираторной симптоматикой, что требует внедрения разных подходов к программам формирования здорового образа жизни у лиц разного пола.

Ключевые слова: никотиновая зависимость, отказ от курения, гендерные различия, респираторные симптомы

Пелевина И. Д., Шапорова Н. Л., Трофимов В. И., Дудина О. В., Марченко В. Н., Буймов М. А., Григорян Н. Ф., Платонова Ю. И. Гендерные особенности курительного статуса, уровня никотиновой зависимости, респираторной симптоматики и мотивации к отказу от табакокурения. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(2):39–45. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-39-45.

* Автор для связи: Ольга Владимировна Дудина, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: o-dudina@mail.ru.

© Composite authors, 2018
UDC 616.233-007.271-02:613.84

I. D. Pelevina¹, N. L. Shapорова², V. I. Trofimov², O. V. Dudina^{2*}, V. N. Marchenko²,
M. A. Buimov², N. F. Grigorjan², Ju. I. Platonova²

¹ City Polyclinic № 54, Russia, Saint-Petersburg

² Pavlov University, Russia, Saint-Petersburg

GENDER PECULIARITIES OF SMOKING STATUS, LEVEL OF THE NICOTINE DEPENDENCE, RESPIRATORY SYMPTOMS AND MOTIVATION TO TOBACCO CESSATION

Summary

Introduction. According to WHO data, COPD is the 4th cause of death in the world. The important problems of COPD are frequent exacerbations, comorbid conditions and late diagnosis. One of the most important factors in the formation of COPD is smoking. Recently, special attention is paid to the peculiarities of the course of COPD in women.

The **objective** of this study was to reveal the peculiarities of smoking status in people of different sexes with different severity of respiratory symptoms in order to further creating the groups of patients on tobacco cessation.

Material and methods. 108 smoking patients aged 20 to 60 years were examined in real outpatient practice. Besides the questionnaire, all examined underwent spirometry and CO determination (ppm) in exhaled air.

Results. Analysis of the results of the study showed that women started smoking later than men. The number of day-to-day smoked cigarettes, the smoking index, and the degree of nicotine addiction in women were significantly less than that was naturally accompanied by a significantly lower content of CO in the exhaled air. Broncho obstructive syndrome was found in 56% of men and 44% of women; the degree of nicotine addiction and respiratory symptoms were interrelated only in women ($r=0.50$, $p<0.01$). The period of withdrawal from tobacco smoking was significantly longer in women despite of the almost equal motivation to smoking cessation and the number of attempts of getting rid of tobacco addiction.

Conclusions. Significant gender peculiarities of smoking status the degree of motivation to smoking cessation, their relationship with respiratory symptoms were revealed which requires the introduction of different approaches to the programs of healthy lifestyle in people of different sexes.

Keywords: nicotine addiction, smoking cessation, gender diversity, respiratory symptoms

Pelevina I. D., Shaporova N. L., Trofimov V. I., Dudina O. V., Marchenko V. N., Buimov M. A., Grigorjan N. F., Platonova Ju. I. Gender peculiarities of smoking status, level of the nicotine dependence, respiratory symptoms and motivation to tobacco cessation. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(2):39–45. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-39-45.

* **Corresponding author:** Olga V. Dudina, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: o-dudina@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, ежегодно от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) умирают более 2,5 млн человек, т. е. смертность от ХОБЛ составляет 4,8 % от всех причин смерти в мире [1]. Другими важными проблемами ХОБЛ являются частые обострения заболевания, коморбидность и поздняя диагностика [2]. При этом основным фактором риска развития ХОБЛ является курение. С учетом результатов последних исследований о существенных отличиях течения ХОБЛ у женщин приобретает особое значение изучение особенностей параметров курительного поведения у лиц женского пола.

На репрезентативной выборке «Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака» в 2009 г. была изучена распространенность потребления табака среди взрослого (15 лет и старше) населения. В целом 43,9 млн человек (39,1 %) взрослого населения РФ оказались постоянными курильщиками табака. Среди них было 30,6 млн мужчин (69,7 %) и 13,3 млн женщин (30,3 %). Распространенность потребления табака была разная в разных возрастных группах. У мужчин наибольшая распространенность потребления табака (68,3 %) была выявлена в возрастной группе от 25 до 44 лет и в возрастной группе от 19 до 24 лет (62,1 %). У женщин наибольшая распространенность потребления табака была выявлена в возрастной группе от 19 лет до 24 лет (37,9 %) и в возрастной группе от 25 до 44 лет (31,3 %), т. е. более 30 % женщин репродуктивного возраста являлись активными потребителями табака [3].

В 2004 г. профессорами Г. М. Сахаровой, Н. С. Антоновым под руководством академика РАМН А. Г. Чучалиным были сформулированы основные принципы информационно-диагностической программы «Куришь? Проверь свои легкие», которая, как следует уже из самого названия, была нацелена на оценку состояния здоровья у курящих пациентов для формирования у них устремления к здоровому образу жизни.

Проведение данной программы в 2004 – 2007 гг., в ходе которой были обследованы более 5000 человек, подтвердило значительную распространенность признаков ХОБЛ среди взрослого курящего населения. Более 50 % обследованных лиц имели инструментально подтвержденные признаки ХОБЛ, при этом только $1/3$ из них предъявляли жалобы на состояние бронхолегочной системы. Бронхолегочная патология была диагностирована менее чем у 20 % обследованных, а необходимое лечение получали только 5 – 7 %. Эти данные свидетельствуют о том, что, к сожалению, до сих пор в России ХОБЛ остается значительной проблемой отечественного здравоохранения [4].

В 2011 г. Министерством здравоохранения и социального развития РФ в рамках государственной программы по формированию здорового образа жизни была разработана программа по борьбе с потреблением табака. На основании этой программы была разработана и с ноября 2011 г. начала реализовываться районная антитабачная программа в Калининском районе Санкт-Петербурга.

Целью программы было выявление особенностей курительного статуса у лиц разного пола с разной выраженностью респираторной симптоматики для дальнейшего формирования групп пациентов по отказу от табакокурения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С апреля по сентябрь 2012 г. в государственных учреждениях Калининского района Санкт-Петербурга были обследованы курящие женщины и мужчины работоспособного возраста, имеющие средний социально-экономический статус. Обследование прошли 108 курящих пациентов в возрасте от 20 до 60 лет, в том числе 41 мужчина (средний возраст — $43,5 \pm 1,8$ года) и 67 женщин ($45,9 \pm 1,1$ года).

Все включенные в исследование лица были опрошены с помощью специально разработанных анкет, включавших:

- вес, рост;
- возраст начала курения, количество выкуриваемых сигарет за сутки, длительность курения;
- тест Фагенстрема (диагностика никотиновой зависимости);
- тест по оценке степени мотивации к отказу от курения;
- данные о количестве попыток и максимальном сроке отказа от курения;
- данные о наличии респираторных симптомов (кашель, мокрота, одышка);
- опросник по выявлению симптомов аллергии.

Всем обследуемым проводилась спирометрия (спирометр для скрининга MicroPlus) и определение СО (ppm) в выдыхаемом воздухе (смокелайзер MicroCO). Для оценки функциональных нарушений бронхиальной проходимости был использован интегральный показатель, включающий ОФВ₁, индекс Тиффно, а также форму кривой «поток — объем» [4, 5].

Полученные данные были обработаны с использованием пакета SPSS «Statistics Version 20» (2011).

Затем со всеми обследованными проводилась короткая 5–10-минутная мотивационная беседа к отказу от курения табака [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что возраст начала курения у женщин оказался в среднем равным $21,7 \pm 0,7$ года, у мужчин — $18,9 \pm 0,8$ года ($p = 0,01$).

Как видно из рис. 1, распределение обследованных женщин по возрасту имело максимум в области 40–45 лет, у обследованных мужчин наблюдали два пика в возрастах 30–35 и 55–60 лет. Учитывая, что число женщин, участвовавших в исследовании, приблизительно в 1,5 раза превышало число мужчин, то курящих мужчин в возрасте от 30 до 35 лет в среднем было в 2–2,5 раза больше, чем женщин, и, соответственно, число женщин в возрасте от 40 до 45 превышало число мужчин в 2 раза. Число обследованных женщин и мужчин в возрасте от 50 до 60 лет оказалось приблизительно одинаковым.

Индекс массы тела (ИМТ) женщин был равен $26,1 \pm 0,7$ и достоверно не отличался от ИМТ мужчин — $26,8 \pm 0,6$ ($p > 0,05$).

Длительность курения у женщин и мужчин различалась незначительно ($23,0 \pm 1,1$ и $24,4 \pm 1,8$ года соответственно, $p > 0,05$). Количество сигарет, выкуриваемых в день, у мужчин было достоверно больше, чем у женщин ($20,7 \pm 1,5$; $14,0 \pm 1,0$ соответственно, $p < 0,001$).

Индекс курения, выраженный в пачко/лет, у женщин в среднем составил $16,6 \pm 1,5$ и у мужчин — $25,2 \pm 2,3$ ($p = 0,002$). Степень никотиновой зависимости у женщин оказалась равной в среднем $4,6 \pm 0,2$, у мужчин — $5,6 \pm 0,3$ ($p = 0,01$).

Содержание СО (ppm) в выдыхаемом воздухе у женщин оказалось ниже, чем у мужчин, и составило $12,6 \pm 0,7$ и $19,9 \pm 1,4$ ppm соответственно ($p = 0,001$). Количество попыток отказа от курения у женщин было равно $1,8 \pm 0,3$, а у мужчин — $2,1 \pm 0,2$ попытки ($p = 0,36$). Длительность отказа от курения в месяцах у женщин в среднем составила $9,4 \pm 1,3$ и у мужчин — $6,0 \pm 1,4$ ($p = 0,10$).

Мотивация к отказу от курения у женщин и у мужчин была практически одинакова ($4,5 \pm 0,3$ и $4,5 \pm 0,2$ соответственно).

Респираторные жалобы были выявлены у 26 обследованных мужчин (63 %) и 34 женщин (51 %). Бронхообструктивный синдром по данным функции внешнего дыхания (ФВД) был выявлен у 23 мужчин (56 %) и 27 женщин (40 %), т. е. в исследуемой группе 56 % мужчин и 40 % женщин имели обструктивные нарушения функции внешнего дыхания, что с учетом наличия у них основного фактора риска (табакокурение) позволяло диагностировать ХОБЛ.

Результаты корреляционного анализа полученных данных приведены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, наличие респираторных симптомов у респондентов было достоверно взаимосвязано с числом выкуриваемых сигарет ($r = 0,43$, $p < 0,01$), длительностью курения ($r = 0,46$, $p < 0,01$) и степенью никотиновой зависимости ($r = 0,43$, $p < 0,01$).

Достоверные взаимосвязи между длительностью курения и респираторными жалобами имели место и у женщин, и у мужчин, однако у женщин связь была более сильной ($r = 0,53$, $p < 0,01$ и $r = 0,37$, $p < 0,05$ соответственно).

Степень никотиновой зависимости и респираторные симптомы были взаимосвязаны между собой только у женщин ($r = 0,50$, $p < 0,01$), у мужчин достоверной связи получено не было.

Исследования показали, что длительность курения и индекс курения (пачко/лет) были достоверно взаимосвязаны с нарушениями ФВД. Эта взаимосвязь наблюдалась как в группе в целом, так

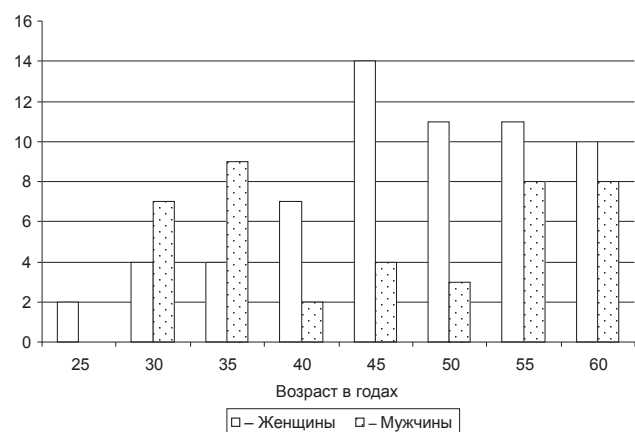


Рис. 1. Распределение мужчин и женщин по возрасту

Fig. 1. Age distribution of men and women

Таблица 1

Результаты корреляционного анализа между признаками, указанными в анкете, с респираторными симптомами и интегральным показателем данных ФВД

Первый признак	Второй признак	Значение корреляция r			Уровень вероятности p		
		вся группа	женщины	мужчины	вся группа	женщины	мужчины
Число сигарет	Респираторные жалобы	0,426	0,430	0,388	<0,01	<0,01	<0,05
Степень никотиновой зависимости, баллы		0,429	0,498	0,260	<0,01	<0,01	>0,05
Длительность курения, лет		0,461	0,534	0,368	<0,01	<0,01	<0,05
ИМТ, кг/м ²		0,203	0,291	– 0,027	<0,05	<0,05	>0,05
Индекс курения, пачко/лет	Интегральный показатель бронхиальной проходимости	0,484	0,522	0,372	<0,01	<0,01	>0,05
Степень никотиновой зависимости, баллы		0,295	0,399	0,027	<0,01	<0,01	>0,05
Длительность курения, лет		0,520	0,600	0,424	<0,01	<0,01	<0,01
ИМТ, кг/м ²		0,178	0,285	– 0,089	>0,05	<0,05	>0,05

и у женщин и у мужчин. Однако степень никотиновой зависимости и ИМТ были взаимосвязаны с изменениями ФВД преимущественно у женщин (с достоверностью $p < 0,01$), у мужчин эта связь была менее выражена.

Характеристика параметров, с которыми были взаимосвязаны количество попыток и длительность отказа от курения табака, приведена в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, длительность отказа от курения имела высокий уровень корреляции с никотиновой зависимостью и количеством попыток отказа от курения у женщин, у мужчин эта связь сохранялась, но была выражена менее значительно.

На рис. 2 показана диаграмма рассеивания с линией регрессии мотивации к отказу от курения от количества попыток отказа от курения (по результатам регрессионного анализа). Как видно из

рис. 2, б, в, эта зависимость выражена более явно у женщин.

На рис. 3 показана диаграмма рассеивания с линией регрессии мотивации к отказу от курения и попыток отказа от курения. Из рис. 3 видно, что эта зависимость выражена более явно у женщин.

Изучение аллергологического анамнеза показало, что аллергический ринит был выявлен у 20 женщин (30 %), у 9 мужчин (22 %), что могло усугублять гиперреактивность бронхов. В нашем исследовании не было выявлено корреляционных связей между аллергическим ринитом и показателями статуса курения как у женщин, так и у мужчин.

Для лечения табачной зависимости необходимо определить степень никотиновой зависимости, а также степень мотивации к отказу от курения [5].

Таблица 2

Корреляция между признаками, указанными в анкете, с длительностью отказа и количеством попыток отказа от курения

Первый признак	Второй признак	Значение корреляция r			Уровень вероятности p		
		вся группа	женщины	мужчины	вся группа	женщины	мужчины
Степень никотиновой зависимости, баллы	Длительность отказа от курения, месяцы	– 0,254	– 0,279	– 0,180	<0,01	<0,05	>0,05
Мотивация к отказу от курения, баллы		0,237	0,210	0,268	<0,01	>0,05	>0,05
Количество попыток отказа от курения		0,168	0,272	0,019	>0,05	<0,01	>0,05
Мотивация к отказу от курения, баллы	Количество попыток отказа от курения	0,345	0,377	0,316	<0,05	<0,05	<0,01
Индекс курения, пачко/лет		0,345	0,377	0,316	<0,01	<0,01	<0,05

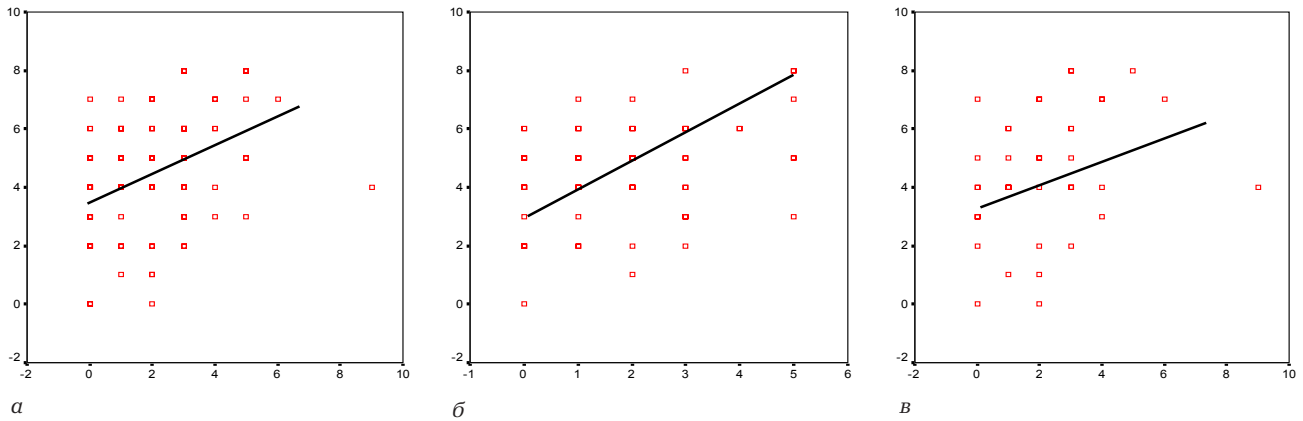


Рис. 2. Диаграмма рассеивания с линией регрессии мотивации в баллах от длительности отказа от курения в месяцах: a — группа в целом; b — женщины; v — мужчины

Fig. 2. Diagram of dispersion with the regression line of motivation in points from the duration of quitting in months: a — group as a whole; b — female; v — male

На рис. 4 приведены данные по оценке мотивации к отказу от курения всех обследованных лиц.

Как видно из рис. 4, 20 женщин (30 %) и 9 мужчин (22 %) имели сумму баллов больше 6, т. е. высокую мотивацию к отказу от курения, и им было показано проведение длительной лечебной программы с целью полного отказа от курения. У 31 женщины (46 %) и 20 мужчин (49 %) сумма баллов была от 4 до 6, что означало слабую мотивацию и необходимость проведения дальнейших бесед по усилению и поддержанию мотивации к отказу от курения. У остальных обследованных лиц было выявлено отсутствие мотивации к отказу от курения табака.

Оценка степени никотиновой зависимости у обследованных пациентов показана на рис. 5.

Как видно из рис. 5, пациенты, имевшие зависимость, большую или равную 5 баллам, нуждались в назначении фармакологических препаратов (никотинзаместительная терапия или лечение Варениклином).

Таким образом, результаты проведенного исследования выявили существенные гендерные различия в курительном статусе пациентов.

Возраст начала курения оказался достоверно выше у женщин, однако другие исследуемые

показатели — длительность курения, количество выкуриваемых сигарет, индекс курения — были достоверно выше у мужчин, что соответствует данным мировой литературы.

Статистический анализ данных анкет с выявлением показателей вероятностной связи обеспечил возможность оценить уровень корреляции между интересующими нас признаками. Выявлена более сильная связь между длительностью курения, степенью никотиновой зависимости и развитием бронхообструктивного синдрома у женщин. Особый интерес вызывает взаимосвязь степени никотиновой зависимости и индекса массы тела от показателей функции внешнего дыхания, которая была более выражена у женщин. Данные факты позволяют говорить о более пагубном влиянии табакокурения на женский организм, чем на мужской.

По данным С. И. Овчаренко [7], женщины больше подвержены развитию ХОБЛ вследствие увеличения у них осаднения токсичных веществ в легочной ткани, ухудшения клиренса и усиления ответной реакции на токсичные вещества.

При приблизительно идентичности мотивации к отказу от курения у мужчин и женщин количество

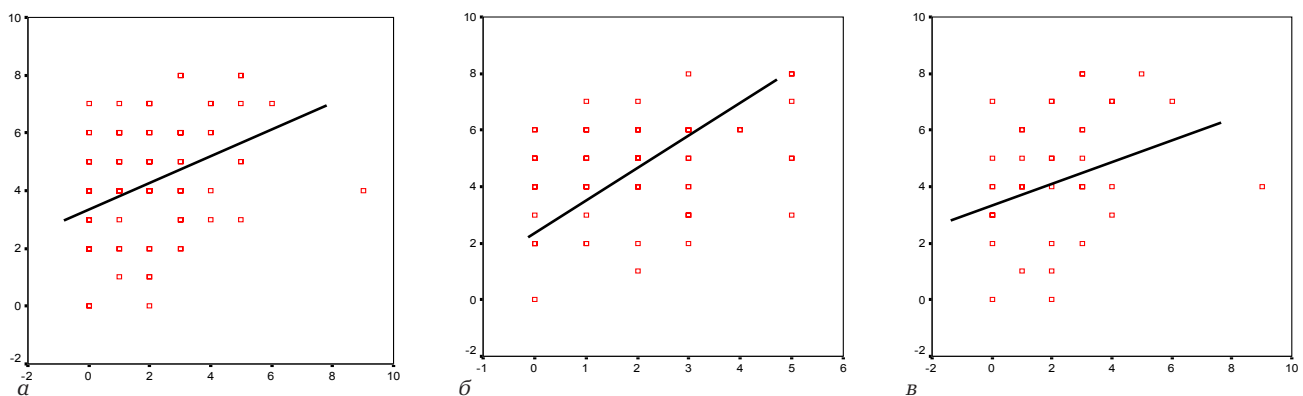


Рис. 3. Диаграмма рассеивания с линией регрессии мотивации в баллах от числа попыток отказа от курения: a — группа в целом; b — женщины; v — мужчины

Fig. 3. Diagram of dispersion with the regression line of motivation in points from the number of attempts to quit smoking: a — group as a whole; b — female; v — male

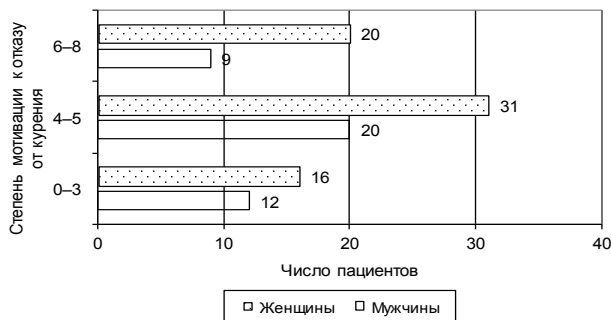


Рис. 4. Оценка мотивации бросить курить у пациентов группы по отказу от курения

Fig. 4. Evaluation of the motivation to quit smoking in the group for quitting smoking

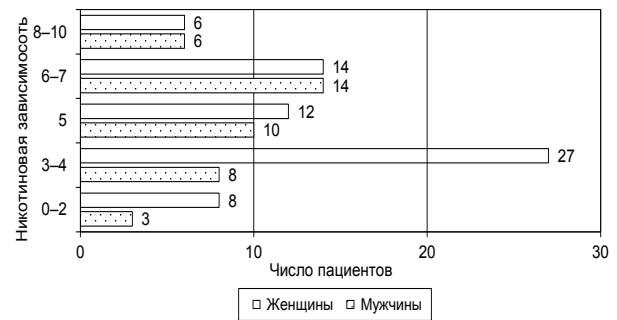


Рис. 5. Оценка степени никотиновой зависимости у обследованных пациентов

Fig. 5. Assessment of the degree of nicotine dependence in patients under investigation

попыток к отказу от курения табака и длительность отказа от табакокурения у женщин оказались более выраженными, хотя и недостоверно.

В результате проведенного исследования было показано, что только 22 % (9) мужчин и 30 % (20) женщин, имеющих высокую мотивацию, могут быть направлены в районный кабинет по отказу от табакокурения для проведения длительной лечебной программы. Остальным необходимо пройти обследование в центрах здоровья и получить консультацию врача первичного звена для бесед по усилению и удержанию мотивации по отказу от табакокурения [8].

По нашим данным, 32 женщины (48 %) и 30 мужчин (74 %), имевших зависимость, большую или равную 5 баллам, нуждались в назначении фармакологических препаратов (никотинзаместительная терапия или лечение Варениклином). В остальных случаях, при лечении слабой никотиновой зависимости, возможно было ограничиться поведенческой терапией. Всем курильщикам с респираторными симптомами и нарушениями ФВД была показана базисная терапия согласно клиническим рекомендациям [1] для профилактики обострения заболевания в период отказа от курения табака (М-холинолитики и/или β_2 -агонисты длительного действия).

Высокий процент выявления респираторной симптоматики среди обследованных лиц позволяет предполагать, что в районе крупного промышленного города имеются дополнительные факторы риска, к которым могут быть отнесены промышленные вредности, загрязнение воздуха автотранспортом и высокий процент аллергического ринита в обследованной нами популяции.

В связи с тенденцией увеличения распространения курения в нашей стране, особенно среди женщин, вопросы своевременной диагностики и коррекции ХОБЛ становятся все более актуальными. Внедрение анкетирования, профилактических осмотров, диспансерного наблюдения с выполнением скринингового исследования ФВД у лиц,

не имеющих документированного хронического неинфекционного заболевания, но имеющих высокий риск его развития [9, 10], позволит улучшить раннюю диагностику ХОБЛ и своевременно начать базисную терапию этого заболевания. Внедрение комплекса мер по борьбе с табакокурением должно привести к снижению распространенности потребления табака и заболеваний, связанных с табакокурением [11, 12].

Таким образом, результаты проведенного исследования выявили особенности курительного статуса, мотивации к отказу от табакокурения и взаимосвязанной с этими показателями выраженности респираторной симптоматики у лиц разного пола, что важно с позиций внедрения программ здорового образа жизни и работы антиникотиновых кабинетов в реальной амбулаторной практике.

ВЫВОДЫ

1. Полученные по результатам корреляционного анализа данные о более выраженной взаимозависимости между длительностью курения, степенью никотиновой зависимости и развитием бронхообструктивного синдрома у женщин подтверждают наличие гендерных особенностей влияния основного фактора риска развития ХОБЛ на течение данного заболевания.

2. Выявленные по результатам проведенного исследования гендерные различия в курительном статусе и мотивации к отказу от табакокурения показывают необходимость разработки различных антитабачных программ для лиц разного пола.

3. Документированные по результатам проведенного исследования более чем у 50 % курящих лиц обоего пола с отсутствием анамнеза респираторной патологии респираторные симптомы и нарушения функции внешнего дыхания, позволяющие диагностировать ХОБЛ, указывают на значительную гиподиагностику данного заболевания в реальной клинической практике.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: карманное рук-во для практик. врачей. – М.: Атмосфера, 2010. – 159 с.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2008. – 567 с.
3. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация: страновой отчет, 2009. – 179 с. URL: http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf (дата обращения 28.06.2018).
4. Ранняя диагностика хронической обструктивной болезни легких: клин. реком. / под ред. А. Г. Чучалина. – М., 2007. – 62 с. URL: <http://www.med.cap.ru> (дата обращения 07.07.2018).
5. Антонов Н. С., Сахарова М. Г., Андреева С. А. Гиперреактивность бронхов курящего человека: пособие для врачей. – М.: УП Принт, 2006. – 32 с.
6. Сахарова Г. М., Антонов Н. С. Оказание помощи по отказу от табака в терапевтической практике. – М.: УП Принт, 2010. – 58 с. URL: http://oocmp.ru/assets/doc/metod_saxarova.pdf (дата обращения 07.07.2018).
7. Овчаренко С., Капустина В. Проблема ХОБЛ у женщин // Врач. – 2010. – № 10. – С. 14–18. URL: <http://vrach.rusvrach.ru/?q=ru/vrach-2010-10-04> (дата обращения 07.07.2018).
8. Респираторная медицина: в 2 т. Т. 1 / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 816 с.
9. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: метод. реком. / под ред. С. А. Бойцова и А. Г. Чучалина. – М., 2014 – 112 с. URL: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru> (дата обращения 28.06.2018).
10. Влияние табакокурения на риск формирования болезней органов дыхания / Н. Кузубова, Е. Киселева, О. Титова, Л. Ковалева // Врач. – 2012. – № 5. – С. 86–88. URL: <http://vrach.rusvrach.ru/?q=ru/vrach-2012-05-23> (дата обращения 28.06.2018).
11. Сахарова Г. М., Антонов Н. С. Противодействие табачной эпидемии – сохранение здоровья людей // Профилактикт. мед. – 2010. – № 13 (6). – С. 3–7. URL: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Profil_2010_6.pdf (дата обращения 07.07.2018).

12. Гамбарян М. Г. Хронические респираторные заболевания и потребление табака // Мед. совет. – 2016. – № 17. – С. 2–10. URL: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-144-152> (дата обращения 07.07.2018).

REFERENCES

1. Federal Clinical Recommendations for COPD Treatment, 2017. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
2. Worth H., Buhl R., Crieé C.-P., Kardos P., Mailänder C., Vogelmeier C. The ‘real-life’ COPD patient in Germany: The DACCORD study. *Respiratory Medicine*. 2016; 111: 64-71. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.12.010
3. Global survey of the adult population on tobacco consumption. Russian Federation: Country Report. 2009. 179 pp. URL: http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf
4. Early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations. / Ed. Ananoly G. Chuchalin. 2007. M. 62 pp. URL: <http://www.med.cap.ru>
5. Antonov NS, Sakharova MG, Andreeva SA Hyper-reactivity of the bronchial tubes of a smoking person: a manual for doctors. 2006. M.: UP Print. 32pp.
6. Sakharova GM, Antonov NS Providing assistance for quitting tobacco in therapeutic practice. 2006. M.: UP Print. - 58pp. URL: http://oocmp.ru/assets/doc/metod_saxarova.pdf
7. Ovcharenko S., Kapustina V. The Problem Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease In Women *Vrach*.2010; 10: 14-16. URL: <http://vrach.rusvrach.ru/?q=ru/vrach-2010-10-04>
8. Respiratory medicine: in 2 tons / ed. A.G.Chuchalina. 2007. M. GEOTAR-Media. T. 1. 816 pp.
9. Clinical follow-up of patients with chronic non-infectious diseases and patients at high risk of their development. Guidelines / ed. S. A. Boytsova and A. G. Chuchalin. 2014. Moscow. 112 pp. URL: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>
10. N. N. Kuzubova, E. Kiseleva, O. Titova, L. Kovaleva, Effects Of Smoking On The Risk For Respiratory Diseases *Vrach*.2012; 5: 86-88. URL: <http://vrach.rusvrach.ru/?q=ru/vrach-2012-05-23>
11. Sakharova G.M., Antonov N.S. Counteraction Against Tobacco Epidemic Is To Keep Human Health *Profilakticheskaya meditsina*. 2010; 13 (6): 3-7. URL: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Profil_2010_6.pdf
12. M.G. Gambaryan, Chronic Respiratory Disease and Tobacco Consumption. *Medicinskij sovet*. 2016; 17:2-10. URL: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-144-152>

Дата поступления статьи 04.06.2018 г.

Дата публикации статьи 25.06.2018 г.

Оригинальные работы / Original papers

© В. В. Потёмкин, Т. С. Варганова, Е. В. Агеева, 2018
УДК 617.741-004.1-089.87-06:617.753.3

В. В. Потёмкин^{1,2*}, Т. С. Варганова², Е. В. Агеева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

ХИРУРГИЧЕСКИЙ ИНДУЦИРОВАННЫЙ АСТИГМАТИЗМ ПРИ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Резюме

Введение. Хирургический индуцированный астигматизм (ХИА) — одна из причин неудовлетворенности пациента рефракционным результатом после факоэмульсификации (ФЭ). Степень ХИА зависит преимущественно от типа, длины, формы и расположения тоннеля, расстояния до оптического центра роговицы, а также биомеханических свойств роговицы. Для псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС) характерно изменение биомеханических свойств роговицы. Не изученным остается вопрос о влиянии этих изменений на степень ХИА.

Цель — оценка влияния наличия ПЭС на степень ХИА после ФЭ.

Материалы и методы. Были обследованы 42 пациента (42 глаза), поступивших для хирургического лечения катаракты на V микрохирургическое отделение ГМПБ № 2. Основную группу составили 20 пациентов (20 глаз) с ПЭС, группу контроля — 22 пациента (22 глаза) без ПЭС. Группы были равноценны по полу и возрасту. Основным критерием отбора в основную группу было обнаружение псевдоэксфолиативного материала на передней капсуле хрусталика, по зрачковому краю или в углу передней камеры. Критерии исключения — травматические и увеальные катаракты, наличие глаукомы и лазерная коррекция зрения в анамнезе. Всем пациентам была выполнена кератотопография (TMS-3, Tomeu, Япония) до и через 4–6 недель после операции.

Результаты. Достоверной разницы в степени ХИА между группами получено не было при условии формирования лимбального тоннеля 2,4 мм. Степень ХИА между носовыми и височными лимбальными тоннелями не отличается в пределах групп.

Ключевые слова: хирургический индуцированный астигматизм, псевдоэксфолиативный синдром, факоэмульсификация

Потёмкин В. В., Варганова Т. С., Агеева Е. В. Хирургический индуцированный астигматизм при факоэмульсификации у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(2):46–51. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-46-51.

* Автор для связи: Виталий Витальевич Потёмкин, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: potem@inbox.ru.

© Composite authors, 2018
UDC 617.741-004.1-089.87-06:617.753.3

V. V. Potemkin^{1,2*}, T. S. Varganova², E. V. Ageeva²

¹ Pavlov University, Russia, Saint-Petersburg

² St. Petersburg State Budgetary Institution of Healthcare «City multi-field hospital № 2», Russia, Saint-Petersburg

SURGICALLY INDUCED ASTIGMATISM IN PHACOEMULSIFICATION IN PATIENTS WITH PSEUDOEXFOLIATIVE SYNDROME

Summary

Introduction. Surgically induced astigmatism (SIA) is one of the reasons of the patient's dissatisfaction with the refractive result after phacoemulsification (PHACO). The degree of SIA depends mainly on the type, length, shape and location of the tunnel, the distance to the optical center of the cornea, as well as the biomechanical properties of the cornea. Pseudoexfoliation syndrome (PEX) is associated with a change of the biomechanical properties of the cornea. The issue of the effect of these changes on the degree of SIA remains unexplored.

The **objective** is to assess the influence of PEX on the degree of SIA after PHACO.

Material and methods. The study included 42 patients (42 eyes) admitted for surgical treatment of cataracts to the V micro-surgical Department of the HMB № 2. The main group consisted of 20 patients (20 eyes) with PEX, the control group consisted of 22 patients (22 eyes) without PEX.

The groups were of equal sex and age. The main selection criterion for the main group was the detection of pseudoexfoliative material on the anterior lens capsule, along the pupillary edge or in the corner of the anterior chamber. The exclusion criteria were the traumatic and uveal cataracts, glaucoma and laser vision correction in the anamnesis. All patients underwent keratotopography (TMS-3, Tomey, Japan) preoperatively and in 4 to 6 weeks after surgery.

Results. There was no significant difference in the degree of SIA (limbal incision, 2.4 mm) among the groups provided the formation of a 2.4 mm limbal tunnel. Moreover, there was no significant difference in the degree of SIA between the nasal and temporal limbal tunnels within the groups.

Keywords: surgical induced astigmatism, pseudoexfoliation syndrome, phacoemulsification

Potemkin V. V., Varganova T. S., Ageeva E. V. Surgically induced astigmatism in phacoemulsification in patients with pseudoexfoliative syndrome. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(2):46–51. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-46-51.

* Corresponding author: Vitaly V. Potemkin, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: potem@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Катаракта является основной причиной обратимой слепоты в мире [1]. Хирургическое лечение катаракты направлено не только на удаление мутного хрусталика, но и на достижение оптимального рефракционного результата [2, 3]. Одним из препятствий на пути достижения желаемой рефракции является хирургический индуцированный астигматизм (ХИА) [4–7]. Степень ХИА зависит преимущественно от типа, длины, формы и расположения тоннеля, расстояния до оптического центра роговицы, а также биомеханических свойств роговицы [4–10].

Под биомеханическими свойствами роговицы обычно подразумевают вязкость и эластичность роговой оболочки. Эластичность вещества — такое свойство, когда деформация материала прямо пропорциональна приложенной силе воздействия, независимо от продолжительности воздействия и скорости приложения силы. Вязкость вещества — такое свойство, когда зависимость между деформацией и силой воздействия определяется временем воздействия и скоростью приложения силы [11–13]. Роговица, обладая вязко-эластичными свойствами, напрягается при быстром воздействии груза, медленно изменяет свои характеристики при постоянном воздействии и проявляет так называемый корнеальный гистерезис (КГ) при уменьшении нагрузки (AIGS Consensus on Intraocular Pressure, 2007 г.) (рис. 1). КГ отражает в большей степени вязкостные свойства роговицы [12, 13].

Изучению биомеханических свойств роговицы при псевдоэкзофалиативном синдроме (ПЭС) посвящено немало работ. Так, по результатам большинства из них, при ПЭС отмечают достоверно значимое снижение корнеального гистерезиса, измеряемое при помощи прибора Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert, США) [14–16]. Также при ПЭС имеет место снижение толщины центральной зоны роговицы [14–18].

Как было указано выше, ПЭС влияет на биомеханические свойства роговицы, а последние, в свою очередь, — на

степень ХИА. Таким образом, взаимосвязь между наличием ПЭС и степенью ХИА является актуальной, но малоизученной темой. В доступной литературе, как отечественной, так и зарубежной, отсутствуют данные о влиянии ПЭС на степень ХИА.

Цель работы — оценка влияния наличия ПЭС на степень ХИА после факоэмульсификации (ФЭ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках исследования были обследованы 42 пациента (42 глаза), поступивших для хирургического лечения катаракты на V микрохирургическое отделение ГМПБ № 2. Основную группу составили 20 пациентов (20 глаз) с ПЭС, группу контроля — 22 пациента (22 глаза) без ПЭС. Основным критерием отбора в основную группу было обнаружение псевдоэкзофалиативного материала на передней капсуле хрусталика, по зрачковому краю или в углу передней камеры. Критериями исключения были травматические и увеальные катаракты, наличие глаукомы и лазерная коррекция зрения в анамнезе. Группы были равноценны по полу и возрасту (табл. 1).

Все пациенты проходили стандартный предоперационный офтальмологический осмотр, включающий в себя визометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию, гониоскопию, а

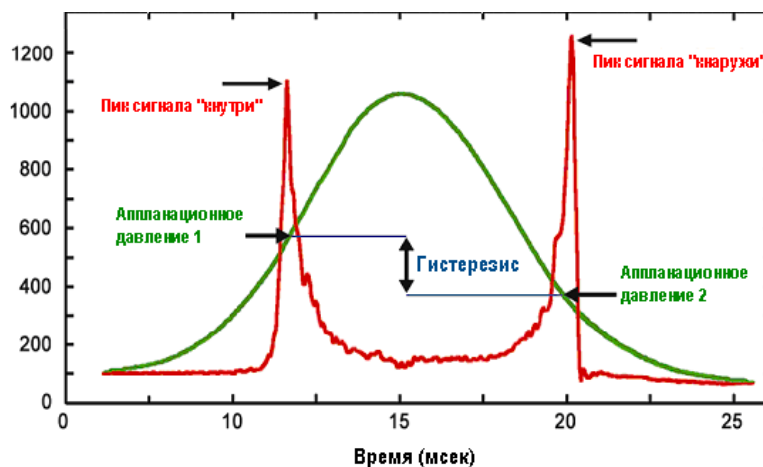


Рис. 1. Гистерезис роговицы как разница «аппланации внутри» и «аппланации наружу» (Reichert Inc., 2004 г., с изменениями)

Fig. 1. Hysteresis of the cornea (Reichert Inc., 2004)

Таблица 1

Характеристика групп			
Показатель		Группа	
		основная (n = 20)	контроль (n = 22)
Возраст, лет		75,9±7,1	74,8±7,6
Пол	женский	6(30 %)	6 (27,3 %)
	мужской	14 (70 %)	16 (72,7 %)
		p = 0,141	
		p = 0,066	

Примечание: n — число пациентов.

также расчет силы интраокулярной линзы (ИОЛ). Помимо этого, всем пациентам была выполнена кератотопография (TMS-3, Tomey, Япония) до и через 4–6 недель после операции. ХИА представляет собой разницу роговичного астигматизма до и после операции. Большинство авторов для исследования ХИА используют данные кератометрии. Выбор кератотопографии для данного исследования обусловлен тем, что при данной методике исследуется более широкая зона роговицы (6,0 мм), что позволяет оценить даже минимальные различия степени астигматизма.

Фактоэмюльсификация была выполнена одним хирургом по методике phaco chop (Infiniti, Alcon) с имплантацией ИОЛ Акреос АО (Baush and Lomb, США). У всех пациентов во время ФЭ формировался лимбальный тоннель 2,4 мм на 120, т. е. на правом глазу — в верхневисочном квадранте, на левом — в верхненосовом.

В послеоперационном периоде все пациенты получали стандартное противовоспалительное лече-

ние в виде инстилляций Дексаметазона по убывающей схеме в течение 4 недель и Левофлоксацина в течение 2 недель.

ХИА рассчитывался как разница предоперационного и послеоперационного роговичного астигматизма для каждого пациента на основании данных, полученных при кератотопографии до и через 4–6 недель после операции (рис. 2).

В качестве основных показателей статистической обработки количественных показателей приводились средние значения ХИА и среднеквадратические отклонения. Сравнение величин ХИА, полученных в основной и контрольной группах, а также между правым и левым глазами в пределах группы выполнялось при помощи t-теста, учитывая нормальное распределение выборки. Проверка нормальности распределения осуществлялась при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Для определения однородности групп по полу применялись таблицы сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сначала ХИА оценивался в пределах групп между правыми и левыми глазами. Напомним, что на правых глазах тоннель формировался в верхневисочном отделе, на левых — в верхненосовом. Достоверной разницы получено не было (табл. 2; 3). Затем средний показатель ХИА рассчитывался между группами.

Таким образом, достоверной разницы в степени ХИА между группами получено не было. На рис. 2

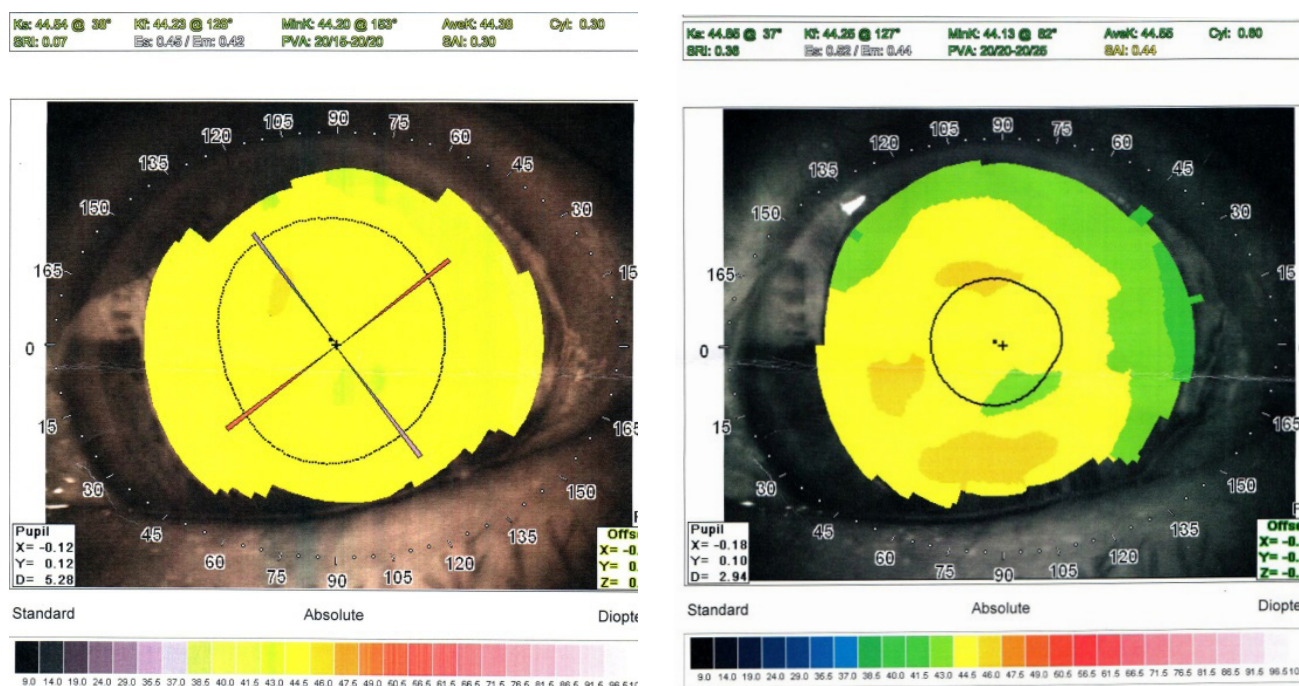


Рис. 2. Кератотопограммы пациента с ПЭС до и после ФЭ
Fig. 2. Keratotopograms of patients with PEX before and after PHACO

показаны кератотопограммы пациента с ПЭС до и после ФЭ. Как видно из исследования, до операции степень астигматизма была 0,3 D, а после операции — 0,6 D. Согласно расчету по SIA calculator, степень ХИА составила 0,33 D.

ФЭ с имплантацией интраокулярной линзы является базовой методикой хирургического лечения катаракты. Роговичные вмешательства могут влиять на кривизну и силу преломления роговицы. Послеоперационный астигматизм является одной из причин неудовлетворенности пациента качеством зрения после ФЭ. Степень астигматизма после ФЭ зависит от двух факторов — степени предоперационного астигматизма и ХИА [19, 20–22].

Как было указано выше, степень ХИА зависит преимущественно от типа, длины, формы и расположения тоннеля, расстояния до оптического центра роговицы, а также биомеханических свойств роговицы.

В доступной нам литературе отсутствуют данные о влиянии ПЭС на степень ХИА после ФЭ. Однако есть данные о том, что при ПЭС имеет место снижение корнеального гистерезиса [14–16], что теоретически может влиять на степень ХИА. Тем не менее в рамках данного исследования не было выявлено значимого влияния ПЭС на выраженность ХИА при условии формирования лимбального тоннеля 2,4 мм.

Расположение тоннеля, несомненно, может влиять на степень ХИА. Согласно данным многих исследований, тоннель, расположенный сверху, дает наибольшую степень ХИА [23–25]. По данным Т. Коппен и соавт. [21], роговичный тоннель, выполненный с носовой стороны, дает большую степень ХИА ввиду того, что он связан с большим растяжением и стрессом для тоннеля из-за более перпендикулярного хода кератома, а также из-за более близкого расположения к оптическому центру роговицы. В аналогичном исследовании М. Пакраван и соавт. [22] также отметили, что височный тоннель дает меньшую степень ХИА (0,26 D) по сравнению с носовым (0,9 D). Y. Özkurt и соавт. [23] и G. Rainer и соавт. [26] получили такие же результаты.

S. S. Ermiş и соавт. не нашли достоверной разницы в степени ХИА между височными и назальными тоннелями [27]. По нашим данным, расположение тоннеля, как с височной, так и с носовой стороны, в обеих группах при прочих равных параметрах (лимбальный тоннель длиной 2,4 мм) дает одинаковую степень ХИА. Различия в полученных данных можно объяснить различными типами выполненных тоннелей. Хотелось подчеркнуть, что в нашем исследовании хирург всегда формировал лимбальный тоннель длиной 2,4 мм, тогда как в вышеуказанных исследованиях — преимущественно роговичный.

В рамках данного обсуждения нельзя не отметить влияние типов тоннелей на ХИА. Ряд авторов рекомендуют выполнять тоннель с височной стороны

Таблица 2

ХИА в группе с ПЭС

Показатель	OD	OS	Достоверность р
ХИА, D	0,42±0,31	0,4±0,35	0,9

Примечание: здесь и далее D — диоптрия.

Таблица 3

ХИА в группе без ПЭС

Показатель	OD	OS	Достоверность р
ХИА, D	0,34±0,25	0,52±0,21	0,2

Таблица 4

ХИА в группах

Показатель	Группа с ПЭС	Группа без ПЭС	Достоверность р
ХИА, D	0,41±0,26	0,42±0,24	0,9

у пациентов с правильным астигматизмом низкой степени и у пациентов без астигматизма [7, 19, 20].

Несколько авторов сравнили ХИА при роговичном височном тоннеле и склеральном тоннеле в верхней половине. В 1-й месяц степень ХИА была выше при роговичном тоннеле. Через 3 месяца ХИА не отличался между группами [28, 29]. Р. Ернест и соавт. [30] оценивали ХИА при лимбальном и роговичном тоннелях 2,2 мм. По их данным, ХИА статистически меньше при лимбальных тоннелях. Структура лимба и роговицы различна, поэтому и процесс заживления в них протекает по-разному. Основное различие в том, что лимб, в отличие от роговицы, не лишен сосудов. Так, заживление лимбального тоннеля в среднем составляет 7 дней, роговичного тоннеля — может растянуться до 60 дней [30].

ФЭ сегодня является, в том числе, и рефракционной операцией. Поиск путей уменьшения ХИА необходим для достижения оптимального рефракционного результата.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния ПЭС на степень ХИА при формировании лимбальных тоннелей.

2. Лимбальные тоннели, выполненные как с височной, так и с носовой стороны, имеют одинаковую степень ХИА.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bourne R. R., Jonas J. B., Flaxman S. R. et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study.

Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990–2010 // Br. J. Ophthalmol. – 2014. – № 98 (5). – P. 629–638.

2. Dewey S., Beiko G., Braga-Mele R. et al. Cataract Clinical Committee, Instrumentation and IOLs Subcommittee. Microincisions in cataract surgery // J. Cataract Refract. Surg. – 2014. – № 40 (9). – P. 1549–1557.

3. Alio J. L., Soria F., Abdou A. A. Femtosecond laser assisted cataract surgery followed by coaxial phacoemulsification or microincisional cataract surgery: differences and advantages // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2014. – № 25 (1). – P. 81–88.

4. Kawahara A., Kurosaka D., Yoshida A. Comparison of surgically induced astigmatism between one – handed and two – handed cataract surgery techniques // Clin. Ophthalmol. – 2013. – № 7. – P. 1967–1972.

5. Chen C., Zhu M., Sun Y. et al. Bimanual microincision versus standard coaxial small – incision cataract surgery: meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. J. Ophthalmol. – 2015. – № 25 (2). – P. 119–127.

6. Surgically induced astigmatism after 3.0 mm temporal and nasal clear corneal incisions in bilateral cataract surgery // J. H. Yoon, K. H. Kim, J. Y. Lee, D. H. Nam // Ind. J. Ophthalmol. – 2013. – № 61 (11). – P. 645–648.

7. Wilczynski M., Supady E., Piotr L. et al. Comparison of surgically induced astigmatism after coaxial phacoemulsification through 1,8 mm microincision and bimanual phacoemulsification through 1,7 mm microincision // J. Cataract. Refract. Surg. – 2009. – № 35 (9). – P. 1563–1569.

8. Luo L., Lin H., He M. et al. Clinical evaluation of three incision size-dependent phacoemulsification systems // Am. J. Ophthalmol. – 2012. – № 153 (5). – P. 831–839.

9. Rho C. R., Joo C. K. Effects of steep meridian incision on corneal astigmatism in phacoemulsification cataract surgery // J. Cataract Refract. Surg. – 2012. – № 38 (4). – P. 666–671.

10. Denoyer A., Ricaud X., Van Went C. et al. Influence of corneal biomechanical properties on surgically induced astigmatism in cataract surgery // J. Cataract Refract. Surg. – 2013. – № 39 (8). – P. 1204–1210.

11. Астахов Ю. С., Потемкин В. В. Толщина и биомеханические свойства роговицы: как их измерить и какие факторы на них влияют // Офтальмолог. вестн. – 2008. – Т. 1. – № 4. – С. 36–43.

12. Потемкин В. В. Толщина роговицы как фактор риска первичной открытоугольной глаукомы: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009.

13. Kotecha A., White E. T., Shewry J. M. et al. The Relative Effects of Corneal Thickness and Age on Goldmann Applanation Tonometry and Dynamic Contour Tonometry // Br. J. of Ophthalmology. – 2005. – Vol. 89. – P. 1572–1575.

14. Ahoor M., Sorkhabi R., Najafzadeh F. et al. Corneal Biomechanical Properties in Pseudoexfoliation Syndrome // Scientific journal of Eye bank of I. R. Iran. – 2016. – № 22 (1). P. 14–20.

15. Oltulu, Refik, Satirtav et al. Characteristics of the cornea in patients with pseudoexfoliation syndrome // Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. – 2015. – № 78 (6). – P. 348–351.

16. Corneal Biomechanical Comparison of Pseudoexfoliation Syndrome, Pseudoexfoliative Glaucoma and Healthy Subjects // S. Yazgan, U. Celik, N. Alagöz, M. Taş // Current Eye Research. – 2015. – Vol. 40. – Is. 5. – P. 470–475.

17. Tomaszewski B. T., Zalewska R., Mariak Z. Evaluation of the Endothelial Cell Density and the Central Corneal Thickness in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma // J. of Ophthalmology. – 2014. Doi: 10.1155/2014/123683.

18. Martone G., Casprini F., Traaversi C. et al. Pseudoexfoliation syndrome: in vivo confocal microscopy analysis // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2007. – № 35. – P. 582–585.

19. Principles and Practice of Ophthalmology. Ch. 120 / D. M. Albert, J. W. Miller, D. T. Azar, B. A. Blodi. – 3rd ed. – Saunders Company, Philadelphia, 2008.

20. Henderson B., Pineda R., Ament C. et al. Essentials of Cataract Surgery. Ch. 7. – Slack Incorporated Online Library, 2007.

21. Kohnen T. Corneal Shape Changes and Astigmatic Aspects of Scleral and Corneal Tunnel Incisions // J. of Cataract Refractive Surgery. – 1997. – № 23. – P. 301–302.

22. Pakravan M., Nikkha H., Yazdani S. et al. Astigmatic Outcomes of Temporal versus Nasal Clear Corneal Phacoemulsification // J. of Ophthalmic Vision Research. – 2009. – № 4. – P. 79–83.

23. Ozkurt Y., Erdogan G., Guveli A. K. et al. Astigmatism after Superonasal and Superotemporal Clear Corneal Incisions in Phacoemulsification // Int. Ophthalmology. – 2008. – № 28. – P. 329–332.

24. Henderson B., Pineda R., Ament C. et al. Essentials of cataract surgery. Ch. 6. – Slack Incorporated, R2 Online Library, 2007.

25. Simsek S., Yasar T., Demirok A. et al. Effect of Superior and Temporal Clear Corneal Incisions on Astigmatism after Sutureless Phacoemulsification // J. of Cataract Refractive Surgery – 1998. – № 24. – P. 515–518.

26. Rainer G., Menapace R., Vass C. et al. Corneal Shape Changes after Temporal and Superolateral 3,0 mm Clear Corneal Incisions // J. of Cataract Refractive Surgery. – 1999. – № 25. – P. 1121–1126.

27. Ermis S. S., Inan U. U., Ozturk F. Surgically Induced Astigmatism after Superotemporal and Superonasal Clear Corneal Incisions in Phacoemulsification // J. of Cataract Refractive Surgery. – 2004. – № 30. – P. 1316–1319.

28. Comparison of the Keratometric Corneal Astigmatic Power after Phacoemulsification: Clear Temporal Corneal Incision versus Superior Scleral Tunnel Incision // Y. He, S. Hu, M. Chen, D. Li // J. of Ophthalmology. – 2009. ID: 210621.

29. Ernest P., Hill W., Potvin R. Minimizing Surgically Induced Astigmatism at the Time of Cataract Surgery Using a Square Posterior Limbal Incision // J. of Ophthalmology. – 2011. ID: 243170.

30. Ernest P., Tipperman R., Eagle R. et al. Is There a Difference in Incision Healing Based on Location? // J. of Cataract Refractive Surgery. – 1998. – № 24. – P. 482–486. [http://dx.doi.org/10.1016/S0886-3350\(98\)80288-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0886-3350(98)80288-5) (дата обращения 28.06.2018).

REFERENCES

1. Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, Parodi MB, Pesudovs K, Price H, White RA, Wong TY, Resnikoff S, Taylor HR; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990–2010. Br J Ophthalmol 2014;98 (5):629–638

2. Dewey S, Beiko G, Braga-Mele R, Nixon DR, Raviv T, Rosenthal K; ASCRS Cataract Clinical Committee, Instrumentation and IOLs Subcommittee. Microincisions in cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2014;40(9):1549–1557

3. Alio JL, Soria F, Abdou AA. Femtosecond laser assisted cataract surgery followed by coaxial phacoemulsification or microincisional cataract surgery: differences and advantages. Curr Opin Ophthalmol 2014;25(1): 81–88

4. Kawahara A, Kurosaka D, Yoshida A. Comparison of surgically induced astigmatism between one – handed and two – handed cataract surgery techniques. Clin Ophthalmol 2013;7:1967–1972

5. Chen C, Zhu M, Sun Y, Qu X, Xu X. Bimanual microincision versus standard coaxial small - incision cataract surgery: meta - analysis of randomized controlled trials. Eur J Ophthalmol 2015;25(2):119–127

6. Yoon JH, Kim KH, Lee JY, Nam DH. Surgically induced astigmatism after 3.0 mm temporal and nasal clear corneal incisions in bilateral cataract surgery. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(11):645-648
7. Wilczynski M, Supady E, Piotr L, Synder A, Palenga-Pydyn D, Omulecki W. Comparison of surgically induced astigmatism after coaxial phacoemulsification through 1.8 mm microincision and bimanual phacoemulsification through 1.7 mm microincision. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(9): 1563-1569
8. Luo L, Lin H, He M, Congdon N, Yang Y, Liu Y. Clinical evaluation of three incision size-dependent phacoemulsification systems. *Am J Ophthalmol* 2012;153(5):831-839
9. Rho CR, Joo CK. Effects of steep meridian incision on corneal astigmatism in phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(4):666-671
10. Denoyer A, Ricaud X, Van Went C, Labb A, Baudouin C. Influence of corneal biomechanical properties on surgically induced astigmatism in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013;39(8): 1204-1210
11. Astakhov Yu.S., Potemkin V.V. The thickness and biomechanical properties of the cornea: how to measure them and what factors affect them / *Oftal'mologicheskie vedomosti Tom 1 № 4*, 2008
12. Potemkin V.V. The thickness of the cornea as a risk factor for primary open-angle glaucoma // *Diss., k.m.n. SPb*, 2009
13. Kotecha A.; White E.T.; Shewry J.M.; Garway-Heath D.F. The Relative Effects of Corneal Thickness and Age on Goldmann Applanation Tonometry and Dynamic Contour Tonometry // *British Journal of Ophthalmology*. -2005. -Vol.89.-P.1572-1575
14. Ahoor M, Sorkhabi R, Najafzadeh F, Salimi M, Shahbazi A. Corneal Biomechanical Properties in Pseudoexfoliation Syndrome. 3. 2016; 22 (1) :14-20 15.
15. Oltulu, Refik, Satirtav, Gunhal, Kayitmazbatir, Emine Tinkir, Bitirgen, Gulfidan, Ozkagnici, Ahmet, & Karaibrahimoglu, Adnan. (2015). Characteristics of the cornea in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 78(6), 348-351
16. Yazgan S., Celik U., Alagöz N., and Taş M. Corneal Biomechanical Comparison of Pseudoexfoliation Syndrome, Pseudoexfoliative Glaucoma and Healthy Subjects/ *Current Eye Research* Vol. 40 , Iss. 5,2015
17. Tomaszewski BT, Zalewska R, Mariak Z. Evaluation of the Endothelial Cell Density and the Central Corneal Thickness in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Journal of Ophthalmology* 2014;2014:123683. doi:10.1155/2014/123683
18. Martone G, Casprini F, Traaversi C, Lepri F, Picheri P, Caporossi A. Pseudoexfoliation syndrome: in vivo confocal microscopy analysis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 35:582–585
19. Albert, D.M., Miller, J.W., Azar, D.T. and Blodi, B.A. (2008) *Principles and Practice of Ophthalmology*. 3rd Edition, Saunders Company, Philadelphia, Chapter 120.
20. Henderson, B., Pineda, R., Ament, C., Chen, S. and Kim, J. (2007) *Essentials of Cataract Surgery*. Slack Incorporated Online Library, Chapter 7.
21. Kohnen, T. (1997) Corneal Shape Changes and Astigmatic Aspects of Scleral and Corneal Tunnel Incisions. *Journal of Cataract Refractive Surgery*, 23, 301-302.
22. Pakravan, M., Nikkhah, H., Yazdani, S., Shahabi, C. and Rahimabadi, M.S.M. (2009) Astigmatic Outcomes of Temporal versus Nasal Clear Corneal Phacoemulsification. *Journal of Ophthalmic Vision Research*, 4, 79-83.
23. Ozkurt, Y., Erdogan, G., Guveli, A.K., et al. (2008) Astigmatism after Superonasal and Superotemporal Clear Corneal Incisions in Phacoemulsification. *International Ophthalmology*, 28, 329-332.
24. Henderson, B., Pineda, R., Ament, C., Chen, S. and Kim, J. (2007) *Essentials of cataract surgery*. Slack Incorporated, R2 Online Library, Chapter 6.
25. Simsek, S., Yasar, T., Demirok, A., Cinal, A. and Yilmaz, O.F. (1998) Effect of Superior and Temporal Clear Corneal Incisions on Astigmatism after Sutureless Phacoemulsification. *Journal of Cataract Refractive Surgery*, 24, 515-518.
26. Rainer, G., Menapace, R., Vass, C., Annen, D., Findl, O. and Schmetterer, K. (1999) Corneal Shape Changes after Temporal and Superolateral 3.0 mm Clear Corneal Incisions. *Journal of Cataract Refractive Surgery*, 25, 1121-1126.
27. Ermis, S.S., Inan, U.U. and Ozturk, F. (2004) Surgically Induced Astigmatism after Superotemporal and Superonasal Clear Corneal Incisions in Phacoemulsification. *Journal of Cataract Refractive Surgery*, 30, 1316-1319.
28. He, Y., hu, S., Chen, M. and Li, D. (2009) Comparison of the Keratometric Corneal Astigmatic Power after Phacoemulsification: Clear Temporal Corneal Incision versus Superior Scleral Tunnel Incision. *Journal of Ophthalmology*, 2009, Article ID: 210621.
29. Ernest, P., Hill, W. and Potvin, R. (2011) Minimizing Surgically Induced Astigmatism at the Time of Cataract Surgery Using a Square Posterior Limbal Incision. *Journal of Ophthalmology*, 2011, Article ID: 243170.
30. Ernest, P., Tipperman, R., Eagle, R., et al. (1998) Is There a Difference in Incision Healing Based on Location? *Journal of Cataract Refractive Surgery*, 24, 482-486. [http://dx.doi.org/10.1016/S0886-3350\(98\)80288-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0886-3350(98)80288-5)

Дата поступления статьи 03.02.2018 г.

Дата публикации статьи 25.06.2018 г.



Оригинальные работы / Original papers

© В. А. Михайлов, И. В. Хяникяйнен, 2018
УДК 616.831-005.4-036.12-08.832.9+616.89-084

В. А. Михайлов¹, И. В. Хяникяйнен^{2*}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Россия

АЛГОРИТМ ПСИХОЛОГО-ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Резюме

Введение. На сегодняшний день актуальным является изучение механизмов психологической адаптации у лиц с ранней стадией хронической ишемии мозга (РС ХИМ) с позиций биопсихосоциального подхода.

Цель исследования — разработать алгоритм выявления психосоциальных особенностей больных с РС ХИМ и оказания им психотерапевтической помощи.

Материал и методы. Для исследования отобраны 280 больных с РС ХИМ, развившейся на фоне артериальной гипертензии и/или церебрального атеросклероза (средний возраст — $53,9 \pm 8,1$ года (от 30 до 72 лет); гендерный индекс 1:1). Контрольная группа включала здоровых лиц, сопоставимых с лицами основной группы по поло-возрастным характеристикам ($n = 32$; средний возраст — $52,4 \pm 6,5$ года (от 31 до 65 лет); гендерный индекс 1:1; $p > 0,05$). Для выявления индивидуально-психологических и социально-средовых факторов у пациентов с РС ХИМ использовали батарею психологических методов.

Результаты исследования. Разработан и апробирован трехэтапный алгоритм психолого-психотерапевтического сопровождения больных с ранней стадией хронической ишемии мозга силами мультидисциплинарной бригады специалистов. На этапе оппортунистического скрининга невролог использовал экспресс-методы диагностики когнитивных («Мини-тест психического состояния»), эмоциональных («Госпитальная шкала тревоги и депрессии»), вегетативных нарушений (тест Вейна) у исследуемых лиц. На этапе селективного скрининга медицинский психолог осуществлял системную психодиагностику РС ХИМ. На этапе лечения проводилась коррекция психовегетативных нарушений посредством прогрессирующей мышечной релаксации; тревожно-депрессивных проявлений — когнитивной реатрибуции по А. Беку; обсессивно-фобических расстройств — прямого мотивированного внушения наяву с элементами разъяснения и убеждения. Показателями эффективности проведения психолого-психотерапевтической коррекции у лиц с РС ХИМ служили положительная динамика показателей Шкалы качества жизни SF-36 и регресс интегративных показателей Шкалы психопатологических проявлений SCL-90-R — «Индекса общей тяжести симптомов» и «Общего числа утвердительных ответов».

Выводы. Таким образом, вышеописанный алгоритм целесообразен для использования в практическом здравоохранении с целью оптимизации индивидуальных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: психолого-психотерапевтическая коррекция, скрининг, ранняя стадия хронической ишемии мозга

Михайлов В. А., Хяникяйнен И. В. Алгоритм психолого-психотерапевтического сопровождения больных с хронической ишемией мозга. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(2):52–56. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-52-56.

* Автор для связи: Игорь Викторович Хяникяйнен, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33. E-mail: hanikainen@yandex.ru.

© V. A. Mikhailov, I. V. Khyaniainen, 2018
UDC 616.831-005.4-036.12-08.832.9+616.89-084

V. A. Mikhailov¹, I. V. Khianiainen^{2*}

¹ Federal State Budgetary Institution «V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Saint-Petersburg

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Petrozavodsk State University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Petrozavodsk

ALGORITHM OF PSYCHOLOGICAL AND PSYCHOTHERAPEUTIC SUPPORT OF PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Summary

Introduction. Nowadays, it is important to study the mechanisms of psychological adaptation in patients with early stage of chronic cerebral ischemia (ES CCI) from the standpoint of biopsychosocial approach.

The **objective** of the study was to develop the algorithm for identifying psychosocial characteristics of patients with ES CCI and providing them with psychotherapeutic care.

Material and methods. 280 patients with ES CCI developed against a background of arterial hypertension and/or cerebral atherosclerosis (middle age 53.9 ± 8.1 years (from 30 to 72 years) gender index 1:1) were selected for the study. The control group included healthy individuals comparable to those in the main group according to gender and age characteristics ($n = 32$, middle age 52.4 ± 6.5 years (31 – 65 years), gender index 1:1, $p > 0.05$). The panel of psychological methods was used to identify the individual psychological and socio-environmental factors in patients with ES CCI.

Results and conclusions. A three-stage algorithm of psychological and psychotherapeutic support of patients with early stage of chronic cerebral ischemia (ES CCI) was developed and tested by the multidisciplinary team of specialists. At the stage of opportunistic screening, the neurologist used express methods for diagnosing cognitive (Mini-test of mental state), emotional (Hospital scale of anxiety and depression), vegetative disorders (the Wayne test) among the studied persons. At the stage of selective screening, the medical psychologist performed systemic psychodiagnostics of the ES CCI. At the stage of treatment, a correction was made: psycho-vegetative disorders by progressive muscular relaxation; anxiety-depressive manifestations — cognitive re-attribution according to A. Beck; obsessive-phobic disorders — direct motivated suggestion in reality with elements of clarification and persuasion. The indicators of the effectiveness of psychological and psychotherapeutic correction in patients with ES CCI were: positive dynamics of the Scale of quality of life SF-36 and regression of integrative indicators of the Scale of psychopathological manifestations of SCL-90-R — «Index of overall severity of symptoms» and «Total number of affirmative answers». Thus, the algorithm described above is suitable for use in practical healthcare for optimizing individual therapeutic strategies.

Keywords: psychological and psychotherapeutic correction, screening, the early stage of chronic cerebral ischemia

Mikhailov V. A., Khyanikainen I. V. Algorithm of psychological and psychotherapeutic support of patients with chronic cerebral ischemia. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(2):52 – 56. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-52-56.

* **Corresponding author:** Igor V. Khyanikainen, Petrozavodsk State University, 33 Lenin Avenue, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia, 185910. E-mail: telula87@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Психопатологические расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга (СЗГМ) могут быть связаны с непосредственным поражением мозговых структур [1] и нейромедиаторным дефицитом [2], а также с развитием психологической реакции на болезнь [3]. Игнорирование психосоциальных факторов повышает риск соматической декомпенсации больных с церебральной дисгемией [4], поэтому в их реабилитации широко стал использоваться полипрофессиональный подход [5]. Коррекция только неврологических симптомов и нормализация состояния мозговой гемодинамики не всегда приводят к улучшению качества жизни больных [6], особенно показателей, характеризующих эмоциональное состояние пациентов с цереброваскулярной патологией [7]. Плохо изучены механизмы психологической адаптации [8] у лиц с хронической ишемией мозга (ХИМ). Актуальность применения методов системной психодиагностики [9, 10] в практике врача-невролога продиктована необходимостью многомерного изучения больных с ранней стадией (РС) хронической ишемии мозга на современном этапе развития медицины и смежных наук. В литературе делаются уверенные попытки углубленного изучения РС ХИМ с позиций биопсихосоциальной концепции [11] к пониманию сущности данной патологии. Большую практическую значимость приобретает коррекция как биологических [12], так и психосоциальных факторов риска СЗГМ на основе холистического подхода [13]. В лечении пациентов с ранними формами церебральной дисгемии практически не используются психотерапевтические интервенции и психосоциальные воздействия [14, 15]. До настоящего времени биопсихосоциаль-

ный и структурно-функциональный подходы [9] в должной мере не востребованы для построения лечебно-диагностических алгоритмов ведения больных с РС ХИМ.

Цель — разработать алгоритм выявления психосоциальных особенностей больных с ранней стадией хронической ишемии мозга и оказания им психотерапевтической помощи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 1104 пациента с хронической ишемией мозга, находившихся на лечении у врача-невролога ведомственной поликлиники г. Петрозаводска. Для исследования отобраны 280 больных с РС ХИМ, развившейся на фоне артериальной гипертензии и/или церебрального атеросклероза (средний возраст — $53,9 \pm 8,1$ года (от 30 до 72 лет); гендерный индекс 1:1 (по 140 мужчин и женщин)). Контрольная группа включала здоровых лиц, сопоставимых с лицами основной группы по полу-возрастным характеристикам ($n = 32$; средний возраст — $52,4 \pm 6,5$ года (от 31 до 65 лет); гендерный индекс 1:1; $p > 0,05$). Для диагностики РС хронического СЗГМ, помимо развернутых клинико-эпидемиологических данных, использовали результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга (ширина перивентрикулярного лейкоареоза — $6,69 \pm 3,57$ мм, ширина субкортикального лейкоареоза — $4,24 \pm 2,03$ мм, количество лакун — $1,33 \pm 0,54$, индекс Эванса — $32,57 \pm 3,26$ %). Для выявления индивидуально-психологических и социально-средовых факторов у больных с ранней стадией хронической ишемии мозга использовали батарею психологических методов [9, 10]. Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с ранней стадией хронической ишемии мозга, включающий в себя этапы оппортунистического и селективного скринингов, лечения [7], был изменен и дополнен на основе биопсихосоциального подхода к пониманию сущности ХИМ. Модифицированная модель ранней диагностики и коррекции сосудистого заболевания головного мозга включала в себя 3 этапа и содержала подробное описание соматического и неврологического исследования, а также психолого-психотерапевтического сопровождения больных, страдающих РС ХИМ (рисунок). На этапе оппортунистического скрининга лиц с РС ХИМ проводились осмотры специалистами поликлиники в рамках ежегодной диспансеризации. Так, в задачу терапевта были включены не только традиционные методики (сбор соматических жалоб, измерение артериального давления, интерпретация результатов общеклинических лабораторных исследований и электрокардиограммы), но и обязательное анкетирование исследуемых лиц, проходящих диспансерные осмотры, по разработанному ранее опроснику «Анкета по выявлению факторов риска доинсультных заболеваний» со «Шкалой балльной оценки наличия доинсультного заболевания» [7]. Невролог проводил сбор «церебральных» жалоб, неврологический осмотр — по традиционным методикам, выполнял оценку болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале цефалгии, выявлял степень выраженности вегетативной дисфункции по опроснику Вейна (2003), проводил психодиагностику по «Мини-тесту психического состояния» (на когнитивную дисфункцию) и по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии» (на выявление тревожно-депрессивных нарушений). Полученные данные клинического осмотра и обследований кодировались в виде цифрового кода от 0 до n и вносились в базу данных, сформированную на основе компьютерной программы «Microsoft Excel», для дальнейшего статистического анализа посредством компьютерной экспертной программы, ранее адаптированной для диагностики цереброваскулярного заболевания [7].

На этапе селективного скрининга в мультидисциплинарную бригаду специалистов включался медицинский психолог, который проводил углубленную системную психодиагностику СЗГМ. Прежде всего, определялся преморбидный личностный портрет пациента, на котором уже в последующем развивались психопатологические проявления ХИМ (изучались акцентуации характера по опроснику Леонгарда — Шмишека и личностный профиль по «Фрайбургскому многофакторному личностному опроснику»). Для комплексной оценки когнитивной сферы пациентов с ХИМ клинический психолог проводил ее интегративную оценку (по «Краткому ориентировочному тесту», что дополнялось

данными «Мини-теста психического состояния» с первичного приема невролога), оценивал память (по тесту Лурия), внимание (проба Бурдона — Анфимова, таблицы Шульте). Психовегетативный регистр нарушений и наличие обсессивно-фобических проявлений у пациентов с РС ХИМ выявлялся совместно неврологом и медицинским психологом. Невролог обнаруживал вегетативный дисбаланс по тесту Вейна. Психолог осуществлял структурированное изучение субъективного симптоматического статуса по «Шкале психопатологических проявлений SCL-90-R», дополненной «Шкалой оценки астении MFI-20» («Multidimensional Fatigue Inventory») (рисунок).

Индивидуально-личностные и социальные характеристики больных с РС ХИМ анализировались медицинским психологом в широком формате посредством психологических методик («Уровень социальной фрустрированности», «Индекс жизненного стиля», стандартизированный тест Р. Лазаруса в модификации Л. И. Вассермана, шкала ТОБОЛ для определения типа отношения к болезни) (рисунок). Системная психодиагностика пациентов с ранней стадией хронической ишемии мозга завершалась изучением такого интегративного показателя, как качество жизни (в физическом и ментальном аспектах) по «Шкале качества жизни SF-36» (рисунок). На основе анализа результатов проведенного психологического тестирования психотерапевтом (совместно с медицинским психологом) составлялись индивидуальные психотерапевтические программы для каждого конкретного пациента с РС ХИМ, целью которых являлось улучшение психической адаптации к уже развившемуся заболеванию (СЗГМ).

Третий этап диспансерного наблюдения заключался в проведении лицам с РС ХИМ психофармакотерапии, которая предусматривала либо использование стандартной фармакотерапии собственно ишемии мозга без психотерапевтических интервенций, либо психотерапевтическую коррекцию негативных эмоциональных переживаний. Лица с РС ХИМ, не имеющие жалоб, но отнесенные с помощью компьютерной экспертной системы к группе лиц, требующих селективного скрининга, получали памятку «Доинсультных заболеваний можно избежать!» и приглашались на посещение цикла занятий в «Школе для больных доинсультными заболеваниями» [7].

Пациентам с РС ХИМ при наличии жалоб назначалась медикаментозная терапия этиологических факторов риска заболевания, а также нозонеспецифическая психотерапевтическая коррекция негативных эмоциональных переживаний. При этом использовали несложные психотерапевтические методики, воздействующие принципиально на разные подзвенья психосоматического звена патогенеза ранней стадии хронической ишемии мозга. Было уместно говорить о персонализированно-

Этапы психодиагностики и психотерапевтической коррекции лиц с ранней стадией хронической ишемии мозга										
Опportunистический скрининг – (I этап; врач-невролог)										
Цели	Выявление когнитивной дисфункции			Выявление эмоциональных нарушений			Выявление вегетативного дисбаланса			
Тесты	MMSE			HADS			Тест Вейна			
Селективный скрининг (системная психодиагностика) (II этап; медицинский психолог)										
Цели	Выявление когнитивной дисфункции			Симптома- тический статус и астения		Психологический преморбид		Социальные факторы		
Психодиагностические методики	Краткий ориентировочный тест	Проба Бурдона	Таблицы Шульце	Тест Лурия	SCL-90-R, Субъективная шкала оценки астении	Опросник Леонгарда – Шмишека	Фрайбургский многофакторный личностный опросник	Тест социальной фрустрированности Л. И. Вассермана	Тест Лазаруса	Методика «ИЖС» Методика «ТОБОЛ» SF-36
↓										
Формирование комплексной персонализированной стратегии терапии										
↓										
Психотерапевтическая коррекция (III этап)										
Психовегетативных нарушений	Метод			Прогрессирующая мышечная релаксация						
	Мониторинг эффективности			Тест Вейна						
Тревожно-депрессивных проявлений	Метод			Когнитивная реатрибуция по А. Беку						
	Мониторинг эффективности			Шкала «Соматизация» SCL-90-R и HADS						
Обсессивно-фобических проявлений	Метод			Прямое мотивированное внушение наяву						
	Мониторинг эффективности			Шкалы «Фобия» и «Обсессивность – компульсивность» SCL-90-R						
Оценка критериев качества психотерапевтической помощи										
SF-36				GSI SCL-90-R				PST SCL-90-R		

Алгоритм психодиагностики и психотерапевтической коррекции больных с ранней стадией хронической ишемии мозга: MMSE – Mini-Mental State Examination («Мини-тест психического состояния»); HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale («Госпитальная шкала тревоги и депрессии»); SCL-90-R – Symptom CHECK LIST-90-REVISED («Шкала психопатологических проявлений»); ИЖС – индекс жизненного стиля; ТОБОЛ – «Тип отношения к болезни»; SF-36 – The Short Form-36 («Шкала качества жизни»); GSI – General index of severity of symptoms («Общий индекс тяжести симптомов»); PST – Total number of positive summary («Общее число утвердительных ответов»)

Algorithm of psychodiagnostics and psychotherapeutic correction of patients with early stage of chronic cerebral ischemia: MMSE – «Mini-Mental State Examination»; HADS – «Hospital Anxiety and Depression Scale»; SCL-90-R – «Symptom CHECK LIST-90-REVISED»; SF-36 – «The Short Form-36»; GSI – «General index of severity of symptoms»; PST – «Total number of positive summary»

дифференцированном выборе психотерапевтического метода, оказывающем целенаправленное воздействие на характерные нарушения, имеющиеся у конкретного больного. Так, например, для коррекции обсессивно-фобических расстройств применяли прямое мотивированное внушение наяву с элементами разъяснения и убеждения, для лечения тревожно-депрессивных проявлений – когнитивную реатрибуцию по А. Беку (1995), для воздействия на психовегетативные нарушения – прогрессирующую мышечную релаксацию без когнитивных тренингов по контролю за ощущени-

ями [15]. Для коррекции когнитивной дисфункции при РС ХИМ было достаточно стандартной фармакотерапии сосудистого заболевания (в рамках воздействия на гемодинамическое звено патогенеза заболевания) без когнитивных тренингов. Фармакотерапия основного заболевания вторично приводила к улучшению когнитивных функций без когнитивных тренингов.

Таким образом, предложенный лечебно-диагностический алгоритм позволил оптимизировать индивидуальные терапевтические стратегии для пациентов с РС ХИМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказана целесообразность использования трехэтапного лечебно-диагностического алгоритма для пациентов с ранней стадией хронической ишемии мозга силами мультидисциплинарной бригады специалистов (оппортунистический и селективный скрининг; лечение) с целью оптимизации индивидуальных терапевтических стратегий.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект №18-013-00037-а «Социально-трудовая адаптация и ее прогноз у лиц пожилого возраста».

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менделевич Е. Г. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинко-нейровизуализационные параметры, факторы риска и нейро-протективная терапия // Русский мед. журн. – 2016. – № 7. – С. 424–428.
2. Бутыма Б. Г. Нейроиммунные механизмы психической адаптации: актуальные вопросы клинической, социальной и судебной психиатрии / под ред. В. Д. Стяжкина. – СПб.: Рубеж, 2001. – С. 173–179.
3. Маришук В. Л., Евдокимов В. И. Поведение и саморегуляция человека в условиях стресса. – СПб.: Сентябрь, 2001. – 260 с.
4. Михайлов В. А. и др. Терапия непсихотических психических расстройств в практике невролога // Обозрение психиатрии и мед. психол. им. В. М. Бехтерева. – 2014. – № 4. – С. 100–105.
5. Балунов О. А. Некоторые итоги работы отделения реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В. М. Бехтерева // Современные концепции реабилитации в психоневрол.: отрицание отрицания / под ред. Н. Г. Незнанова, О. В. Лиманкина. – СПб.: Альфа Астра, 2016. – С. 305–306.
6. Волкова О. Н. и др. Исследование качества жизни людей и стратегий совладания в гендерном аспекте // Вестн. психотерапии. – 2005. – № 13. – С. 65–75.
7. Антонен Е. Г. и др. Реабилитация больных с ранними формами сосудистого поражения мозга // Мед. академ. журн. – 2010. – № 2. – С. 102–107.
8. Исаева Е. Р. Механизмы психологической адаптации личности: современные подходы к исследованию копинга и психологической защиты // Вестн. Санкт-Петербург. ун-та. – 2008. – № 12 (2). – С. 40–46.
9. Вассерман Л. И. и др. Нейрокогнитивный дефицит и депрессивные расстройства: структурно-функциональный подход в сравнительных многомерных исследованиях // Обозрение психиатрии и мед. психол. им. В. М. Бехтерева. – 2013. – № 4. – С. 58–67.
10. Щелкова О. Ю. Медицинская психодиагностика как объект системного исследования // Сибир. психолог. журн. – 2005. – № 22. – С. 29–37.
11. Незнанов Н. Г., Акименко М. А., Коцюбинский А. П. Значение школы В. М. Бехтерева в формировании биопсихосоциальной концепции нервно-психических расстройств // Сибир. вестн. психиатрии и наркол. – 2013. – № 1. – С. 74–79.
12. Помников В. Г. и др. Профилактика прогрессирования хронических нарушений церебрального кровообращения у

лиц трудоспособного возраста в амбулаторных условиях // Вестн. новых мед. технол. – 2012. – № 4. – С. 166–168.

13. Каравая Т. А., Коцюбинский А. П. Холистическая диагностика пограничных психических расстройств. – СПб.: СпецЛит, 2017. – 286 с.

14. Бабин С. М. Соотношение психотерапии и психосоциальных воздействий // Вестн. психотерапии. – 2006. – № 15. – С. 19–27.

15. Психотерапевтическая энциклопедия / под ред. Б. Д. Карвасарского. – СПб.: Питер, 2000. – 1024 с.

REFERENCES

1. Elena G. Mendelevich. Chronic cerebral vascular insufficiency: clinical-neuroimaging parameters, risk factors and neuro-protective therapy. Russkij medicinskij zhurnal. 2016; 7: 424–428. (In Russ.).
2. Boris G. Butoma. Neuroimmune mechanisms of mental adaptation. Topical issues of clinical, social and forensic psychiatry / ed. V. D. Styazhkin. Spb.: The boundary, 2001, pp. 173–179. (In Russ.).
3. Vladimir L. Marishchuk, Vladimir I. Evdokimov. Behavior and self-regulation of a person under stress. Spb.: September, 2001. 260 p. (In Russ.).
4. Vladimir A. Mikhailov et al. Therapy of nonpsychotic psychiatric disorders in the practice of a neurologist. Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii imeni V. M. Bekhtereva. 2014; 4: 100–105. (In Russ.).
5. Oleg A. Balunov. Some results of the work of the department of rehabilitation of psychoneurological patients of Psychoneurological Research Institute of V. M. Bekhterev. Modern concepts of rehabilitation in psychoneurology: the denial of negation / ed. N. G. Neznakov, O. V. Limankin. Spb.: Alta Aster, 2016, pp. 305–306. (In Russ.).
6. Olga N. Volkova et al. Investigation of people's quality of life and coping strategies in a gender aspect. Vestnik psikhoterapii. 2005; 13: 65–75. (In Russ.).
7. Elena G. Antonen et al. Rehabilitation of patients with early forms of cerebral vascular injury. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2010; 2: 102–107. (In Russ.).
8. Elena R. Isaeva. Mechanisms of psychological adaptation of the person: modern approaches to the study of coping and psychological defense. Vestnik Sankt-peterburgskogo universiteta. 2008; 12(2): 40–46. (In Russ.).
9. Ludvig I. Vasserman et al. Neurocognitive deficiency and depressive disorders: a structural and functional approach in comparative multidimensional studies. Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii imeni V. M. Bekhtereva. 2013; 4: 58–67. (In Russ.).
10. Olga Yu. Shchelkova. Medical psychodiagnostics as an object of system research. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2005; 22: 29–37. (In Russ.).
11. Nikolay G. Neznakov, Marina A. Akimenko, Alexander P. Kocyubinskiy. The importance of the Bekhterev V. M. school in the formation of the biopsychosocial concept of neuropsychic disorders. Sibirskij vestnik psikiatrii i narologii. 2013; 1: 74–79. (In Russ.).
12. Victor G. Pomnikov. Prevention of the progression of chronic disorders of cerebral circulation in persons of working age in outpatient conditions. Vestnik novyh medicinskih tekhnologii. 2012; 4: 166–168. (In Russ.).
13. Tatyana A. Karavaeva, Alexander P. Kocyubinskiy. Holistic diagnosis of borderline mental disorders. Spb.: SpecLit, 2017. 286 p. (In Russ.).
14. Sergey M. Babin. The ratio of psychotherapy and psychosocial effects. Vestnik psikhoterapii. 2006; 15: 19–27. (In Russ.).
15. Psychotherapeutic encyclopedia / ed. B. D. Karvasarskiy. Spb.: Peter, 2000. 1024 p. (In Russ.).

Дата поступления статьи 28.01.2018 г.

Дата публикации статьи 25.06.2018 г.



Оригинальные работы / Original papers

© С. Б. Улитовский, А. В. Антипова, 2018
УДК 611.314:615.454.1:615.07

С. Б. Улитовский, А. В. Антипова*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЗУБНЫХ ПАСТ С РАЗЛИЧНЫМИ АКТИВНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ

Резюме

Введение. На сегодняшний день важное значение в стоматологии придается профилактике стоматологических заболеваний. Основной мерой, направленной на предотвращение стоматологических заболеваний, является индивидуальная гигиена рта. Ее эффективность напрямую зависит не только от качества и регулярности ее проведения, но и от правильного подбора средств индивидуальной гигиены рта.

Цель — исследование эффективности применения отдельных зубных паст с различными активными компонентами.

Материал и методы. Для исследования эффективности применения отдельных зубных паст с различными активными компонентами использовались зубные пасты «А» и «Б». В исследовании эффективности применения данных паст принимали участие пробанты в возрасте от 50 до 70 лет, с наличием зубных отложений и заболеваний пародонта средней и тяжелой степени тяжести. Они были разделены на две группы, по 26 человек в каждой. В исследовании оценивались следующие индексы: индекс гигиены Грина — Вермиллиона (1964), пародонтальный индекс РМА (Parma, 1960 г.), индекс кровоточивости Мюхлеман и Сон (1971).

Результаты исследования. Установлено, что за весь период в группах происходило снижение значений цифровых показателей индекса гигиены Грина — Вермиллиона, пародонтального индекса РМА и индекса кровоточивости Мюхлеман и Сон. Данные изменения значений показателей индексов сопровождалось одновременно увеличением значений очищающего эффекта, противовоспалительной и кровоостанавливающей эффективности.

Выводы. Зубные пасты «А» и «Б» являются лечебно-профилактическими зубными пастами, действующими эффективно на ткани и органы полости рта при длительном их применении.

Ключевые слова: профилактика стоматологических заболеваний, индивидуальная гигиена рта, средства оральной гигиены, зубная паста, активные компоненты

Улитовский С. Б., Антипова А. В. Исследование эффективности применения отдельных зубных паст с различными активными компонентами. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(2):57 — 61. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-57-61.

* Автор для связи: Анна Васильевна Антипова, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ann367@yandex.ru.

© S. B. Ulitovsky, A. V. Antipova, 2018
UDC 611.314:615.454.1:615.07

S. B. Ulitovskiy, A. V. Antipova*

Pavlov University, Russia, Saint-Petersburg

THE STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF USING THE CERTAIN TOOTHPASTES WITH DIFFERENT ACTIVE INGREDIENTS

Summary

Introduction. Nowadays, the prevention of dental diseases is very important in dentistry. The main measure aimed at prevention of dental diseases is an individual oral hygiene. Its effectiveness depends on the quality and regularity, as well as the proper selection of means of individual oral hygiene.

The **objective** is to study the effectiveness of using the certain toothpastes with different active ingredients.

Material and methods. Toothpastes «A» and «B» were used to study the effectiveness of using the certain toothpastes with different active ingredients. Probantes at the age of 50 to 70 years, with the presence of dental deposits and periodontal disease of moderate and severe degrees of severity took part in the study of the effectiveness of using these toothpastes. They were divided into two groups of 26 people in each group. The study evaluated the following indices: the hygiene index of Green — Vermillion (1964), gingival PMA index (Parma, 1960), the bleeding index of Muhleman and Son (1971).

Results. The experiment discovered the decrease of the values of the digital indicators of the hygiene index of Green — Vermillion, gingival PMA index, and the bleeding index of Muhleman and Son in all groups during the whole period. These

changes of the values of the indices were accompanied with the simultaneously increase in the values of a cleansing effect, anti-inflammatory and hemostatic efficiency.

Conclusions. Toothpastes «А» and «Б» are treatment-and-prophylactic toothpastes, acting effectively on the tissues and organs of the oral cavity with prolonged use.

Keywords: prevention of dental diseases, individual oral hygiene, oral hygiene products, toothpaste, active ingredients

Ulitovskiy S. B., Antipova A. V. A study of the effectiveness of the use of certain toothpastes with different active ingredients. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(2):57–61. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-57-61.

* **Corresponding author:** Anna V. Antipova, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: ann367@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день важное значение в стоматологии придается профилактике стоматологических заболеваний. Основной мерой, направленной на предотвращение стоматологических заболеваний, является индивидуальная гигиена рта [1–6]. Ее эффективность напрямую зависит не только от качества и регулярности проведения, но и от правильного подбора средств индивидуальной гигиены рта [7–9]. В настоящее время существует огромный выбор средств оральной гигиены, в том числе и зубных паст, поэтому перед врачом-стоматологом, гигиенистом стоматологическим и пациентом стоит проблема их выбора в соответствии с конкретной ситуацией во рту и отсутствием аллергического действия компонентов зубной пасты [10–18].

Целью работы является исследование эффективности применения отдельных зубных паст с различными активными компонентами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования эффективности применения отдельных зубных паст с различными активными компонентами использовались зубные пасты «А» и «Б». В исследовании эффективности применения данных паст принимали участие пробы в возрасте от 50 до 70 лет, с наличием зубных отложений и заболеваний пародонта средней и тяжелой степени тяжести. Они были разделены на две группы: 1-я группа — лица, использовавшие зубную пасту «А»; 2-я группа — лица, использовавшие зубную пасту «Б», по 26 человек в каждой группе.

В состав исследуемых зубных паст входят следующие активные компоненты (таблица). Данные активные компоненты исследуемых зубных паст обладают следующими действиями:

1) экстракты ягод можжевельника, брусники, облепихи, клюквы, земляники — противоналетное и противовоспалительное действия;

2) карельский березовый уголь, глюконат цинка — отбеливающее и длительное дезодорирующее действия;

3) антисептик BIOSOL, комплексы ферментов (лактоферрин, лактопероксидаза, оксидаза глюкозы) — противовоспалительное, местное иммуностимулирующее действия;

4) гидроксипатит и органическая форма фтора — Olafur — десенсибилизирующее и противокариесное действия на твердые ткани зуба.

Все группы формировались из пробандов с идентичными гигиеническими и стоматологическими статусами. Участники не имели никаких медицинских противопоказаний и обязались пользоваться только выданной им зубной пастой, а также чистить зубы 2 раза в день, о чем было составлено информированное согласие. Пробанды не принимали участия ни в каких других экспериментах, кроме данного исследования.

В исследовании оценивались следующие индексы: индекс гигиены Грина — Вермиллиона (1964), пародонтальный индекс РМА (Parma, 1960 г.), индекс кровоточивости Мюхлеман и Сон (1971).

Определение очищающего эффекта проводилось по следующей формуле:

Очищающий эффект = $[(ИГ_0 - ИГ_n)100] / ИГ_0$, %, где $ИГ_0$ — показатель индекса гигиены в начале исследования, до полоскания; $ИГ_n$ — показатель индекса гигиены через n — число недель исследования, на последнем осмотре, до чистки зубов.

По аналогичной формуле проводился расчет противовоспалительной и кровеостанавливающей эффективности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлена динамика показателей индекса гигиены Грина — Вермиллиона в течение всего периода исследования.

Из данных рис. 1 наглядно видна динамика изменений индекса гигиены Грина — Вермиллиона в 1-й группе с $2,64 \pm 0,53$ до $1,24 \pm 0,20$, во 2-й группе — с $2,57 \pm 0,42$ до $1,21 \pm 0,17$.

На рис. 2 показана динамика очищающего эффекта по индексу гигиены Грина — Вермиллиона.

Активные компоненты зубных паст

Зубная паста	Активные компоненты
«А» (группа 1)	Карельский березовый уголь; антисептик BIOSOL; экстракт ягод можжевельника
«Б» (группа 2)	Гидроксипатит; экстракт корня ратании с антисептиком BIOSOL; экстракты ягод брусники, можжевельника, облепихи, клюквы и земляники; комплекс ферментов (лактоферрин, лактопероксидаза, оксидаза глюкозы); глюконат цинка; органическая форма фтора — Olafur

Из данных рис. 2 наглядно видна динамика изменения очищающего эффекта по индексу гигиены Грина – Вермиллиона в 1-й группе с $11,7 \pm 1,12$ до $53,0 \pm 1,21$ %, во 2-й группе – с $11,6 \pm 1,06$ до $52,9 \pm 1,37$ %.

Данные значения свидетельствуют о подъеме очищающего действия у пробандов обеих групп в течение всего периода исследования, что говорит об очищающем эффекте используемых средств гигиены.

На рис. 3 приведена динамика показателей пародонтального индекса РМА в течение всего периода исследования.

Из данных рис. 3 наглядно видна динамика изменения показателей пародонтального индекса РМА в 1-й группе с $2,49 \pm 0,63$ до $1,75 \pm 0,19$, во 2-й группе – с $2,40 \pm 0,51$ до $1,69 \pm 0,25$.

На рис. 4. представлена динамика противовоспалительной эффективности по пародонтальному индексу РМА в течение всего периода исследования.

Из данных рис. 4 наглядно видна динамика изменения противовоспалительной эффективности по пародонтальному индексу РМА в 1-й группе с $5,22 \pm 0,95$ до $29,7 \pm 1,16$ %, во второй группе – с $4,58 \pm 0,86$ до $29,6 \pm 1,35$ %.

Данные значения свидетельствуют о повышении противовоспалительного действия у пробандов обеих групп в течение всего периода исследования, что говорит о противовоспалительной эффективности используемых средств гигиены.

На рис. 5 приведена динамика показателей индекса кровоточивости Мюхлеман и Сон в течение всего периода исследования.

Из данных рис. 5 наглядно видна динамика изменения показателей индекса кровоточивости Мюхлеман и Сон в 1-й группе с $2,38 \pm 0,58$ до $1,33 \pm 0,13$, во 2-й группе – с $2,19 \pm 0,53$ до $1,19 \pm 0,16$.

На рис. 6 показана динамика кровеостанавливающей эффективности по индексу кровоточивости Мюхлеман и Сон.

Из данных рис. 6 наглядно видна динамика изменения кровеостанавливающей эффективности по индексу кровоточивости Мюхлеман и Сон в 1-й группе с $14,7 \pm 1,07$ до $44,1 \pm 1,89$ %, во 2-й группе – с $11,4 \pm 0,83$ до $45,6 \pm 2,02$ %.

Данные значения свидетельствуют о повышении кровеостанавливающего действия у пробандов обеих групп в течение всего периода исследования, что говорит о кровеостанавливающей эффективности используемых средств гигиены.

В результате проведенного эксперимента было установлено, что за весь период в 1-й и 2-й группах происходило снижение значений цифровых показателей индекса гигиены Грина – Вермиллиона, пародонтального индекса РМА и индекса кровоточивости Мюхлеман и Сон.

Данные изменения значений показателей индексов сопровождалось одновременно увеличением

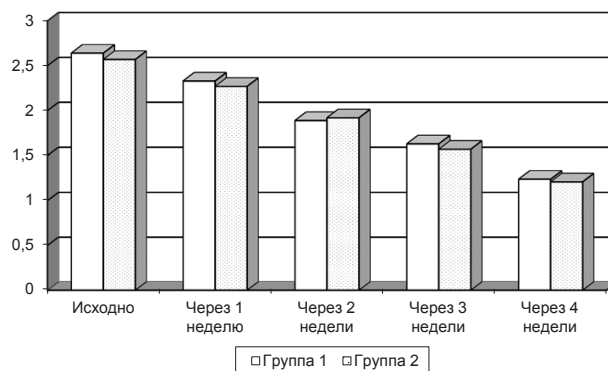


Рис. 1. Динамика показателей индекса гигиены Грина – Вермиллиона в течение всего периода исследования
Fig. 1. The dynamics of the index of hygiene of Green – Vermillion during the entire study period

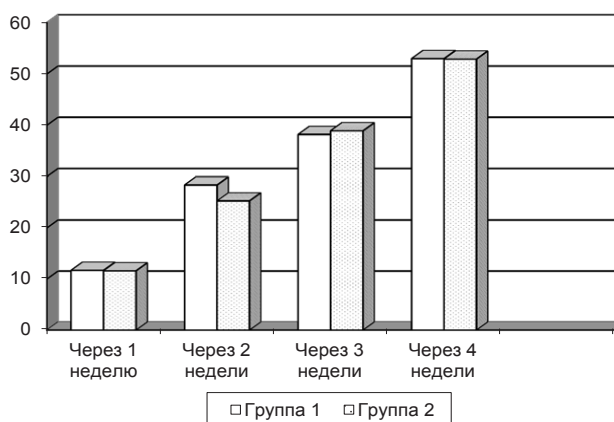


Рис. 2. Динамика очищающего эффекта по индексу гигиены Грина – Вермиллиона в течение всего периода исследования, %
Fig. 2. Dynamics cleaning effect on the index of hygiene of Green – Vermillion during the entire study period, %

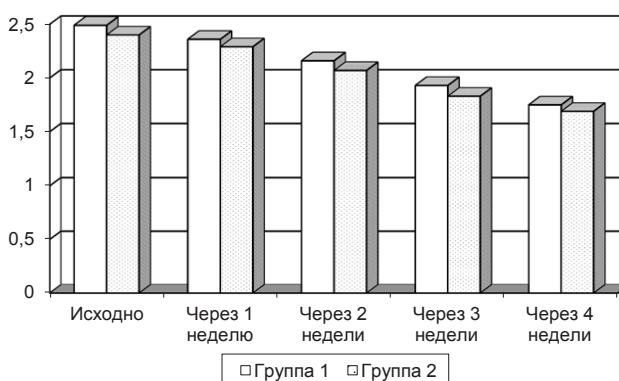


Рис. 3. Динамика показателей пародонтального индекса РМА в течение всего периода исследования
Fig. 3. The dynamics of indicators of gingival index PMA during the entire study period

значений очищающего эффекта, противовоспалительной и кровеостанавливающей эффективности. Это обусловлено тем, что в своем составе зубные пасты, используемые в группах, содержат такие активные компоненты, как экстракты ягод

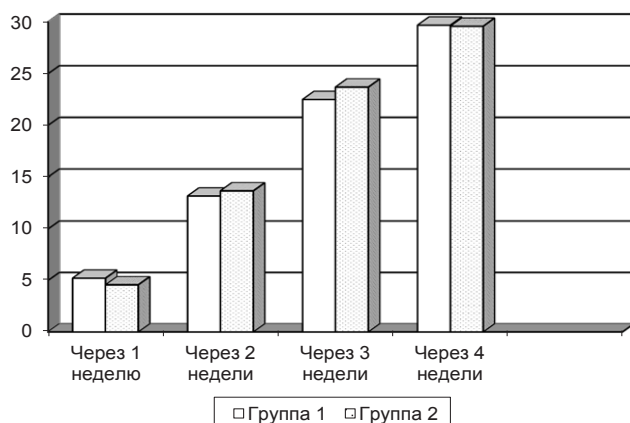


Рис. 4. Динамика противовоспалительной эффективности по пародонтальному индексу РМА в течение всего периода исследования, %

Fig. 4. Dynamics of anti-inflammatory effectiveness in gingival index PMA during the entire study period, %

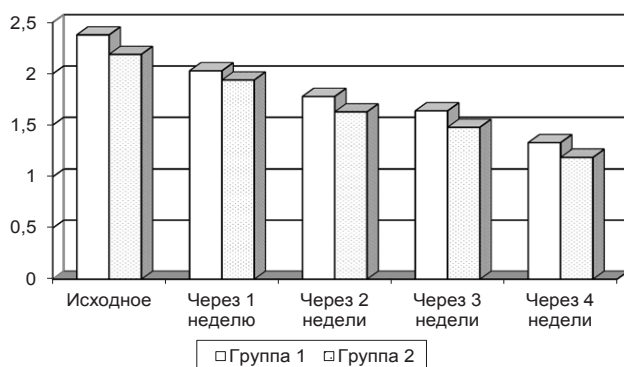


Рис. 5. Динамика показателей индекса кровоточивости Мюхлеман и Сон в течение всего периода исследования

Fig. 5. The dynamics of the index of bleeding Muhleman and Son during the entire study period

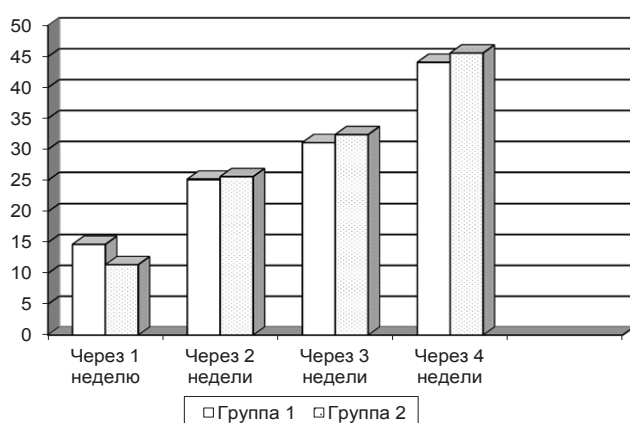


Рис. 6. Динамика кровоостанавливающей эффективности по индексу кровоточивости Мюхлеман и Сон в течение всего периода исследования, %

Fig. 6. Dynamics of krovoostanavlivayuschee effectiveness in index of bleeding Muhleman and Son during the entire study period, %

и растений, комплексы ферментов, антисептики, гидроксиапатит, соединения цинка и фтора, которые оказывают очищающее, противовоспалитель-

ное и кровоостанавливающее действия на органы и ткани рта, тем самым способствуя улучшению гигиенического и стоматологического статуса пациента.

ВЫВОДЫ

Зубные пасты «А» и «Б» являются лечебно-профилактическими зубными пастами, действующими эффективно на ткани и органы полости рта при длительном их применении. Данные зубные пасты следует рекомендовать пациентам с заболеваниями твердых тканей зубов и пародонта, так как входящие в их состав активные компоненты обеспечивают очищающее, противовоспалительное и кровоостанавливающее действия.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьев В. К., Пахомов Г. Н. Профилактика стоматологических заболеваний. – М., 2006. – 416 с.
2. Ribeiro D. G. et al. Effect of oral hygiene education and motivation on removable partial denture wearers: longitudinal study // Gerodontology. – 2009. – № 26 (2). – P. 150–156.
3. Murray J. J. Prevention of oral disease. – Oxford, 2001. – 280 p.
4. Лейс П. А. Профилактическая коммунальная стоматология. – М.: Мед. книга, 2008. – 288 с.
5. Федоров Ю. А. Гигиена полости рта. – М., 2003. – 109 с.
6. Armitage G. C., Robertson P. B. The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: scientific advances in the United States // J. Am. Dent. Assoc. – 2009. – № 140 (1). – С. 36–43.
7. Улитовский С. Б., Алексеева Е. С., Калинина О. В. Средства гигиены полости рта как мотивация стоматологического здоровья // Пародонтология. – 2011. – № 2. – С. 65–66.
8. Улитовский С. Б. Гигиена полости рта – первичная профилактика стоматологических заболеваний // Новое в стоматол. – 1999. – № 7. – С. 142–145.
9. Улитовский С. Б. Зубные пасты. – СПб.: Человек, 2001. – 272 с.
10. Роль средств гигиены при лечении заболеваний пародонта / С. Б. Улитовский, Е. С. Алексеева, А. А. Васянина, В. А. Григорьев // Мед. алфавит. – 2015. – № 1 (74). – С. 37–42.
11. Калинина О. В., Улитовский С. Б., Хари А. И. Роль средств гигиены полости рта в профилактике кариеса зубов // Стоматолог. образование и наука. – 2011. – № 1. – С. 55–57.
12. Улитовский С. Б., Калинина О. В. Роль фторсодержащих средств гигиены в профилактике кариеса // Пародонтология. – 2009. – № 3. – С. 77.
13. Улитовский С. Б., Тачалов В. В. Применение зубной пасты на основе голубой глины в лечении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. – 2005. – № 2 (35). – С. 60–67.
14. Улитовский С. Б., Леонтьев А. А., Васянина А. А. и др. Клинико-лабораторные методы оценки десенситивной активности зубных паст // Стоматолог. образование и наука. – 2011. – № 1. – С. 58–65.

15. Елови́кова Т. М. Клинико-лабораторная оценка влияния отечественной лечебно-профилактической зубной пасты на основе растительных экстрактов на состояние полости рта у больных простым маргинальным гингивитом // Пародонтология. – 2014. – № 2 (71). – С. 68–72.

16. Грудянов А. И., Александровская И. Ю., Корзуни-на В. Ю. Изучение клинической эффективности лечебно-профилактических средств линии «Асепта» при лечении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. – 2008. – № 3 (48). – С. 55–57.

17. Гажва С. И., Воронина А. И. Сравнительная оценка эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степеней тяжести с использованием антибактериальных средств «Асепта» // Пародонтология. – 2009. – № 3 (51). – С. 56–61.

18. Косенко К. Н. Влияние зубных паст, включающих разные растительные экстракты, на течение воспалительного процесса при обострении хронического катарального гингивита у молодых людей // Вестн. стоматол. – 2010. – № 3. – С. 15–18.

REFERENCES

1. Leontiev V.K., Pakhomov G.N. Prevention of dental diseases. M.:2006; 416. (In Russ.)

2. Ribeiro D.G. et al. Effect of oral hygiene education and motivation on removable partial denture wearers: longitudinal study. Gerodontology. 2009;26(2):150-156.

3. Murray J. J. Prevention of oral disease. Oxford. 2001;280.

4. Leus P.A. The municipal preventive dentistry. M.: Medical book. 2008;288. (In Russ.)

5. Fedorov Y. A. Oral hygiene. M.2003;109. (In Russ.)

6. Armitage G.C., Robertson P.B. The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: scientific advances in the United States. J. Am. Dent. Assoc. 2009;140(1):36-43

7. Ulitskovskii S.B., Alekseeva E.S., Kalinina O.V. Hygiene of the mouth as the motivation of dental health. Parodontologiya. 2011;2:65-66. (In Russ.)

8. Ulitskovskii S. B. Oral hygiene is the primary prevention of dental diseases. New in dentistry. 1999; 7:142-145. (In Russ.)

9. Ulitskovskii S. B. Toothpaste. Saint-Petersburg: People. 2001;272. (In Russ.)

10. Ulitskovskii S.B., Alekseeva E.S., Vasyanina A.A., Grigoriev V.A. The role of hygiene in the treatment of periodontal disease. Medical alphabet. 2015;1(74):37-42. (In Russ.)

11. Kalinina O.V., Ulitskovskii S.B., Hari A.I. The role of hygiene of an oral cavity in caries prevention. Dental education and science. 2011;1:55-57. (In Russ.)

12. Ulitskovskii S.B., Kalinina O.V. The role of fluorine-containing hygiene in the prevention of dental caries. Parodontologiya. 2009;3:77. (In Russ.)

13. Ulitskovskii S.B., Tachalov V.V. Application of toothpaste on the basis of blue clay in the treatment of inflammatory periodontal diseases. Parodontologiya. 2005;2(35): 60-67. (In Russ.)

14. Ulitskovskii S.B., Leontiev A.A., Vasyanina A.A., Galibin O.V., Vilesov, A.D., Saprykina N.N., Tikhomirov A.K. Clinicolaboratory valuation techniques desensitive activity of toothpastes. Dental education and science. 2011;1:58-65. (In Russ.)

15. Elovikov, T.M. Clinical and laboratory assessment of the impact of domestic treatment-and-prophylactic toothpaste based on plant extracts on the oral health of patients with simple marginal gingivitis. Parodontologiya. 2014;2(71):68-72. (In Russ.)

16. Grudanov A.I., Alexander I.J., Korzunin V.Y. To study the clinical effectiveness of health care resources line of «Asepta» in the treatment of inflammatory periodontal diseases. Parodontologiya. 2008;3(48):55-57. (In Russ.)

17. Gazhva S.I., Voronina A.I. Comparative evaluation of the effectiveness of the treatment of chronic generalized periodontitis of mild and moderate severity using antibacterial agents «Asept». Parodontologiya. 2009;3(51):56-61. (In Russ.)

18. Kosenko K.N. The effect of toothpastes that include different plant extracts on the course of inflammatory process during exacerbation of chronic catarrhal gingivitis in young people. Journal of dentistry. 2010;3:15-18. (In Russ.)

Дата поступления статьи 18.12.17

Дата публикации статьи 25.06.18

Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.833.53-007.43-036.865-07-004:612.821.6

В. В. Андреев*, А. И. Сычёв, Е. Р. Баранцевич, Т. В. Лалаян

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ТЕХНОЛОГИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ СТАБИЛОГРАФИИ С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ДИСКА ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Резюме

Представлен опыт практического использования технологии компьютерной стабилотрии с биологической обратной связью в реабилитации пациентов с пояснично-крестцовыми дорсопатиями при выявлении грыж межпозвонковых дисков больших размеров. При наблюдении в течение 14 дней у 16 пациентов с клиническими проявлениями радикулопатии L5-S1 и дорсалгией получены данные, указывающие на высокую диагностическую и реабилитационную эффективность стабилотрических систем. Методика применялась для оценки неврологического дефицита, вторичных мышечно-тонических нарушений. Отмечено уменьшение интенсивности болевого синдрома, нормализация осевого баланса и координации движений. Установлено статистически значимое улучшение баланса равновесия в виде снижения коэффициента Ромберга с 670 до 295 % ($p < 0,05$) на фоне медикаментозной терапии и 10 процедур тренировки на стабилотрической платформе. Полученные данные свидетельствуют об улучшении сегментарной двигательной и чувствительной функции, регрессировании нарушений статики и динамики позвоночного столба у пациентов с корешковым синдромом при грыже диска больших размеров по окончании курса реабилитации с применением технологии компьютерной стабилотрии.

Ключевые слова: компьютерная стабилография, пояснично-крестцовая дорсопатия, грыжа диска больших размеров, радикулопатия, биологическая обратная связь, коэффициент Ромберга

Андреев В. В., Сычёв А. И., Баранцевич Е. Р., Лалаян Т. В. Технология компьютерной стабилографии с биологической обратной связью в процессе реабилитации пациентов с грыжами диска пояснично-крестцовой локализации. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(2):62–68. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-62-68.

* Автор для связи: Владислав Викторович Андреев, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: nevro-fpo@mail.ru.

© Composite authors, 2018
UDC 616.833.53-007.43-036.865-07-004:612.821.6

V. V. Andreev*, A. I. Sychev, E. R. Barantsevich, T. V. Lalaian

Pavlov University, Russia, Saint-Petersburg

TECHNOLOGY OF COMPUTER STABILOGRAPHY WITH BIOLOGICAL FEEDBACK IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH LUMBAR-SACRAL HERNIAS

Summary

This paper presents the experience of practical use of the technology of computer stabilography with biological feedback in rehabilitation of patients suffering from lumbar-sacral dorsopathies and diagnosed large lumbar hernias. The data of high diagnostic and rehabilitation effectiveness of stabilometry systems was obtained during the 14-days observation period of 16 patients with clinical manifestations of L5-S1 radiculopathy and dorsalgia. The method was used in assessment of neurology deficit and secondary myotonic disturbances. The decrease of intensity of pain and recovery of axial balance and coordination were achieved. As a statistically significant improvement of the equilibrium, the Romberg's coefficient was decreased from 670 to 295% ($p < 0.05$) during the drug therapy and 10 trainings on stabiloplatform. The achieved data show the improvement of segmental motor and sensory functions, decrease of disturbances in statics and dynamics of vertebral column in patients with radicular syndrome and large hernias after the rehabilitation course with the application of the technology of computer stabilometry.

Keywords: computer stabilography, lumbar-sacral dorsopathy, large hernia, radiculopathy, biological feedback, Romberg's coefficient

Andreev V. V., Sychov A. I., Barantsevich E. R., Lalayan T. V. Computer stabilography technology with biofeedback in rehabilitation of patients with lumbar hernias. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(2):62–68. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-62-68.

• **Corresponding author:** Vladislav V. Andreev, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: nevro-fpo@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Пояснично-крестцовые дорсопатии занимают значительное место среди заболеваний периферической нервной системы. Наиболее частым проявлением этой патологии является болевой синдром. Данные литературы указывают на распространенность неспецифической боли в спине от 80 до 90 % среди населения во всех странах. По современной классификации, дорсопатии — это группа заболеваний опорно-двигательного аппарата, которые несут дегенеративно-дистрофический характер. Известно, что самые драматические проявления при дорсопатии возникают при грыжах межпозвонкового диска, поскольку в этом случае возникают компрессионно-ишемические радикулопатии.

Клинические признаки спондилогенных пояснично-крестцовых радикулоишемий характеризуются болями в области поясницы, а также корешковым синдромом. Вовлечение двигательной и чувствительной порции спинно-мозгового корешка обуславливает возникновение сегментарных симптомов раздражения и выпадения сенсорного и моторного характера соответствующего уровня. Не всегда удается четко установить признаки грыжи диска больших размеров. По нашим наблюдениям, заподозрить подобные нарушения возможно при наличии указания в анамнезе непосредственно перед возникновением корешкового синдрома присутствия осевой нагрузки большой мощности (подъем тяжести с большим весом, длительная интенсивная физическая работа в неудобной позе, автотравма). Не менее важным клиническим признаком в пользу этой ситуации является незначительный эффект или даже его отсутствие при назначении противоотечной и противовоспалительной медикаментозной терапии.

Наибольшие затруднения отмечаются при выборе лечебной тактики у пациентов с грыжей диска и симптомами радикулоишемии [1]. Стандарт медицинской помощи больным с поражениями межпозвонковых дисков (утвержден Приказом Минздравсоцразвития РФ от 21 июля 2006 г. № 561) предусматривает применение ненаркотических или наркотических анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, местных анестетиков, хирургическое лечение. Медикаментозное лечение позволяет купировать боль, снизить степень остроты процесса, однако не обеспечивает регресса двигательных и чувствительных расстройств. Многие пациенты отмечают плохую переносимость лекарственной терапии в связи с наличием побочных эффектов и аллергических реакций. По данным отечественной и зарубеж-

ной литературы [2–6], после хирургического лечения грыж межпозвонковых дисков выявляется рецидивирование неврологических расстройств у 49–70 % пациентов, сохранение в 20–25 % случаев двигательных нарушений. Неврологический дефицит, развивающийся вследствие компримирующего воздействия на двигательную и чувствительную порцию спинно-мозгового корешка, существенно осложняет прогноз пациентов и удлиняет сроки их нетрудоспособности, снижает качество их жизни. Возникают вторичные нарушения статики и динамики грудного, в большинстве случаев — поясничного отдела позвоночника. Сколиотическая деформация с анталгической установкой плохо поддается коррекции и зачастую является причиной затруднения полноценной реабилитации. Неэффективность консервативного лечения или неверно выбранная тактика медикаментозной и немедикаментозной терапии может потребовать проведения хирургического лечения. В этом случае существенно удлиняются сроки нетрудоспособности, значительно ограничивается двигательная активность больных. Сохраняющиеся боли требуют увеличения дозы (как суточной, так и курсовой) анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов с повышением риска развития побочных эффектов. Зачастую затянувшийся болевой синдром в пояснично-крестцовой области вызван мышечно-тоническим синдромом с нарушением осанки и опоры. Таким образом, возникновение болевого синдрома и неврологического дефицита при спондилогенных радикулоишемиях у пациентов с грыжами дисков больших размеров оказывает значимое влияние на прогноз и тактику ведения больных.

Это обуславливает необходимость разработки методов восстановительного лечения больных с дорсопатиями. В литературе имеются наблюдения, подтверждающие возможность высокой эффективности консервативной терапии при грыжах межпозвонковых дисков. Значительную роль в реабилитации отводят немедикаментозному лечению с применением оборудования с биологической обратной связью. Осуществляется поиск методов коррекции нарушений осанки при подостром течении заболевания и уменьшении признаков компрессии корешка. Особый интерес вызывают реабилитационно-диагностические технологии, позволяющие использовать одновременно методы объективной оценки с динамическим контролем и возможностью проведения безопасной тренировки. Подобные возможности могут быть выполнены при использовании компьютерной стабилотрии с эффектом

биологической обратной связи (БОС). БОС (англ. Biofeedback) представляет собой медицинскую реабилитационную биотехнологию с комплексом диагностических, лечебных и профилактических физиологических процедур. В процессе их использования выполняется диагностическое тестирование пациентов и, одновременно с тренировкой, — самоконтроль. Методика значительно облегчает и повышает эффективность обучения и способствует физиологическому стимулированию восстановления различных структур центральной и периферической нервной системы, опорно-двигательного аппарата [7]. За счет качественного и количественного анализа нескольких параметров выполняемых упражнений в реальном времени методики БОС позволяют существенно повышать эффективность коррекции определенных функциональных дефектов, улучшают лечение в целом. Нейрофизиологическим обоснованием эффективности использования методов, основанных на принципе БОС, является теория «нейропластичности». В экспериментальных условиях и при многочисленных клинических исследованиях доказана активизация механизмов нейропластичности центральной нервной системы. Это играет важную роль в проведении различных методов медицинской реабилитации. Особенно эффективное стимулирование процессов нейропластичности достигается при использовании методов, основанных на БОС в сочетании с компьютерными технологиями [8]. Имеются данные, что методики процедур и использования стабилометрических тренажеров показывают высокую эффективность при заболеваниях периферической нервной системы [9].

Цель исследования — оценить реабилитационно-диагностические возможности, в том числе эффективность коррекции двигательных, сенсорных, координаторных и статико-динамических нарушений осевого скелета, у пациентов с пояснично-крестцовыми радикулопатиями при грыжах диска больших размеров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе клинического наблюдения на базе неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ были обследованы 16 пациентов с пояснично-крестцовыми дорсопатиями с грыжами дисков больших размеров. У всех больных имели место клиничко-неврологические симптомы радикулоишемии. Возраст пациентов составлял от 28 до 58 лет, из них 5 женщин (31,25 %) и 11 мужчин (68,75 %). Медиана возраста пациентов составила 42 года. Медиана срока после установления диагноза до включения пациента в наблюдение составила 3 месяца (от 1 до 6 месяцев). У всех пациентов, включенных в исследование, были клинические

признаки пояснично-крестцовой радикулопатии в результате возникновения грыжи дисков больших размеров. Диагноз подтверждался данными анамнеза, неврологического и нейроортопедического осмотра, нейровизуализации и электронейромиографии (ЭНМГ). Комплексная оценка неврологического и функционального дефицита у пациентов с пояснично-крестцовой радикулоишемией предполагает определение неврологических синдромов соответствующего спинального сегмента: оценку мышечной силы в миотоме, определение поверхностной чувствительности (болевая, температурная) в дерматоме, глубокой чувствительности (вибрационная, суставно-мышечное чувство), оценку субъективных проявлений болевого синдрома при расспросе пациента (наличие жалоб на боли в пояснице с распространением в ногу соответствующей локализации, жжение, парестезии и другие симптомы), выявление мышечной слабости (преимущественно разгибатели стопы и большого пальца), наличие и выраженность симптомов натяжения (симптома Ласега). Диагноз пояснично-крестцовой радикулоишемии устанавливался в соответствии с критериями диагностики:

- 1) боли в пояснично-крестцовой области (возникшие после подъема тяжести). Интенсивность по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) — не менее 7 баллов;
- 2) распространение болей в ногу по заднебоковой поверхности;
- 3) данные неврологического осмотра;
- 4) количественное тестирование двигательных, сенсорных сегментарных структур (Н-рефлекс и F-волна);
- 5) наличие симптомов натяжения (симптомов Ласега);
- 6) наличие мышечно-тонического синдрома пояснично-крестцовой локализации.

В наше исследование включались пациенты независимо от стороны локализации радикулоишемии.

Реабилитационно-диагностический метод включал комплекс тестов для проведения оценки стабилометрических параметров на стабилоплатформе «ST-150» с БОС. Стабилометрия на системе «ST-150» дает возможность проводить качественный и количественный анализ нескольких (не менее 5 — 7) статических и кинетических параметров, таких как баланс равновесия, симметричность нагрузки и движения, способность к нагрузке, сила, координация, реакция, когнитивные функции (память, концентрация внимания и т. д.). Большие возможности оценки позволяют для каждого пациента разработать и применять индивидуальную программу одного занятия и комплекса тренировок с возможностью коррекции на любом этапе реализации программы. Тренировочный режим подбирается персонализированно в зависимости от полученных данных предварительного тестирования. Учитывается латерализация, уровень, рас-

пространенность и выраженность двигательного дефекта в мышцах конечностей и осевого скелета. Также регистрируется ряд параметров оценки повседневной активности пациента. Все данные по проведенным наблюдениям на системе «ST-150» анализируются и архивируются в электронной базе данных системы. Врач получает возможность оперативно доступа к полученным результатам.

Стабилометрическое тестирование на системе «ST-150» проводилось до начала медикаментозной терапии (в 1-й день наблюдения) и на 14-е сутки наблюдения. После предварительного тестирования с оценкой параметров равновесия на стабильной платформе с использованием классического варианта пробы Ромберга в режиме с «открытыми» и «закрытыми» глазами проводилось построение статокинезиограмм (рис. 1). В последующем пациентам проводили занятия на стабилотренажере в режиме тренировки с БОС под контролем инструктора лечебной физкультуры по 20 мин. Общая продолжительность курса лечения — 10 занятий.

Полученные при стабилометрии данные обрабатывались в программе «Stabip». В том числе определялся коэффициент Ромберга (КР) — критерий, характеризующий взаимодействие зрительной и проприоцептивной систем, эффективность контроля баланса мышц туловища. КР определяется отношением площади статокинезиограммы в положении «глаза открыты» к таковой в положении «глаза закрыты». Измеряется в процентах. Средние нормативные значения КР соответствуют диапазону от 150 до 300 %. При проведении статистического анализа использовался персональный компьютер Intel Pentium IV и пакеты лицензионных прикладных программ — «Microsoft Office 2007» для формирования базы данных и статистической обработки «Statistica 6.0» [10]. Все полученные в ходе клинического исследования данные, в том числе числовые значения изучаемых параметров, заносились в программу «Microsoft Excel 2007» из пакета «Microsoft Office 2007».

В течение курса лечения пациенты получали стандартную противоотечную, противовоспалительную, нейрометаболическую медикаментозную терапию (нестероидные противовоспалительные препараты, витамины группы В).

Тяжесть радикулоишемии, а также эффективность проведенного курса реабилитационного лечения оценивались по критериям диагностики, приведенным ранее. Степень тяжести моторной и сенсомоторной радикулопатии оценивалась на

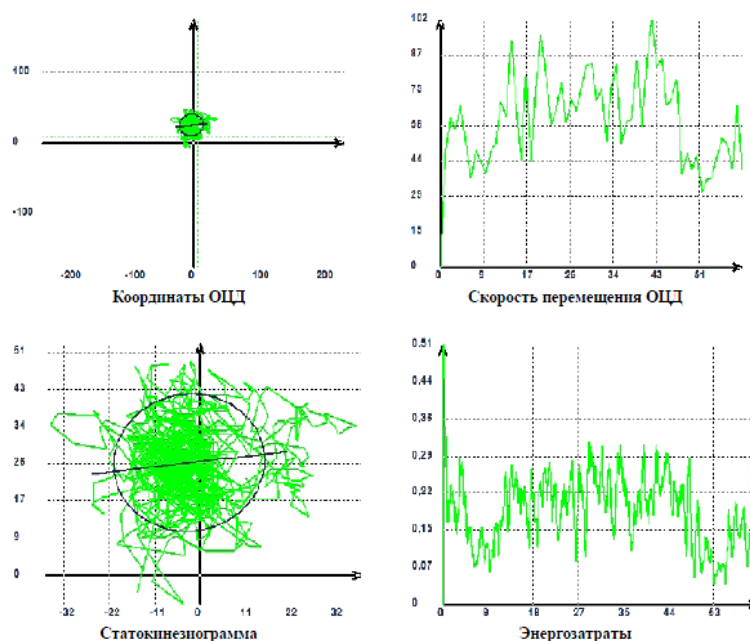


Рис.1. Графические результаты стабилотестирования. Статокинезиограмма в фазе оценки с открытыми глазами
Fig. 1. Graphic results of stabilotesting. Statokinesigram in open eye assessment phase

основании исследования порогов 4 видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной) и исследования рефлексов (ахилловых и коленных) на основании стандартизированных тестов, принятых в международной практике для исследования сегментарных периферических проводников.

Исследование вибрационной чувствительности проводилось градуированным камертоном (С128 Гц) по Рюдель — Сейфферу в единицах от 0 до 8 Ед. Камертон устанавливался в стандартных точках костных выступов с лучевой кости, с тыльной поверхности большого пальца стопы, лодыжки, голени. Измерение вибрационной чувствительности с каждой точки проводилось троекратно с последующим вычислением среднего значения. Полученный показатель выражался в единицах (Ед) градуированного камертона. Для количественной оценки порогов выраженности компрессии корешка L5-S1 оценивали симптомы натяжения. В нашей группе угол поднятия ноги (пассивного сгибания в тазобедренном суставе) на момент включения в исследование составлял не более 40°. Отмечалось снижение болевой, температурной чувствительности в соответствующем дерматоме. Вибрационное чувство также было нарушено.

Использовались стандартные методики статистического анализа. Статистический анализ данных включал расчет средних значений (средних арифметических), стандартных ошибок (ошибок средних), показателей рассеяния вариант (среднеквадратичных отклонений), а также параметрического крите-

рия Стьюдента t — доверительного параметрического коэффициента. P — это уровень значимости (для доверительной вероятности 95 % — равен:

$$1 - 0,95 = 0,05.$$

Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$. Для оценки эффективности разработанных диагностических и терапевтических комплексов использовались следующие показатели: чувствительность метода, специфичность метода и точность метода (диагностическая точность, диагностическая эффективность).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний балл интенсивности болевого синдрома на момент включения пациента в наблюдение по ВАШ составлял около 7 баллов, что свидетельствовало о выраженной степени болевого синдрома. Длительность обострения составляла от 1 до 3 месяцев. Наиболее часто пациенты, включенные в исследование, отмечали среди своих жалоб «невозможность выпрямиться», преимущественно за счет блокирования пояснично-крестцового отдела позвоночника, что совпадало с данными неврологического осмотра — выявление у данной группы пациентов снижения и/или выпадения глубоких рефлексов, анталгической позы с формированием патологического положения. Согласно данным предварительного тестирования на стабилоплатформе «ST-150», КР составил у пациентов наблюдаемой группы в среднем 670 % ($p < 0,05$). Анализу подвергались статокинезиограммы, построенные по результатам пробы Ромберга, выполненной на стабилоплатформе в фазах «глаза открыты» и «глаза

закрыты» при обработке в программе «Stabip». Данные статокинезиограмм до начала курса лечения указывали на значительные нарушения баланса равновесия в фазе исследования закрытыми глазами (рис. 2), что свидетельствовало о выраженных проявлениях сенситивной атаксии.

По данным оценки неврологического статуса, до начала курса лечения средние показатели вибрационной чувствительности с медиальной лодыжки составили $4,32 \pm 0,25$ ($p < 0,001$). При этом радикулопатия у наблюдаемых нами пациентов имела в клинической картине преимущественно болевой и корешковый синдром с незначительным преобладанием сенсорного компонента. Согласно комплексной оценке неврологического статуса, в 52,6 % случаев пациенты имели снижение мышечной силы сегментарного характера на 25 %, в 25,2 % случаев у пациентов снижения мышечной силы зафиксировано не было, в 12,2 % случаев имело место снижение силы на 50 %, в 10,0 % случаев снижение силы достигло 75 % от нормы. У 68,8 % пациентов было выявлено снижение коленного и ахиллова рефлексов.

Таким образом, в наблюдаемой нами группе пациентов с клиническими проявлениями компрессионно-ишемической пояснично-крестцовой радикулопатии при грыже диска больших размеров наблюдались статистически значимые улучшения баланса равновесия, о чем наглядно свидетельствовало снижение КР с 670 до 295 % ($p < 0,05$), а также улучшение двигательной и чувствительной функции, что было продемонстрировано динамикой данных неврологического осмотра.

Осложнений и каких-либо побочных эффектов при тестировании и тренировке на стабилометрической системе зафиксировано не было, что говорит о безопасности применения данного метода даже у пациентов с невысокой толерантностью к физическим нагрузкам. Ряд пациентов при опросе утверждали, что, кроме очевидного улучшения координации, двигательных и чувствительных функций, испытывали подъем эмоционального настроения во время тренировок, в связи с тем, что те носили игровой и развлекательный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейрореабилитационная технология компьютерной стабилометрии, использованная нами в комплексе с медикаментозной терапией, продемонстрировала эффективность, что подтверждалось данными комплексной диагностической оценки. Возможность наглядной объективизации в процессе реабилитационного курса лечения была достигнута во многом благодаря использованию данных статокинезиограмм, полученных при стабилометрическом тестировании. Возможности стабилометрических систем и прилагаемого к ним программного обеспечения, в том числе

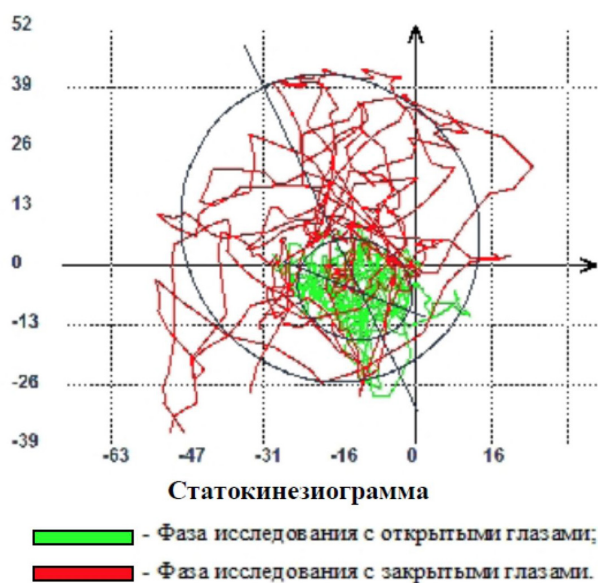


Рис. 2. Пример статокинезиограммы в фазе исследования «глаза открыты» и «глаза закрыты»

Fig. 2. Example of statokinesiogram in «opened eyes» and «closed eyes» phases

программы статистической обработки «Stabip», позволяют индивидуально диагностировать особенности нарушений движений, разработать алгоритм восстановления двигательных навыков, координации движений, равновесия и навыков ходьбы.

Применение методики компьютерной стабилометрии с БОС в клинической практике в отношении пациентов с пояснично-крестцовыми радикулопатиями при грыже диска больших размеров не представляет каких-либо сложностей для медицинского персонала. Процедуры не являются трудоемкими, установка на платформу и вводный инструктаж занимают не более 5 мин. Занятия в любых вариантах тренировочного и диагностического режима безопасны для пациента и практически не имеют противопоказаний.

Кроме того, тренировочные режимы занятий на стабилометрических платформах у пациентов при данной патологии позволяют нормализовать осевую функцию позвоночника, эффективно способствуют лечению мышечно-тонического синдрома. Преимуществами использования стабилографических платформ с БОС являются возможность одновременной стимуляции когнитивной сферы пациента, зрительного и слухового анализаторов, тренировки баланса равновесия, укрепления физиологических двигательных паттернов, стимуляции поверхностной и глубокой чувствительности, а также возможность персонализированного подхода к каждому пациенту с объективизацией данных эффективности реабилитационного процесса.

ВЫВОДЫ

Лечебно-реабилитационные методики с биологической обратной связью у пациентов со спондилогенными пояснично-крестцовыми радикулопатиями обладают высокой эффективностью для уменьшения выраженности неврологических проявлений. Не менее важной является возможность устранения мышечно-тонического синдрома. Для этих целей может применяться подобная методика в подостром периоде заболевания. Применение компьютерной стабилометрии обеспечивает возможность постепенного восстановления двигательных, чувствительных и координаторных систем осевой мускулатуры туловища, позволяет улучшить эффективность лечения и реабилитации пациентов со спондилогенными компрессионными радикулопатиями пояснично-крестцовой локализации. Подобная аппаратная технология не оказывает влияния на величину грыжи диска (стенозированного межпозвонкового отверстия) и способствует более быстрому наступлению ремиссии за счет незначительного (доли миллиметров) уменьшения компрессии спинно-мозгового корешка.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зевахин С. В., Баранцевич Е. Р. Комплексная оценка эффективности и возможности метода пункционной поликанальной декомпрессии межпозвонкового диска у пациентов с грыжами дисков поясничного уровня // Возможности и перспективы развития современной неврологии: юбилей. сб. науч. тр. (к 10-летию каф. неврол. и мануальной мед. фак-та последипломного образования) / под ред. Е. Р. Баранцевича, В. В. Андреева. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2017.
2. Ключикин И. В. Современные методы лучевой диагностики и основные принципы хирургического лечения больных с дистрофическими заболеваниями позвоночника // Вертеброневрология. – 1999. – № 1–2. – С. 58–64.
3. Любимцев И. С. Отдаленные результаты микрохирургического удаления грыж поясничных дисков // Периферич. нерв. система. – 1990. – № 13. – С. 201–205.
4. Шульман Х. М., Данилов В. И., Дюдин Л. П. и др. Клинико-хирургические параллели компрессионных форм остеохондроза позвоночника // Невролог. вестн. – 1998. – № 30 (1–2). – С. 7–9.
5. Spallone A., Martino V., Floris R. The role of early postoperative CT scan following surgery for herniated lumbar disk // Acta Neurosurg. – 1993. – № 123 (1–2). – P. 52–57.
6. Veliskova J. Result of operative treatment of lumbar intervertebral disks with respect to resuming work // Acta Univ. Palac. Olomuc. Fac. Med. – 1990. – № 125. – P. 89–196.
7. Сергеева Т. В., Щербук Ю. А. Применение стабилометрии в комплексной реабилитации и количественной оценке результатов лечения больных с ишемическим инсультом в вертебрально-базиллярном бассейне // Материалы Всеросс. науч. конф. с международ. участием / РАН; ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Науч. совет РФ по неврол. – М.: Научный мир, 2014. – С. 790–795.
8. Скворцов Д. В. Стабилометрическое исследование: крат. рук.-во. – М.: Мера-ТСП, 2010. – 174 с.
9. Яковлев А. А., Лелекин А. С., Смочилин А. Г. и др. Технология компьютерной стабилометрии с биологической обратной связью в процессе реабилитации пациентов с парапротеинемической полиневропатией // Возможности и перспективы развития современной неврологии: юбилей. сб. науч. тр. (к 10-летию каф. неврол. и мануальной мед. фак-та последипломного образования) / под ред. Е. Р. Баранцевича, В. В. Андреева. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2017. – С. 33–40.
10. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М.: Практ. мед, 2007. – 287 с.

REFERENCES

1. Zevakhin S.V., Barantsevich E.R. Complex effectiveness and capacity assessment of punctional polyclonal decompression of intervertebral disc in patients with lumbar hernias. In: Capabilities and perspectives in modern neurology development. Jubilee book of scientific papers (in honor of 10 years of department of neurology and manual medicine of aftergraduate faculty) / edited by Barantsevich E.R., Andreev V.V. Saint-Petersburg. Riz FSPbSMU, 2017.
2. Klushkin I.V. Modern radiologic methods and principles of surgery in patients with degenerative vertebral diseases. Vertebroneurology. 1999; 1-2: 58-64.

3. Lubishev I.S. Long-term results of microsurgery of lumbar hernias. *Peripheral nervous system*. 1990; 13: 201-205.
4. Shulman K.M., Danilov V.I., Dudin L.P., Sarymsakov R.V. et al. Clinico-surgical parallels of compression forms of vertebral column osteochondrosis. *Neurological vestnik*. 1998; 30 (1-2): 7-9.
5. Spallone A., Martino V, Floris R. The role of early postoperative CT scan following surgery for herniated lumbar disk. *Acta Neurosurg*. 1993; 123 (1-2): 52-7.
6. Veliskova J. Result of operative treatment of lumbar intervertebral disks with respect to resuming work. *Acta Univ. Palac. Olomuc. Fac. Med*. 1990; 125: 89-196.
7. Sergeeva T.V., Scherbuk Y.A. Use of stabilometry in complex rehabilitation and quantitative estimation of treatment results in patients after vertebrobasilar ischemic stroke // Materials of All-Russian science conference with international participation. Russian Academy of Science, Scientific centre of neurology of Russian Academy of Medical Sciences, Neurology Research consul of Russian Federation. 2014. Moscow. Scientific world, 2014, P. 790-795.
8. Skvortsov D.V. Stabilometric assessment. *Compendium*. Moscow, Mera-TSP, 2010. 174 p.
9. Yakovlev A.A., Lelyokin A.S., Smochilin A.G., Yakovleva M.S., Gapeschin R.A., Tarabanova E.S. Technology of computer stabilometry with biofeedback, in rehabilitation of patients with paraproteinemic polyneuropathy. In: Capabilities and perspectives in modern neurology development. Jubilee book of scientific papers (in honor of 10 years of department of neurology and manual medicine of aftergraduate faculty) / edited by Barantsevich E.R., Andreev V.V. Saint-Petersburg. Riz FSPbSMU, 2017.
10. Banergi A. *Medical Statistics Made Clear: An Introduction to Basic Concepts* / Translated from English by Leonov V. P. Moscow. Practical Medicine, 2007. 287 p.

Дата поступления статьи 19.02.2018 г.

Дата публикации статьи 25.06.2018 г.

В помощь практическому врачу / Practical guidelines

© Коллектив авторов, 2018
УДК [616.33-089.168.1-06:616-005]-08:533.5

**К. А. Анисимова*, Д. И. Василевский, А. Ю. Корольков, С. Г. Баландов,
А. С. Лапшин, Е. В. Киселева, Л. И. Давлетбаева**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КУЛЬТИ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ: клиническое наблюдение

Резюме

Несостоятельность культи желудка является наиболее опасным послеоперационным осложнением лапароскопической продольной резекции желудка. Традиционные варианты хирургического лечения и эндоскопическая установка стентов не всегда успешны. Терапия отрицательным давлением (NPWT) показала, что это новый возможный эффективный метод лечения несостоятельности различной этиологии после операций на желудке и пищеводе.

Исходный индекс массы тела пациентки составлял 46 кг/м², а сопутствующие заболевания были представлены артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией. Терапия отрицательным давлением была начата через 14 суток после лапароскопической продольной резекции желудка. В течение 14 дней было произведено 3 смены абдоминальной части системы. Через 14 дней после наложения вторичных швов на рану пациентка была выписана из стационара. За время применения вакуум-терапии не наблюдалось никаких осложнений, связанных с соответствующей методикой. Она сочетает в себе закрытие дефектов и эффективное дренирование, а также позволяет проводить периодический осмотр полости раны. NPWT — успешный, безопасный и эффективный способ лечения несостоятельности после лапароскопической продольной резекции желудка.

Ключевые слова: несостоятельность культи желудка, вакуумная терапия, продольная резекция желудка, ожирение

Анисимова К. А., Василевский Д. И., Корольков А. Ю., Баландов С. Г., Лапшин А. С., Киселева Е. В., Давлетбаева Л. И. Опыт успешного применения вакуумной терапии в лечении несостоятельности культи желудка после лапароскопической продольной резекции: клиническое наблюдение. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(2):69–74. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-69-74.

* Автор для связи: Кристина Александровна Анисимова, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru.

© Composite authors, 2018
UDC [616.33-089.168.1-06:616-005]-08:533.5

**K. A. Anisimova*, D. I. Vasilevskii, A. Ju. Korolkov, S. G. Balandov,
A. S. Lapshin, E. V. Kiseleva, L. I. Davletbaeva**

Pavlov University, Russia, Saint-Petersburg

EXPERIENCE OF THE SUCCESSFUL USING OF VACUUM THERAPY IN THE TREATMENT OF GASTRIC LEAK AFTER LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY: case report

Summary

Gastric leak is the most dangerous postoperative complication of laparoscopic sleeve gastrectomy. Traditional surgical treatment options and endoscopic stent placement are not always successful. Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) has shown itself like a new successful and feasible treatment option for leaks of different etiology after gastro-esophageal surgery.

The initial body mass index (BMI) of the patient was 46 and co-morbidity was represented: arterial hypertension, type 2 diabetes and dyslipidemia. NPWT was initiated in 14 days after laparoscopic sleeve gastrectomy. The abdominal part of the system were changed 3 times for 14 days. The patient was discharged from the hospital in 14 days after the secondary sutures to the wound. No relevant complications related to the procedure were observed during the course of the vacuum therapy. It combines defect closure, effective drainage and allows doing a periodic inspection of the wound cavity. NPWT is a successful, safety and effective treatment option for the leaks after laparoscopic sleeve gastrectomy

Keywords: gastric leak, vacuum therapy, sleeve gastrectomy, oobesity

Anisimova K. A., Vasilevskiy D. I., Korol'kov A. Yu., Balandov S. G., Lapshin A. S., Kiseleva E. V., Davletbaeva L. I. Experience of the successful using of vacuum therapy in the treatment of gastric leak after laparoscopic sleeve gastrectomy: case report. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(2):69–74. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-69-74.

*Corresponding author: Kristina A. Anisimova, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Терапия отрицательным давлением (Negative Pressure Wound Therapy — NPWT) была разработана сотрудниками медицинского университета Wake Forest (США) в 90-х гг. XX в. как альтернативный метод лечения пациентов с хроническими ранами и сопутствующей патологией. В течение последнего десятилетия данная технология получила широкое распространение в различных областях практической медицины, и в хирургии в частности [1].

В настоящее время NPWT с успехом применяется в лечении абдоминальной инфекции, ран, ожогов. В определенных клинических ситуациях терапия отрицательным давлением является единственно возможным вариантом достижения благоприятного исхода заболевания [1, 2].

Известно, что при длительном сахарном диабете (СД) процесс заживления раневых дефектов замедлен. Как за счет снижения уровня местных факторов роста, так и в связи с наличием поздних микро- и макрососудистых осложнений. Ключевую роль в замедлении процессов заживления

играют гипергликемия и гликирование белков. Имеются данные о нарушении синтеза факторов роста, изменении процессов ангиогенеза и аккумуляции коллагена, снижении барьерной функции эпидермиса и качества грануляционной ткани у лиц с сахарным диабетом [2–4].

Терапия отрицательным давлением (вакуум-терапия, NPWT) — достаточно успешно применяемый метод лечения ран различного генеза. Считается, что отрицательное давление ускоряет процессы заживления. Выдвинуты различные теории, объясняющие его эффективность: сокращение раны, стабилизация раневой среды (посредством удаления медиаторов воспаления и цитокинов), снижение бактериальной обсемененности, уменьшение отека за счет удаления экссудата и стимуляция заживления посредством микродеформации клеток [5].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В сентябре 2017 г. в центр хирургического лечения ожирения и метаболических нарушений ПСПбГМУ им. И. П. Павлова была госпитализирована пациентка 59 лет, страдавшая морбидным ожирением (индекс массы тела — 46 кг/м², распределение жировой клетчатки по абдоминальному типу, окружность талии — 126 см, избыточная масса тела — 56 кг) и ассоциированным с ним метаболическим синдромом (артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией).

После коррекции соматической патологии 16.10.2017 г. была выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка. Пациентка была активизирована через 2 ч после оперативного вмешательства и на следующие сутки переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в отделение в стабильном состоянии. На 2-е сутки было отмечено увеличение оттока экссудата по дренажу брюшной полости, тахикардия, усиление болей в верхних отделах живота, слабость. В клиническом анализе крови отмечались признаки умеренной воспалительной реакции с незначительным повышением уровня маркеров дисфункции печени и почек.

Для выявления причин неблагополучия пациентке было выполнено рентгенологическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта с водорастворимым контрастным веществом, при котором была диагностирована негерметичность сформированной желудочной трубки на границе средней и нижней трети по задней стенке (рис. 1).

Для устранения возникшего осложнения 18.10.2017 г. была выполнена лапароскопическая операция — ушивание перфоративного отверстия задней

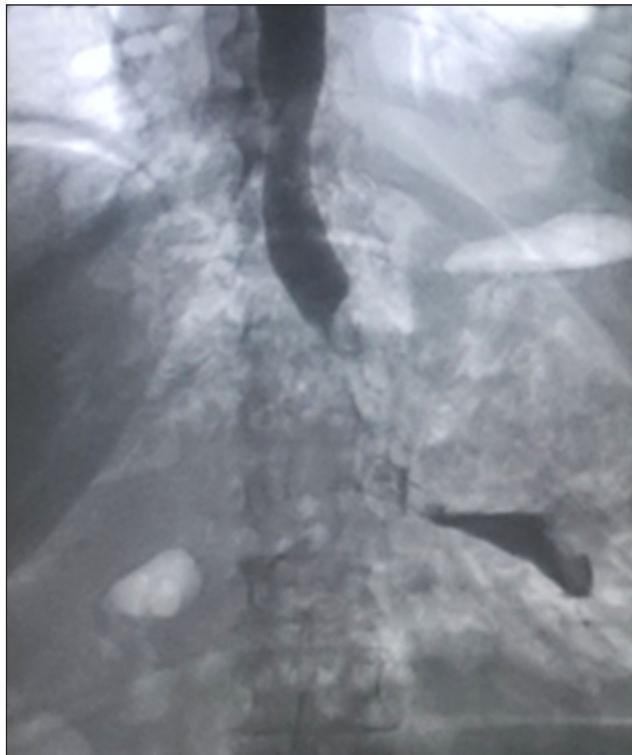


Рис. 1. Рентгенологическое исследование с водорастворимым контрастным веществом. Истечение контрастного вещества за пределы культи желудка
Fig. 1. X-ray examination with the water-soluble contrast agent. The expiration of the contrast agent outside the stomach stump

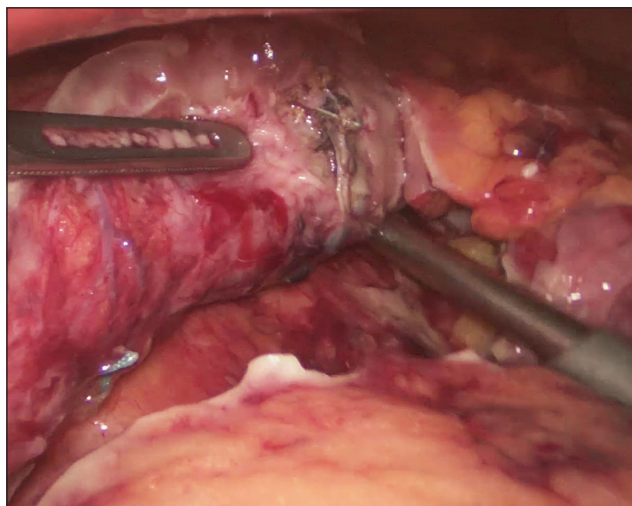


Рис. 2. Культи желудка с наложениями фибрина и зоной перфорации стенки. Интраоперационное фото
Fig. 2. The stomach stump with fibrin overlays and the wall perforation area. Intraoperative photo

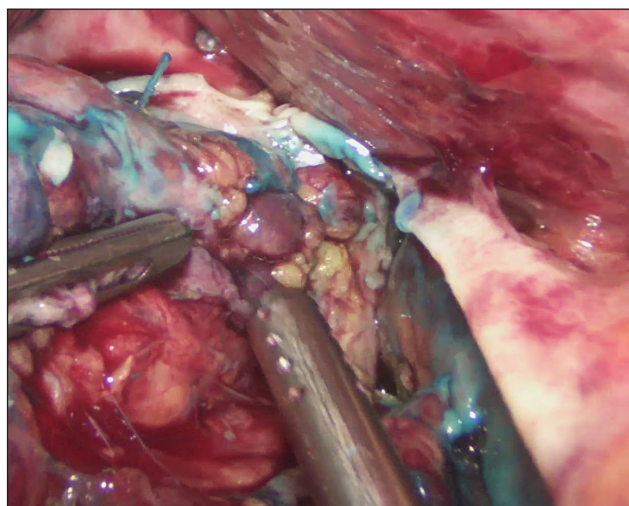


Рис. 3. Культи желудка с наложениями фибрина и выбуханием слизистой оболочки наружу. Интраоперационное фото
Fig. 3. The stomach stump with fibrin overlays and bulging of the mucous membrane outwards. Intraoperative photo

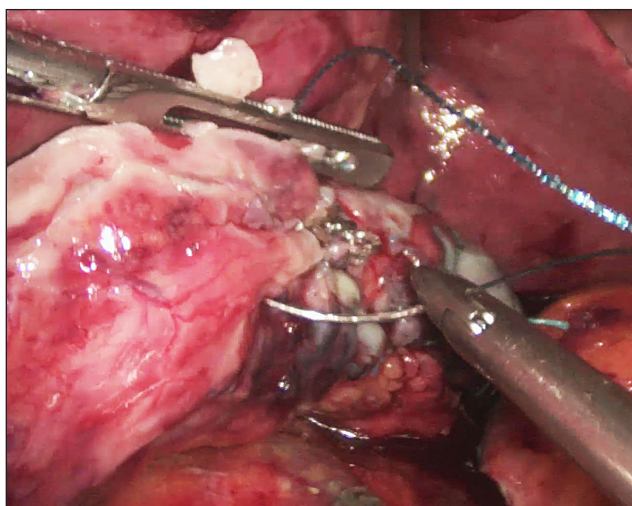


Рис. 4. Ушивание перфоративного отверстия культи желудка. Интраоперационное фото
Fig. 4. The closure of perforation of the stomach stump. Intraoperative photo

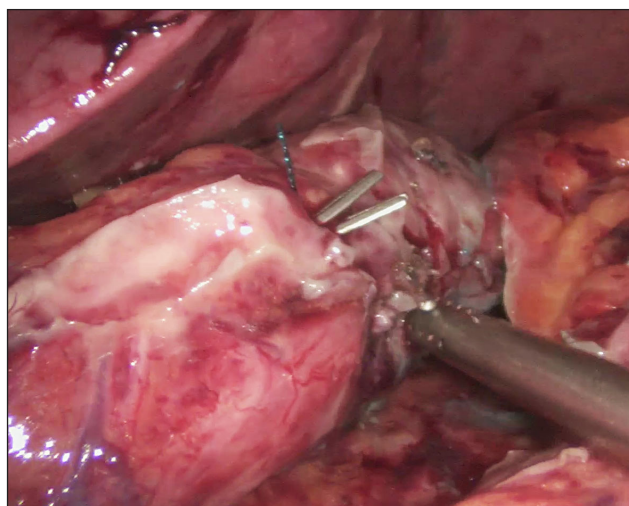


Рис. 5. Гидравлическая проверка герметичности культи желудка. Интраоперационное фото
Fig. 5. Hydraulic test for the impermeability of the stomach stump. Intraoperative photo

стенки культи желудка (с проверкой герметичности), санация и дренирование брюшной полости (рис. 2 – 5).

В течение двух суток терапия в ОРИТ: антибактериальная — Эртрапенем 1 г в сутки, инфузионная — 30 – 60 мл/кг в сутки, антисекреторные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протеаз, антиферментные препараты, антикоагулянты, инсулин. Состояние пациентки стабилизировалось, показатели воспалительной реакции регрессировали. Больная была переведена в хирургическое отделение, начата в ОРИТ терапия была продолжена. При контрольном рентгенологическом исследовании пищевода и желудка 23.10.2017 г. затеков контрастного вещества выявлено не было (рис. 6).

Через 10 дней после повторной операции (28.10.2017 г.) состояние пациентки вновь ухудшилось: появились клинические и лабораторные признаки системной воспалительной реакции. При компьютерной томографии (КТ) было констатировано наличие свободной жидкости и воздуха в верхних отделах брюшной полости (рис. 7).

По жизненным показаниям 28.10.2017 г. была выполнена третья операция — диагностическая лапароскопия, лапаротомия, ушивание дефекта (вероятно, острой язвы) культи желудка, санация и дренирование брюшной полости. Пациентка была переведена на полное парентеральное питание. Произведена смена антибактериальной терапии на Ванкомицин 2 г в сутки, продолжено

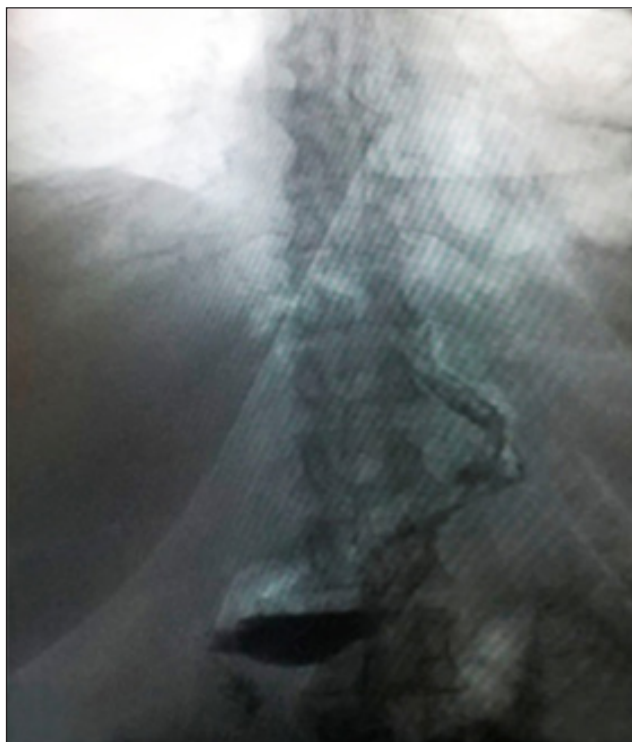


Рис. 6. Герметичная культи желудка. Рентгенологическое исследование с водорастворимым контрастным веществом

Fig. 6. The impermeable stomach stump. X-ray examination with the water-soluble contrast agent

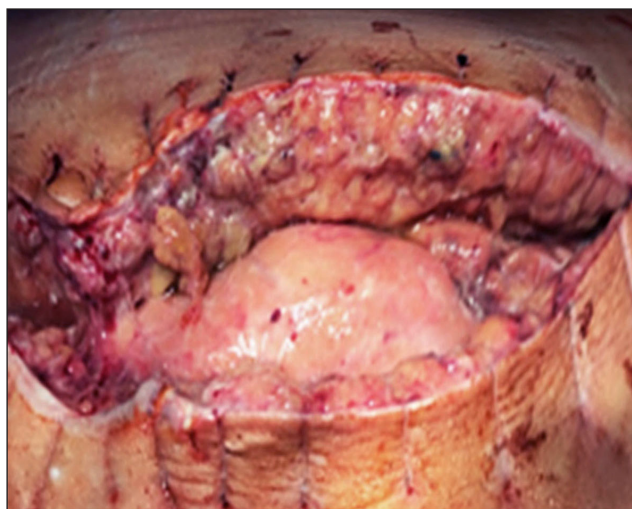


Рис. 8. Гнойный воспалительный процесс операционной раны. Интраоперационное фото

Fig. 8. Purulent inflammatory process of the surgical wound. Intraoperative photo

лечение: инфузионная терапия — 30–60 мл/кг в сутки, антисекреторные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протеаз, антиферментные препараты, антикоагулянты, инсулин, альбумин.

Через 3 суток (01.11.2017 г.) у пациентки развивается гнойный воспалительный процесс операционной раны (рис. 8).

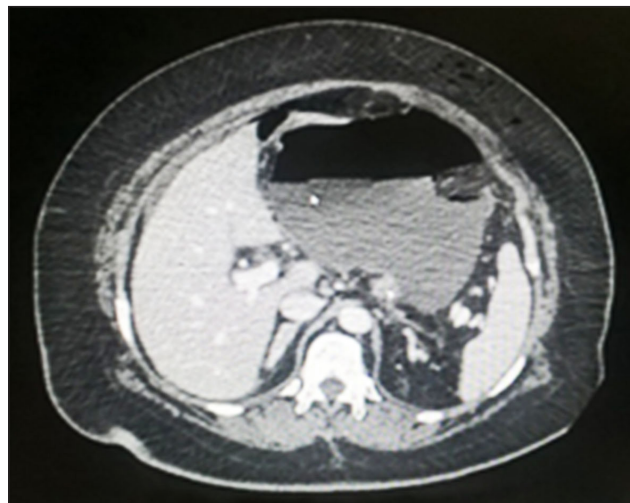


Рис. 7. Скопление жидкости газа в верхнем этаже брюшной полости. КТ-исследование

Fig. 7. Accumulation of the fluid of gas in the upper floor of the abdomen. Computed tomography

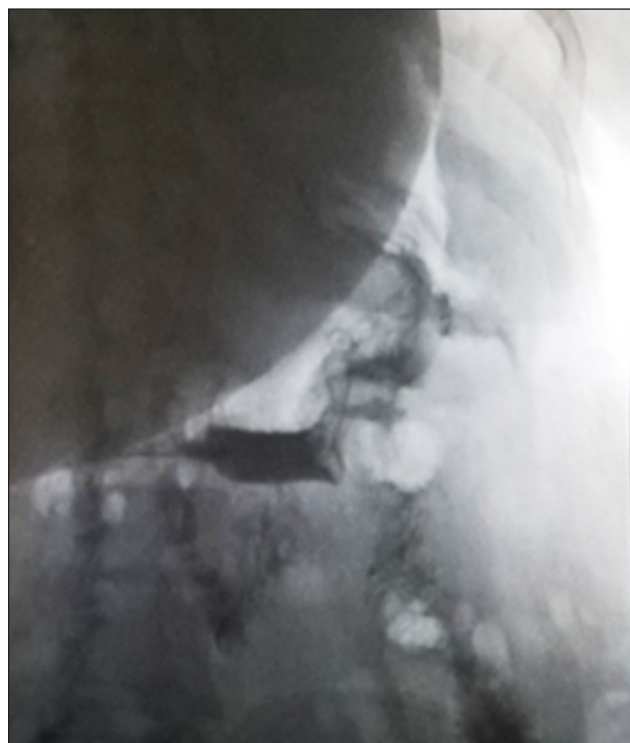


Рис. 9. Истечение контрастного вещества за пределы культи желудка. Рентгенологическое исследование с водорастворимым контрастным веществом

Fig. 9. The expiration of the contrast agent outside the stomach stump. X-ray examination with the water-soluble contrast agent

При рентгенологическом исследовании с контрастным веществом констатирована несостоятельность швов культи желудка (рис. 9).

Продолжение прежней тактики лечения было признано бесперспективным. По неотложным показаниям пациентке выполнена релапаротомия, имплантирована система для проведения NPWT (рис. 10).

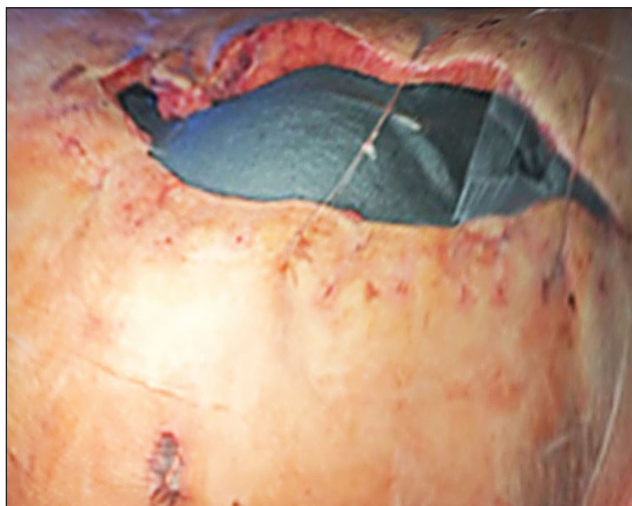


Рис. 10. Имплантированная система для NPWT.
Интраоперационное фото

Fig. 10. Implanted system for NPWT.
Intraoperative photo

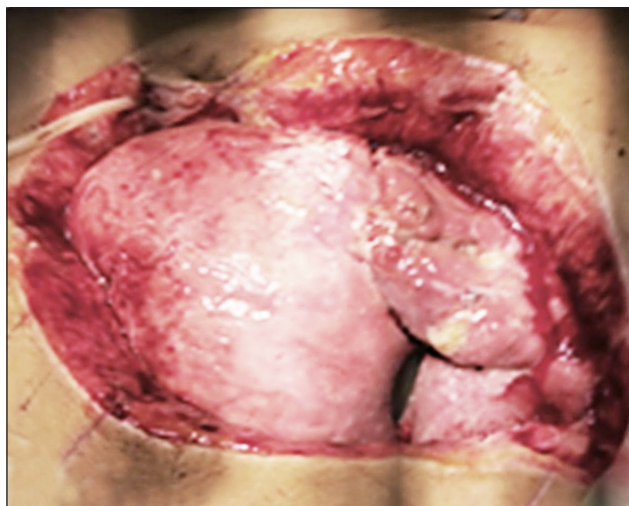


Рис. 11. Купирование экссудативного процесса, развитие грануляций. Интраоперационное фото

Fig. 11. The relief of the exudative process, the development of granulations. Intraoperative photo

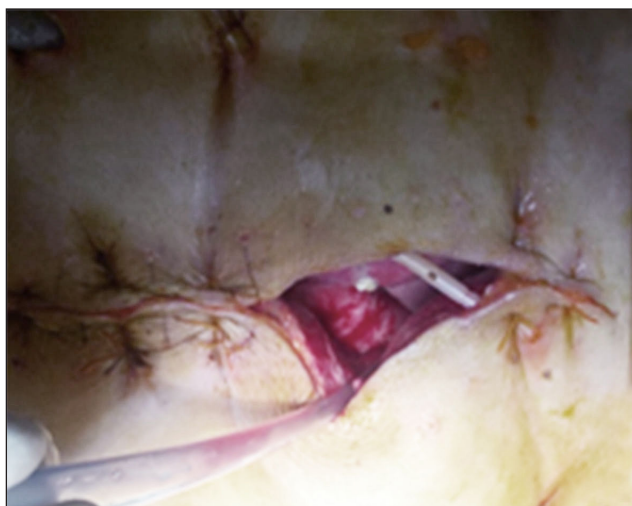


Рис. 12. Полный регресс гнойного воспалительного процесса. Интраоперационное фото

Fig. 12. Complete regression of the purulent inflammatory process. Intraoperative photo



Рис. 13. Вторичные швы раны.
Интраоперационное фото
Fig. 13. The secondary sutures of the wound.
Intraoperative photo

Антибактериальная терапия — Ванкомицин 2 г в сутки — была дополнена препаратом Меропинем 3 г в сутки, остальная терапия была так же продолжена.

Первая плановая смена абдоминальных компонентов системы осуществлена через 6 суток (07.11.2017 г.). Констатируется значительное уменьшение экссудации, сокращение глубины и площади раневой поверхности за счет развития гранулирующей ткани, снижение показателей системной воспалительной реакции (рис. 11).

Далее замена компонентов системы для NPWT проводилась через каждые 4 дня (рис. 12).

Терапия отрицательным давлением завершена 14.11.2017 г., на рану наложены вторичные швы

(рис. 13). Антибактериальная терапия прекращена. Восстановлено энтеральное питание.

Через 14 суток, после наложения вторичных швов на рану, пациентка выписана из стационара.

ОБСУЖДЕНИЕ

В существующей литературе описаны такие положительные эффекты вакуум-терапии, как клеточные (формирование грануляционной ткани), внеклеточные (усиление кровотока, уменьшение отека и снижение протеолитической активности раневой среды) и комплексные (очищение раны, контроль инфекции, возможность анализа полученного экссудата) [6].

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность терапии

отрицательным давлением при развитии тяжелых абдоминальных хирургических осложнений у полиморбидных пациентов со сниженными регенераторными способностями тканей и значительным риском неблагоприятного исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева Е., Токмакова А. Вакуум-терапия в лечении хронических ран // Сахарный диабет. – 2012. – № 3. – С. 45–49. Doi: 0.14341/2072-0351-6085.
2. Зайцева Е., Доронина Л., Молчков Р. и др. Особенности репарации тканей у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы на фоне терапии отрицательным давлением // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2014. – № 173 (5). – С. 64–72.
3. Galkowska H., Wojewodzka U., Olszewski W. Chemo-kines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in margin of chronic diabetic foot ulcers // Wound repair and Regen. – 2006. – № 14 (5). – P. 558–565. Doi:10.1111/j.1743-6109.2006.00155.x
4. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot // Lancet. – 2005. – № 366 (9498). – P. 1736–1743. Doi:10.1016/S0140-6736(05)67700-8.
5. Morykwas M., Simpson J., Pungner K. et al. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – № 117 (7). – P. 121–126. Doi: 10.1097/01.prs.0000225450.12593.12.
6. Bassetto F., Lancerotto L., Salmaso R. et al. Histological evolution of chronic wounds under negative pressure

therapy // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. – 2012. – № 65 (1). – P. 91–99. Doi: 10.1016/j.bjps.2011.08.016.

REFERENCES

1. Zaytseva E., Tokmakova A. Vakuum-terapiya v lechenii khronicheskikh ran. [Vacuum therapy for chronic wounds] Sakharный diabet. 2012;(3):45–49. doi:0.14341/2072-0351-6085
2. Zaytseva E., Doronina L., Molchikov R. i dr. Osobennosti reparatsii tkaney u patsientov s neyropaticheskoy i neyroishemicheskoy formami sindroma diabeticheskoy stopy na fone terapii otritsatel'nym davleniem. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 2014.173(5):64–72.
3. Galkowska H., Wojewodzka U., Olszewski W. Chemo-kines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in margin of chronic diabetic foot ulcers. Wound repair and Regen. 2006.14(5):558–65. doi:10.1111/j.1743-6109.2006.00155.x
4. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. Lancet. 2005. 366(9498):1736–1743. doi:10.1016/S0140-6736(05)67700-8
5. Morykwas M., Simpson J., Pungner K., et al. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation. Plast. Reconstr. Surg. – 2006. 117(7):121–126. doi:10.1097/01.prs.0000225450.12593.12
6. Bassetto F., Lancerotto L., Salmaso R., et al. Histological evolution of chronic wounds under negative pressure therapy. J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2012.65(1): 91–9. doi:10.1016/j.bjps.2011.08.016.

Дата поступления статьи 05.03.2018 г.

Дата публикации статьи 25.06.2018 г.



В помощь практическому врачу / Practical guidelines

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.13/.14-089.86.019.941

Р. А. Гапешин^{1*}, А. А. Яковлев^{1,2}, А. Г. Смочилин^{1,3}, А. В. Гавриченко¹, М. С. Пушкарёв³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

СПИНАЛЬНАЯ ДУРАЛЬНАЯ АРТЕРИОВЕНОЗНАЯ ФИСТУЛА: клинический случай и обзор литературы

Резюме

Спинальные дуральные артериовенозные фистулы (СДАВФ) являются редкой патологией, сопровождающейся неспецифичными симптомами, такими как боли в спине, парестезии, неустойчивость при ходьбе, слабость и онемение конечностей, что приводит к сложности постановки диагноза, как на ранней, так и на развернутой стадии заболевания. На развернутой стадии заболевания развиваются пара- или тетрапарез, нарушения глубокой чувствительности в конечностях и нарушения функций тазовых органов. Специфических лабораторных тестов для постановки диагноза не существует. В связи с этим диагностика СДАВФ весьма затруднительна. Главным методом скрининговой диагностики является магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая определить или заподозрить наличие фистулы, «золотым стандартом» диагностики является спинальная ангиография. Методом выбора лечения является хирургическая операция по разобщению фистулы или эндоваскулярная ее облитерация. В статье описывается клиническое наблюдение СДАВФ на уровне грудного отдела позвоночника. На основании жалоб, клинической картины и данных МРТ у пациента было заподозрено сосудистое образование, в связи с чем ему была выполнена спинальная ангиография, где и была обнаружена фистула. После оперативного вмешательства пациенту был проведен курс реабилитационного лечения, улучшивший его состояние. Тем самым своевременная диагностика, оперативное вмешательство и последующая ранняя реабилитация являются неотъемлемыми условиями успешного лечения больных с СДАВФ.

Ключевые слова: спинальная дуральная артериовенозная фистула, спинальная ангиография, миелопатия, магнитно-резонансная томография, микрохирургия, эндоваскулярная эмболизация, реабилитация

Гапешин Р. А., Яковлев А. А., Смочилин А. Г., Гавриченко А. В., Пушкарёв М. С. Спинальная дуральная артериовенозная фистула: клинический случай и обзор литературы. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(2):75–82. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-75-82.

* Автор для связи: Роман Андреевич Гапешин, ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: gapeshin.ra@gmail.ru.

© Composite authors, 2018
УДК 616.13/.14-089.86.019.941

R. A. Gapeshin^{1*}, A. A. Yakovlev^{1,2}, A. G. Smochilin^{1,3}, A. V. Gavrichenko¹, M. S. Pushkaryov³

¹ Pavlov University, Russia, Saint-Petersburg

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov», Russia, Saint-Petersburg

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», Russia, Saint-Petersburg

SPINAL DURAL ARTERIOVENOUS FISTULA: clinical case and literature review

Summary

Spinal dural arteriovenous fistula (SDAVF) is a rare disease, however, with nonspecific initial symptoms, like back pain, paresthesias, gait imbalance, weakness and numbness in extremities. Para- or tetraparesis, disturbance of deep sensation and pelvic organs functions may develop during the course of disease. There isn't any specific laboratory tests. So, the diagnostics of dural fistulas is complex. The main screening method is magnetic resonance tomography (MRI), which may suspect or reveal dural fistula. Spinal angiography is a «golden standard» in diagnostics. Options of treatment include microsurgical separation or endovascular embolisation of fistula. The article presents a clinical case of SDAVF in thoracic region of spine. Related to complains, neurological exam and MRI data, the vascular mass was suspected and spinal angiography was per-

formed to confirm the presence of SDAVF. After surgical treatment the patient was observed to rehabilitation course, which had improved his status. In sum, appropriate diagnostics, surgical intervention and rehabilitation are the main factors related to successful treatment of patients with SDAVF.

Keywords: spinal dural arteriovenous fistula, spinal angiography, myelopathy, magnetic resonance tomography, microsurgery, endovascular embolisation, rehabilitation

Gapeshin R. A., Yakovlev A. A., Smochilin A. G., Gavrichenko A. V., Pushkaryov M. S. Spinal dural arteriovenous fistula: clinical case and literature review. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(2):75–82. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-75-82.

* **Corresponding author:** Roman A. Gapeshin, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: gapeshin.ra@gmail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Спинальные дуральные артериовенозные фистулы (СДАВФ) являются достаточно редкой патологией, встречаясь в 5–10 случаях на 1 млн населения в год в общей популяции [1]. Однако среди всех артериовенозных мальформаций СДАВФ составляют около 70 % и обычно локализуются в зоне твердой мозговой оболочки (ТМО), окружающей корешок спинно-мозгового нерва под ножкой позвонка в межпозвоночном отверстии между радикулярной артерией и медулярной веной [2]. Пациенты с выявленной СДАВФ находятся в зоне риска развития нижнего парапареза или тетрапареза в зависимости от уровня возникновения миелопатии [3]. Наиболее часто фистулы локализуются в грудном отделе, более 80 % – в зоне Th6-L2, реже – в шейном и пояснично-крестцовом отделах [4–6].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент В. в 2014 г. в возрасте 63 лет отметил постепенно развитие нарушений чувствительности в нижних конечностях. Примерно через 2 года появилась шаткость походки. С течением времени добавилась слабость и гипотрофия мышц нижних конечностей, периодические судороги в икроножных мышцах и нарушения мочеиспускания по центральному типу. Пациент периодически проходил курсы медикаментозной терапии – без выраженного эффекта.

Пациент в 2017 г. в возрасте 66 лет поступил в отделение неврологии № 2 клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ с жалобами на боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, иррадиирующие по задней и передней поверхности бедра, а также в колени, шаткость походки, трудность при вставании, слабость в нижних конечностях, снижение чувствительности с уровня половины голени до стоп, периодические судороги в икроножных мышцах, нарушение функций мочеиспускания по типу его затруднения и иногда недержания. Из анамнеза известно, что пациент в течение 15 лет страдает сахарным диабетом 2-го типа, компенсированным на сахароснижающей терапии.

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, интеллектуально-мнестических нарушений не выявлено, черепные нервы – без особенностей, тонус мышц верхних конечностей – не изменен, нижних – повышен по спастическому типу (2 балла по шкале Эшворта), сила

мышц верхних конечностей полная, нижних: в правой ноге снижена до 4 баллов, в левой – до 3 баллов, гипотрофия мышц нижних конечностей с контрактурой правого коленного сустава и формирующимися контрактурами голеностопных суставов, рефлексы с верхних конечностей живые D=S, с нижних – повышены D=S, определяется «+»-рефлекс Бабинского справа, полиневритический синдром по типу гипестезии на уровне запястья и середины голени, нарушение мышечно-суставного чувства в нижних конечностях, вибрационная чувствительность снижена до 3 единиц на нижних конечностях D=S, пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет с интенцией D=S, в позе Ромберга неустойчив без четкой латерализации сторон, легкое нарушение функции тазовых органов по центральному типу.

Результат магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника от 03.2017 г.: признаков миелопатии и радикулопатий не выявлено. Данные электромиографии от 28.03.2017 г.: выраженное аксональное поражение чувствительных нервов рук и, в большей степени, ног, данных за диффузный денервационный процесс не получено.

Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, натрий, калий, глюкоза, билирубин, общий белок, общий холестерин, креатинин) – показатели в пределах референсных значений. Общий анализ мочи – без особенностей. Эпидемиологические анализы (гепатит В, С, форма 50, RW) – отрицательно. В клиническом анализе крови скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 35 мм/ч, в остальном – без особенностей. С-реактивный белок – в пределах нормы. В связи с клинической картиной (нижний спастический парапарез с нарушением функций тазовых органов, полиневритический синдром), наличием воспалительных маркеров в крови (СОЭ – 35 мм/ч) было проведено лабораторное дообследование для оценки наличия воспалительных изменений в ликворе и исключения воспалительных полинейропатий и демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), а также исключения онкогематологической патологии, и инструментальное – для оценки изменений вещества спинного мозга на уровне грудного отдела и вещества головного мозга. Ана-



Рис. 1. Картина миелопатии на уровне грудного отдела спинного мозга на МР-изображениях в режиме STIR
Fig. 1. STIR images of thoracic myelopathy

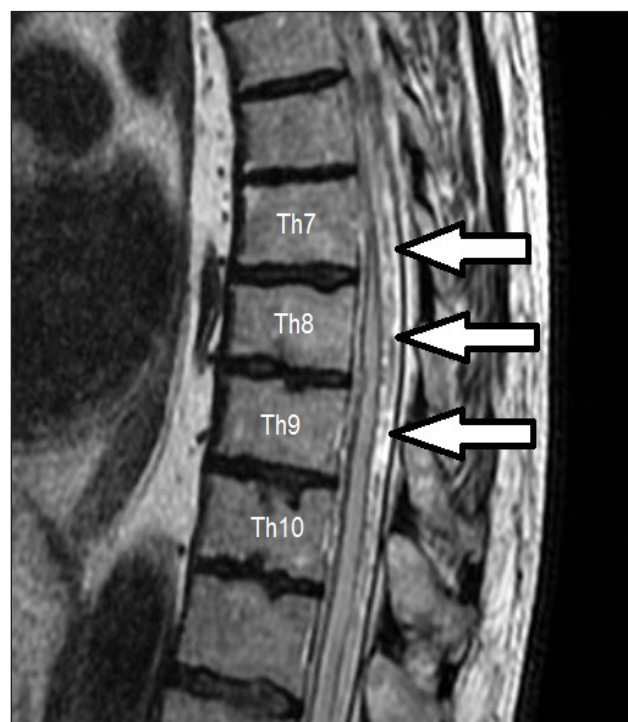


Рис. 2. Феномен «flow void» на T2-взвешенных МР-изображениях
Fig. 2. T2-weighted images of «flow void» phenomenon

лиз спинно-мозговой жидкости (СМЖ): ликвор бесцветный, прозрачный, белок — 982 мг/л при цитозе 4/3; поликлональный тип синтеза IgG в ликворе и сыворотке крови, антитела к аквапорину-4 не обнаружены, парапротеина в сыворотке крови и моче не обнаружено. Легкие цепи каппа-типа — 1500 мг/дл (норма — от 629 до 1350), лямбда-типа — 778 мг/дл (норма — от 313 до 723) в крови, легкие цепи каппа-типа — 3,57 мг/дл (норма — от 0 до 1,85), лямбда-типа — менее 5,0 (норма) в моче; простат-специфический антиген общий и свободный — по 0,01 нг/мл.

По данным МРТ (томограф 1,5 Тл) грудного отдела позвоночника с контрастным усилением (к/у) от 28.04.2017 г.: в структуре спинного мозга от уровня Th7 до L1 выявляется протяженная интрамедуллярная зона патологического МР-сигнала с нечеткими контурами, субтотально поражающая вещество спинного мозга с признаками слабоинтенсивного фрагментарного накопления контрастного препарата (рис. 1; 2).

По данным МРТ головного мозга с к/у от 05.05.2017 г.: множественные очаги глиоза в веществе головного мозга размерами от 1 до 8 мм, единичная ликворная киста в левой лобной доле, патологического накопления контрастного вещества не определяется.

В связи с присутствием признаков миелопатии по данным МРТ, наличием воспалительных изменений по данным клинического анализа крови (СОЭ — 35 мм/ч), белково-клеточной диссоциа-

ции по данным анализа СМЖ (белок — 982 мг/дл), отсутствием данных за аутоиммунное поражение ЦНС (поликлональный тип синтеза IgG, отсутствие антител к аквапорину-4) было принято решение о проведении МРТ позвоночника с к/у на томографе с напряженностью поля 3 Тл для уточнения характера поражения спинного мозга. Результат: спинной мозг равномерно умеренно истончен, начиная с Th1, где в его латеральных отделах появляются симметричные участки слабо повышенного по T2 ВИ-сигнала. Начиная от уровня Th7 вплоть до конуса, повышение МР-сигнала наблюдается уже от всего поперечника спинного мозга, исключая периферические отделы. В спинальном субарахноидальном пространстве на уровне поражения спинного мозга определяются множественные расширенные и извитые сосуды.

Для уточнения характера поражения больной был госпитализирован в нейрохирургический стационар, где ему была проведена селективная спинальная ангиография. Результат: выявлена спинальная дуральная артериовенозная фистула на уровне позвонка Th10 с дренированием в спинальные перимедуллярные вены, как на передней, так и на задней поверхности спинного мозга, с дренированием более 5 позвонков от зоны фистулы.

На основании данных МРТ позвоночника и спинальной ангиографии было принято решение о проведении оперативного вмешательства. До операции по шкале Aminoff — Logue пациенту было выставлено 6 баллов (ходьба — 4, мочеиспуска-

Таблица 1

Шкала Aminoff – Logue, баллы [7]

Степень	Описание
<i>Ходьба</i>	
0	Нарушения отсутствуют
1	Слабость в ногах, нарушение походки, но без ограничений в повседневной активности
2	Активность ограничена, но посторонняя помощь не требуется
3	Требуется одна трость для ходьбы
4	Требуются две трости или ходунки для ходьбы
5	Прикован к инвалидному креслу
<i>Мочеиспускание</i>	
0	Нарушения отсутствуют
1	Затруднения, частые позывы, учащенное, но контролируемое мочеиспускание
2	Периодическое недержание или задержка мочи
3	Истинное недержание или постоянная задержка мочи
<i>Дефекация</i>	
0	Нарушения отсутствуют
1	Умеренные запоры, отвечающие на послабляющую терапию
2	Периодическое недержание кала или тяжелые стойкие запоры
3	Постоянное недержание кала

ние — 1, дефекация — 1) (табл. 1). Было выполнено микрохирургическое разобщение дуральной артериовенозной фистулы на уровне позвонка Th10.

Через 2 месяца пациент В. поступил в отделение неврологии № 2 клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ для проведения курса консервативной терапии.

Неврологический статус: сознание ясное, интеллектуально-мнестических нарушений не выявлено, черепные нервы — без особенностей, тонус мышц верхних конечностей — не изменен, нижних — повышен по спастическому типу (1 балл по шкале Ашворта), сила мышц верхних конечностей полная, нижних: в правой ноге снижена до 4 баллов, в левой — до 3 баллов, гипотрофия мышц нижних конечностей с контрактурой правого коленного сустава и формирующимися контрактурами голеностопных суставов, рефлексы с верхних и нижних конечностей живые D = S, патологических стопных и кистевых знаков не выявлено, полинев-

ритический синдром по типу гипестезии с уровня запястья и середины голеней, нарушение мышечно-суставного чувства в нижних конечностях, снижение вибрационной чувствительности на нижних конечностях до 5 единиц, пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет с интенцией D = S, в позе Ромберга неустойчив без четкой латерализации сторон, легкое нарушение функции тазовых органов по центральному типу. После оперативного вмешательства отмечается регресс патологического рефлекса Бабинского справа, а также снижение рефлексов с нижних конечностей с повышенных до живых D = S. По шкале Aminoff – Logue пациенту было выставлено 5 баллов (ходьба — 3, мочеиспускание — 1, дефекация — 1) (табл. 2).

В клиническом анализе крови: СОЭ — 40 мм/ч, в остальном — без особенностей, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, натрий, калий, глюкоза, билирубин, общий белок, общий холестерин, креатинин), общий анализ мочи — без особенностей.

На отделении пациенту проводилась комплексная консервативная терапия, включавшая нейрометаболическую, сосудистую, витаминотерапию, а также курс лечебной физкультуры и физиотерапии. Занятия лечебной физкультурой проводились с инструктором по индивидуальной программе в течение 30 мин ежедневно на протяжении 10 сеансов. Каждый сеанс включал в себя занятия по методу проприоцептивной нейромышечной фасилитации с использованием шведской стенки и стола Бобат — Войта. Пациент получал курс механотерапии на тренажере активно-пассивной гимнастики с биологической обратной связью № 10. Каждое занятие продолжалось 15 мин с применением программы, настроенной на минимальное сопротивление движениям больного. Также пациенту был проведен курс амплипульс-терапии № 10 на область поясничного отдела позвоночника. На фоне проводимого лечения пациент отметил улучшение общего состояния, степень выраженности болевого и мышечно-тонического синдромов в поясничном отделе позвоночника снизилась, увеличилась двигательная активность больного.

Таблица 2

Динамика изменения состояния пациента по шкале Aminoff – Logue, баллы

Функция	До операции	После операции
Ходьба	4	3
Мочеиспускание	1	1
Дефекация	1	1
Общий балл	6	5

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Анатомически СДАВФ представляет собой патологический шунт между ветвью оболочечной артерии и радикулярной веной, ведущей к повышению давления в венозной системе и развитию венозного застоя [8]. Мужчины болеют в 6 раз чаще, чем женщины, заболевание манифестирует

преимущественно в возрасте старше 50 лет [9]. Только 1–4 % фистул обнаруживается у пациентов младше 30 лет [1, 10]. В описанном выше клиническом примере у больного первые признаки заболевания возникли в 63 года.

Этиология и точный механизм возникновения СДАВФ неизвестны. Предполагается, что фистула появляется как следствие развития венозной гипертензии, вследствие нарушения оттока крови из внутриоболочечных во внеоболочечные вены за счет тромбоза или фиброза сосудов [11].

Начальные симптомы обычно неспецифичны: боль в спине, парестезии, слабость, расстройства походки, диффузные или очаговые нарушения чувствительности. По данным K. Jellema и соавт. [4], наиболее частыми начальными проявлениями фистулы являются нарушения ходьбы (34 %), онемение нижних конечностей (24 %) и боль внизу спины (14 %). Боли, как правило, жгучего или сжимающего характера и не локализируются по ходу нервного корешка [12]. На развернутой стадии заболевания у пациента развивается асимметричная или симметричная слабость в конечностях с формированием парапареза, расстройства глубокой и поверхностной чувствительности, нарушения функций тазовых органов [13]. Чаще заболевание прогрессирует постепенно, однако может быть и острое появление симптоматики. Острое начало может провоцироваться физическими упражнениями, долгим положением стоя, изменением положения тела в пространстве, реже — приемом пищи и пением [12]. Также описаны случаи быстрого ухудшения состояния у пациентов с СДАВФ после проведения люмбальной пункции, вызывающей резкое снижение давления СМЖ [14]. У пациента В. болезнь манифестировала с постепенного снижения чувствительности в ногах, через 2 года возникли трудности при ходьбе, слабость в мышцах и нарушения функций тазовых органов, которые с течением времени прогрессировали.

Лабораторные исследования при СДАВФ обычно не выявляют специфических отклонений от нормы. Так, результаты анализа СМЖ часто находятся в пределах референсных значений. Однако воспалительные изменения в виде повышения количества белка с небольшим плеоцитозом могут присутствовать вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера за счет изменения градиентов артериального и венозного давления [14]. В описанном клиническом случае у пациента В. в анализе крови отмечалось повышение СОЭ, а в анализе ликвора — повышение уровня белка.

Средний срок между появлением первых симптомов и установлением диагноза составляет 8–15 месяцев [4, 9]. К моменту диагностирования СДАВФ клиническая картина чаще всего представлена нарушениями мочеиспускания, слабостью и нарушением чувствительности в нижних конеч-

ностях [4]. У пациента В. СДАВФ была диагностирована примерно через 36 месяцев после манифестации нарушений чувствительности.

В зависимости от расположения области миелопатии у СДАВФ существуют клинические особенности. По данным исследования T. Endo и соавт. [15], расстройства мочеиспускания и равновесия у пациентов подвергались большему регрессу после оперативного вмешательства у пациентов с пояснично-крестцовыми СДАВФ, чем у больных с грудными СДАВФ, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в выраженности симптомов в обеих группах. При грудном расположении фистулы у пациента чаще выявляется повышение глубоких рефлексов нижних конечностей, по сравнению с пояснично-крестцовым. При грудных СДАВФ дренирующей является радикулярная вена, проникающая через ТМО в области выхода корешка нерва, где радикуломенингеальная артерия питает АВФ. За счет этого венозная гипертензия передается на перимедуллярную спинальную вену, вызывая венозный застой в области грудного отдела и соответствующее поражение канатиков спинного мозга. В случае поясничных СДАВФ артериальная кровь из фистулы протекает в вену терминальной нити, тем самым приводя к повышению венозного давления и уменьшению дренирования области конуса и эпиконуса [15]. Извитая расширенная терминальная вена на Т2-взвешенных МР-изображениях выглядит как извивающиеся участки снижения МР-сигнала («serpentine flow void») вдоль поясничного канала. Данная особенность отличает пояснично-крестцовые СДАВФ от грудных, где снижен кровоток по извитым дорсальным перимедуллярным венам.

МРТ является ведущим скрининговым методом при подозрении на СДАВФ. Спинальные фистулы на снимках МРТ характеризуются, как правило, триадой признаков:

1) гиперинтенсивный сигнал от участка спинного мозга на Т2-взвешенных изображениях, характеризующий отек мозговой ткани, встречающийся в 90 % случаев (рис. 1);

2) наличие в 80 % случаев на Т2-взвешенных изображениях точечных гипointенсивных участков (феномен «flow void») в субарахноидальном пространстве, отражающих полнокровные вены (рис. 2);

3) постконтрастное усиление сигнала от спинного мозга на Т1-взвешенных изображениях вследствие венозного застоя и нарушения гематоэнцефалического барьера [1, 4, 10].

Данные изменения были обнаружены и на МР-снимках пациента В.

Спинальная ангиография является «золотым стандартом» диагностики СДАВФ. Ангиографическим признаком СДАВФ является раннее наполнение увеличенной радикулярной вены по направлению к центру, а затем наполнение множест-

венных увеличенных извитых дренирующих вен, коронарных вен в восходящем или нисходящем направлении. Такие вены далее дренируются в другие радикулярные вены или во внутричерепное пространство или крестцовую область. Передняя спинальная артерия, при ее визуализации, характеризуется замедленным кровотоком или стазом вследствие отека спинного мозга и венозного застоя. Фистула может кровоснабжаться не только сегментарной артерией соименной стороны, но и контрлатеральной, а также сегментарными артериями выше или ниже расположения СДАВФ [10]. По данным D. S. Suh и соавт. [16], использование трехмерной ротационной ангиографии позволяет лучше визуализировать ангиоархитектонику фистулы для уточнения количества и расположения питающих сосудов для дальнейшей успешной эмболизации или хирургического лечения.

Дифференциальная диагностика СДАВФ обычно проводится с миелопатиями аутоиммунного генеза, сосудистыми мальформациями, опухолями, абсцессами спинного мозга и спинальными инсультами. В. Freund и соавт. [17] описали клинический случай возникновения оптикомиелита после манифестации и удаления СДАВФ. У пациентки была выявлена миелопатия на уровне грудного отдела позвоночника, регрессировавшая после удаления СДАВФ, при отсутствии маркеров аутоиммунных заболеваний в крови и ликворе. Однако через 3 месяца миелопатия рецидивировала примерно на том же уровне, при отсутствии рецидива СДАВФ. Диагноз оптикомиелита был подтвержден появлением антител к аквапориному-4. Авторы предполагают, что СДАВФ нарушила гематоэнцефалический барьер, тем самым открыв доступ к веществу спинного мозга клеток, реактивных по отношению к аквапорину-4-положительным астроцитам.

Для оценки клинической картины обычно применяется шкала Aminoff — Logue [7, 9, 15] (табл. 1). До операции по шкале Aminoff — Logue пациенту было выставлено 6 баллов (ходьба — 4, мочеиспускание — 1, дефекация — 1), а после — 5 баллов (ходьба — 4, мочеиспускание — 1, дефекация — 1), что свидетельствует об объективном улучшении ходьбы у больного.

Существует два способа лечения СДАВФ: хирургический и эндоваскулярный. Хирургическое лечение заключается в разъединении дренирующей вены, в месте ее выхода из фистулы. Эндоваскулярные методы позволяют полностью облитерировать проксимальный отдел дренирующей вены [18, 19]. Иногда применяется эндоваскулярная облитерация фистулы в качестве первичной терапии. Тогда хирургическое вмешательство применяется при наличии противопоказаний к эмболизации или при ее неэффективности. По данным мета-анализа М. Р. Steinmetz и соавт. [20], после лечения у 89 % пациентов отмечается улучшение

или стабилизация состояния. Пациенту В. было выполнено хирургическое вмешательство по разобщению фистулы, после которого его состояние стабилизировалось.

Некоторые пациенты с прогрессирующей миелопатией через несколько месяцев после операции могут ощущать субъективное ухудшение двигательных функций, связанное с восстановлением мышечного тонуса, и появление спастичности. Данные состояния корректируются с помощью медикаментозных и немедикаментозных методов лечения [21].

Положительным прогностическим фактором является как можно более короткое время от появления симптомов до оперативного вмешательства. Так, по данным М. Shinoyama и соавт. [22], у пациентов, имевших клинические проявления на протяжении менее чем 23 месяцев перед операцией, нарушения походки регрессировали в 1,5 раза в течение 6 месяцев. Наличие атрофии спинного мозга в послеоперационном периоде является неблагоприятным прогностическим фактором. У лиц без атрофии ходьба улучшалась в 1,8 раза через 6 месяцев после операции, тогда как при наличии атрофии участка мозга результаты в исследовании М. Shinoyama и соавт. были значительно хуже. Было показано, что больший размер зоны гиперинтенсивного сигнала на Т2-взвешенном МР-изображении достоверно коррелировал с большим неврологическим дефицитом, как до, так и после оперативного вмешательства.

После успешного проведения хирургической или эндоваскулярной операции у 90 % пациентов отмечается улучшение или стабилизация состояния. Двигательные нарушения наиболее благоприятны для восстановления после операции с восстановлением в 50 — 70 % случаев. Болевой синдром также снижается у большей части пациентов [13, 23]. Однако нарушения чувствительности и функций тазовых органов имеют наибольшие сроки восстановления у пациентов с СДАВФ после оперативного лечения, вплоть до отсутствия положительной динамики [15, 22, 23].

После оперативного вмешательства и проведения ранних реабилитационных мероприятий у пациента уменьшилась выраженность спастического тонуса в нижних конечностях с 3 до 2 баллов по шкале Эшворта, вибрационная чувствительность на нижних конечностях увеличилась с 3 до 5 единиц, наблюдался регресс нарушений ходьбы с 4 до 3 баллов по шкале Aminoff — Logue, а также улучшилось состояние в виде снижения степени выраженности болевого и мышечно-тонического синдромов в поясничном отделе позвоночника и увеличения двигательной активности. Наиболее благоприятный прогноз в отношении двигательных функций с учетом регресса пирамидной симптоматики, после удаления фистулы. Однако с

учетом большого временного промежутка между появлением симптомов и операций восстановления функций тазовых органов и нарушений чувствительности в полном объеме представляется маловероятным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спинальная дуральная артериовенозная фистула является достаточно редкой патологией, приводящей к тяжелому неврологическому дефициту при несвоевременной диагностике и отсутствии своевременного лечения. Диагностика на начальных сроках болезни затруднена вследствие неспецифичности первых симптомов. При появлении слабости и нарушений чувствительности на нижних конечностях методом скрининговой диагностики является МРТ, позволяющая определить или заподозрить СДАВФ. «Золотым стандартом» диагностики СДАВФ считается спинальная ангиография. Представленный клинический случай является примером диагностического поиска, последовательного проведения инструментальных исследований, осуществления оперативного вмешательства и последующей ранней реабилитации пациента с положительной динамикой. Тем самым своевременная диагностика, оперативное вмешательство и последующие реабилитационные мероприятия позволяют улучшить состояние пациента, избежать осложнений и ускорить процесс его восстановления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Krings T., Geibprasert S. Spinal dural arteriovenous fistulas // *Am. J. Neuroradiol.* – 2009. – № 30 (4). – P. 639–648.
2. Zhou G., Li M. H., Lu C. et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance angiography for the localization of spinal dural arteriovenous fistulas at 3T // *J. Neuroradiol.* – 2017. – № 44 (1). – P. 17–23.
3. Chibbaro S., Gory B., Marsella M. et al. Surgical management of spinal dural arteriovenous fistulas // *J. Clin. Neurosci.* – 2015. – № 22 (1). – P. 180–183. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2014.07.024> (дата обращения 15.07.2018).
4. Jellema K., Canta L. R., Tijssen C. C. et al. Spinal Dural Arteriovenous Fistulas: Clinical Features in 80 Patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2003. – № 74. – P. 1438–1440.
5. Li J., Li G., Bian L. et al. Concomitant Lumbosacral Perimedullary Arteriovenous Fistula and Spinal Dural Arteriovenous Fistula // *World Neurosurg.* – 2017. – № 105. – P. 1041.e7–1041.e14. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.06.149> (дата обращения 15.07.2018).
6. Rangel-Castilla L., Russin J. J., Zaidi H. A. et al. Contemporary management of spinal AVFs and AVMs: lessons learned from 110 cases // *Neurosurg. Focus.* – 2014. – № 37 (3). – P. E14. URL: <http://thejns.org/doi/10.3171/2014.7.FOCUS14236> (дата обращения 15.07.2018).
7. Aminoff M. J., Logue V. The Prognosis in Patients with Spinal Vascular Malformations // *Brain.* – 1974. – № 97. – P. 211–218.
8. Schuss P., Daher F. H., Greschus S. et al. Surgical Treatment of Spinal Dural Arteriovenous Fistula: Management and Long-Term Outcome in a Single-Center Series // *World Neurosurg.* – 2015. – P. 1002–1005.
9. Ofra Y., Yovchev I., Hiller N. et al. Correlation between time to diagnosis and rehabilitation outcomes in patients with spinal dural arteriovenous fistula // *J. Spinal. Cord. Med.* – 2013. – № 36 (3). – P. 200–206. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2045772312Y.0000000029> (дата обращения 15.07.2018).
10. Schramm J. Advances and technical standards in neurosurgery // *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* – 2015. – № 42. – P. 1–214.
11. Recovery from paraplegia after the treatment of spinal dural arteriovenous fistula: Case report and review of the literature / R. Prieto, J. M. Pascual, R. Gutiérrez, E. Santos // *Acta Neurochir. (Wien).* – 2009. – № 151 (11). – P. 1385–1397.
12. Jeng Y., Chen D. Y. T., Hsu H. L. et al. Spinal dural arteriovenous fistula: Imaging features and its mimics // *Korean J. Radiol.* – 2015. – № 16 (5). – P. 1119–1131.
13. Marcus J., Schwarz J., Singh I. P. et al. Spinal dural arteriovenous fistulas: A review // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2013. – № 15 (7).
14. García-Cabo C., Morís G. Sudden paraplegia after lumbar puncture as a clue in the diagnosis of a patient with spinal dural arteriovenous fistula // *Eur. Spine J.* – 2017. – № 26. – P. 5–7. URL: <http://link.springer.com/10.1007/s00586-017-4946-5> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28150050> (дата обращения 15.07.2018).
15. Endo T., Kajitani T., Inoue T. et al. Clinical Characteristics of Lumbosacral Spinal Dural Arteriovenous Fistula (DAVF) – Comparison with Thoracic DAVF // *World Neurosurg.* – 2018. – 110. – P. e383–e388. URL: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.002> (дата обращения 15.07.2018).
16. Suh D. C., Kim H. S., Baek H.-J. et al. Angioarchitecture of Spinal Dural Arteriovenous Fistula – Evaluation with 3D Rotational Angiography // *Neurointervention.* – 2012. – № 7 (1). – P. 10–16. URL: <https://synapse.koreamed.org/Doix.php?id=10.5469/neuroint.2012.7.1.10> (дата обращения 15.07.2018).
17. Neuromyelitis optica unmasked by a spinal dural arteriovenous fistula / B. Freund, E. Mowry, M. Levy, S. D. Newsome // *J. Neuroimmunol.* – 2016. – № 300. – P. 18–20. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.10.005> (дата обращения 15.07.2018).
18. Endo T., Endo H., Sato K. et al. Surgical and Endovascular Treatment for Spinal Arteriovenous Malformations // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* – 2016. – № 56 (8). – P. 457–464. URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/56/8/56_457/0 (дата обращения 15.07.2018).
19. Saladino A., Atkinson J. L. D., Rabinstein A. A. et al. Surgical treatment of spinal dural arteriovenous fistulae: A consecutive series of 154 patients // *Neurosurgery.* – 2010. – № 67 (5). – P. 1350–1357.
20. Steinmetz M. P., Chow M. M., Krishnaney A. A. et al. Outcome after the treatment of spinal dural arteriovenous fistulae: A contemporary single-institution series and meta-analysis // *Neurosurgery.* – 2004. – № 55 (1). – P. 77–87.
21. Surgical ligation of spinal dural arteriovenous fistula / T. Sorenson, E. Giordan, D. Cannizzaro, G. Lanzino // *Acta Neurochirurgica.* – 2017. – P. 2–5.
22. Shinoyama M., Endo T., Takahashi T. et al. Long-term outcome of cervical and thoracolumbar dural arteriovenous fistulas with emphasis on sensory disturbance and neuropathic pain // *World Neurosurg.* – 2010. – № 73 (4). – P. 401–408. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2010.01.003> (дата обращения 15.07.2018).
23. Cenzato M., Debernardi A., Stefini R. et al. Spinal dural arteriovenous fistulas: outcome and prognostic factors // *Neurosurg. Focus.* – 2012. – № 32 (5). – P. E11.

REFERENCES

1. Krings T, Geibprasert S. Spinal dural arteriovenous fistulas. *Am J Neuroradiol.* 2009;30(4):639–48.

2. Zhou G, Li MH, Lu C, Yin YL, Zhu YQ, Wei XE, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance angiography for the localization of spinal dural arteriovenous fistulas at 3T. *J Neuroradiol*. 2017;44(1):17–23.
3. Chibbaro S, Gory B, Marsella M, Tigan L, Herbrecht A, Orabi M, et al. Surgical management of spinal dural arteriovenous fistulas. *J Clin Neurosci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;22(1):180–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2014.07.024>
4. Jellema K, Canta LR, Tijssen CC et al. Spinal Dural Arteriovenous Fistulas: Clinical Features in 80 Patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74: 1438–1440.
5. Li J, Li G, Bian L, Hong T, Yu J, Zhang H, et al. Concomitant Lumbosacral Perimedullary Arteriovenous Fistula and Spinal Dural Arteriovenous Fistula. *World Neurosurg* [Internet]. Elsevier Inc; 2017;105:1041.e7–1041.e14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.06.149>
6. Rangel-Castilla L, Russin JJ, Zaidi HA, Martinez-del-Campo E, Park MS, Albuquerque FC, et al. Contemporary management of spinal AVFs and AVMs: lessons learned from 110 cases. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2014;37(3):E14. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/2014.7.FOCUS14236>
7. Aminoff MJ, Logue V. The Prognosis in Patients with Spinal Vascular Malformations. *Brain*. 1974; 97: 211–218.
8. Schuss P, Daher FH, Greschus S, Vatter H, Güresir E. Surgical Treatment of Spinal Dural Arteriovenous Fistula: Management and Long-Term Outcome in a Single-Center Series. *World Neurosurg*. 2015;83(6):1002–5.
9. Ofra Y, Yovchev I, Hiller N, Cohen J, Rubin SA, Schwartz I, et al. Correlation between time to diagnosis and rehabilitation outcomes in patients with spinal dural arteriovenous fistula. *J Spinal Cord Med* [Internet]. 2013; 36(3):200–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2045772312Y.00000000029>
10. Schramm J. Advances and technical standards in neurosurgery. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2015;42:1–214.
11. Prieto R, Pascual JM, Gutiérrez R, Santos E. Recovery from paraplegia after the treatment of spinal dural arteriovenous fistula: Case report and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(11):1385–97.
12. Jeng Y, Chen DYT, Hsu HL, Huang YL, Chen CJ, Tseng YC. Spinal dural arteriovenous fistula: Imaging features and its mimics. *Korean J Radiol*. 2015;16(5):1119–31.
13. Marcus J, Schwarz J, Singh IP, Sigounas D, Knopman J, Gobin YP, et al. Spinal dural arteriovenous fistulas: A review. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(7).
14. García-Cabo C, Morís G. Sudden paraplegia after lumbar puncture as a clue in the diagnosis of a patient with spinal dural arteriovenous fistula. *Eur Spine J* [Internet]. 2017;26:5–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00586-017-4946-5> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28150050>
15. Endo T, Kajitani T, Inoue T, Sato K, Niizuma K, Endo H, et al. Clinical Characteristics of Lumbosacral Spinal Dural Arteriovenous Fistula (DAVF)—Comparison with Thoracic DAVF. *World Neurosurg* [Internet]. Elsevier Inc; 2018;110:e383–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.002>
16. Suh DC, Kim HS, Baek H-J, Park JW, Kim KK, Rhim SC. Angioarchitecture of Spinal Dural Arteriovenous Fistula - Evaluation with 3D Rotational Angiography. *Neurointervention* [Internet]. 2012;7(1):10–6. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5469/neuroint.2012.7.1.10>
17. Freund B, Mowry EM, MCR, Levy M, Newsome SD. Neuromyelitis optica unmasked by a spinal dural arteriovenous fistula. *J Neuroimmunol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;300:18–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.10.005>
18. ENDO T, ENDO H, SATO K, MATSUMOTO Y, TOMINAGA T. Surgical and Endovascular Treatment for Spinal Arteriovenous Malformations. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 2016;56(8):457–64. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/56/8/56_ra.2015-0327/_article
19. Saladino A, Atkinson JLD, Rabinstein AA, Piepgras DG, Marsh WR, Krauss WE, et al. Surgical treatment of spinal dural arteriovenous fistulae: A consecutive series of 154 patients. *Neurosurgery*. 2010;67(5):1350–7.
20. Steinmetz MP, Chow MM, Krishnaney AA, Andrews-Hinders D, Benzel EC, Masaryk TJ, et al. Outcome after the treatment of spinal dural arteriovenous fistulae: A contemporary single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery*. 2004;55(1):77–87.
21. Sorenson T, Giordan E, Cannizzaro D, Lanzino G. Surgical ligation of spinal dural arteriovenous fistula. *Acta Neurochirurgica*; 2017;2–5.
22. Shinoyama M, Endo T, Takahashi T, Shimizu H, Takahashi A, Suzuki M, et al. Long-term outcome of cervical and thoracolumbar dural arteriovenous fistulas with emphasis on sensory disturbance and neuropathic pain. *World Neurosurg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;73(4):401–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2010.01.003>
23. Cenzato M, Debernardi A, Stefini R, D'Aliberti G, Piparo M, Talamonti G, et al. Spinal dural arteriovenous fistulas: outcome and prognostic factors. *Neurosurg Focus*. 2012;32(5):E11.

*Дата поступления статьи 05.03.2018 г.
Дата публикации статьи 25.06.2018 г.*

ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал ПСПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь клиническому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект ИИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf. Наилучший формат *.rtf, так как в нем исключается конфликт между различными версиями программы MS Word).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторского листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

• Авторы статьи. При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.).

• Название учреждения. Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• Русскоязычная аннотация должна быть (если работа оригинальная) структурированной: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 200 — 300 слов. В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: [http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19\(rus.\)](http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19(rus.))

• Название статьи.

• Ключевые слова. Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском.

В основу настоящих требований положен House Style Guide МАИК, полностью ознакомиться можно по ссылке: <http://www.maik.ru/ru/translation/hsg/>;

- Abstract. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка;

- Article title. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию;

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review;

- Author names. ФИО необходимо писать в соответствие с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN;

- Affiliation. Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru;

- Key words. Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH);

- Полный текст (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов;

- Благодарности на русском языке (в этом разделе должны быть указаны люди, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется);

- Благодарности на английском языке (Acknowledgements);

- Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, дополнительные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи;

- Список литературы (и перевод).

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические

ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание, НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

- тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

- статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

- диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Примеры оформления:

Дулаев А. А., Цег А. Н., Усубалиев А. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2016;23(1):54–58.

Aleksandr K. Dulaev, Aleksandr N. Tsed, Kutmunaly T. Usubaliev K.N., Konstantin G. Iljushchenko, Nikita E. Mushtin Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I P Pavlova. 2016;23(1):54–58. (In Russ.)

- References (список литературы на английском языке).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников — на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. В начале пишется фамилия автора, затем — инициалы.

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала;

- Таблицы должны быть выполнены в программе MS Word. Их следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четкие обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц желательно переводить на английский;

- Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Кроме того, для каждого рисунка должен быть предоставлен отдельный файл того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.png, *.xls, *.cdr и т. п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны. Подписи к рисункам необходимо переводить на английский;

• Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpg, *.tif, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (*пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович*).

5. Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

6. Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

7. Письмо-сопровождение, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов "название статьи" в неограниченном количестве экземпляров в журнале "Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова", включая электронную версию журнала».

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефон: 338-70-07
факс: 8 (812) 338-70-07
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор — академик РАН, профессор С. Ф. Багненко
Зам. главного редактора — профессор Э. Э. Звартау
Зам. главного редактора — академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц — 29248.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8
Телефон: (812) 338-66-77
Факс: (812) 338-66-77

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» («The Scientific Notes of IPP-SPSMU») is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

PEER REVIEW PROCESS

• Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

• All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

• One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

• Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

• In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

• The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation

(elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors:

1. Manuscript requirements. We accept submissions strictly online, via the form available at our website.

Please upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx and *.rtf formats).

2. Length of the manuscript should not exceed 0,5 of authors sheet (20 000 characters).

3. Text formatting. Lettering in Times New Roman is preferable in all cases (font size 12 pt with 1.0 line spacing and 2 cm margins). Kindly refrain from using underlining in your document (italic and bold formatting is acceptable). You should delete all recurrent gaps and odd line breaks (in automatic mode by means of service Microsoft Word «find and replace»).

4. File structure. The journal editorial board prefers to receive a manuscript as a single complete file with all figures, tables and any additional supplemental materials. Please organize your text according to the following template:

- Writing an abstract;
- Article title. Best article titles bear short, clear and distinctive messages;
- Authors and their affiliated institutions, linked by superscript numbers, should be listed beneath the title on the opening page of the manuscript. Please provide us with: names, affiliations and scientific degrees for all authors; contact information (an e-mail address) for all authors (an e-mail address for corresponding author will be published in open access to facilitate contact with your team);
- Abstract of an original study should start with some brief background information and statement of the study's AIMS, followed by MATERIALS & METHODS and finishing with the RESULTS. The closing sentence should outline the main CONCLUSIONS of the study in the most comprehensible terms. Please note that your abstract should be within 200 – 300 words;
- Choice of keywords. MeSH (Medical Subject Headings) thesaurus is a preferred source for choosing keywords. Please make sure to add 3 to 10 concise and accurate keywords, preferably chosen from the MeSH (Medical Subject Headings) thesaurus.

The body of the text should start with a brief introduction, describing the paper's significance. In the case of an original study, the body of the paper should follow a common structured approach to the description of the studies aim, its materials, methods and results, as well as Discussion and Conclusions sections.

Acknowledgements section may be presented in Russian, English or both languages. It should comprise the following:

Clarification regarding any potential or actual conflicts of interest of the authors. Any affiliations, financial relations, financial or political interests in the manuscript as a whole or in part, including employment and other liabilities that may result in withholding or deliberate corruption of data or adversely influenced interpretation, are considered a conflict of interest and must be explicitly stated as such. Please note that conflicts of interest do not impede a publication, though failure to disclose one does.

A brief list of funding sources for the results reported in the paper, as well as the publication process itself (e.g. a commercial organization, a foundation or government grant, etc.).

An optional note describing the roles or responsibilities of the authors. You may also place here an acknowledgment for any individuals or organizations that assisted in your work.

– List of references should be organized according to the guidelines by U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]) in Vancouver style. For detailed instructions on bibliographic formatting, see «References list guidelines». The following are the principle points you should be aware of while preparing your manuscript for submission:

References should be numbered in the order in which they are cited.

Important! The following materials are NOT QUOTED:

– theses, textbooks, teaching guides. Materials of conferences can be included into the references only if they are available and can be found by search systems;

– statistic digests (indicated in page-by-page footnotes);

– Dissertations without depositing are not indicated at all!

The sources in the references can be printed (published, edited by polygraphic means) and Internet versions (books, having ISBN, or articles from periodicals, having ISSN).

Number of references is limited to 60 for literature reviews, and to 20 for original studies and lectures.

Within the body of the text references should be provided in Arabic numerals enclosed in square brackets.

A complete list of all authors should be presented in every bibliographical entry. Please put an «et al.» notation after the third name if cited paper has more than 4 authors. Do not shorten titles of your citations. Shortened journal titles should correspond to the MedLine catalogue. If the journal is not indexed by MedLine, please provide its full title.

• Enumerate your tables, give those a heading and clearly marked columns that would be easy to read and comprehend. Please make sure that table data is in line with the numbers in the body of the text (but does not simply duplicate them).

• Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Photographs should be rich in contrast, illustrative artwork – clear and of high resolution (dpi). Pictures, screenshots and other not drawn illustrations should

be submitted as separate files via our web form in *.jpg, *.bmp or *.gif formats. The absolute minimum for acceptable resolution is 300 dpi, though higher is preferable. Do keep in mind that image files should be tagged with numbers corresponding to the enumeration within the manuscript. In addition, file description should provide the caption of your image as it would appear in the paper (exp.: Fig. 1. Elliott Proctor Joslin, M.D. (1869 – 1962)).

Graphs should be labeled on the ordinate and abscissa with the parameter or variable being measured, the units of measure, and the scale.

Units should be metric and follow SI convention.

Kindly take care to provide references to all of your supplementary materials (tables, graphs, etc.) within the body of the text.

5. Ethics statement. In accordance with COPE (Committee on Publication Ethics) guidance authors must provide an ethics statement if the study made use of human or vertebrate animal subjects and/or tissue. Approval from the relevant body is required for studies involving: humans (live or tissue), including studies that are observational, survey-based, or include any personal data; animals (live or tissue), including observational studies; non-commercial cell lines.

6. Supporting documents. The journal editorial board requires authors to submit a scanned copy of a cover letter from their institution in *.pdf format. We expect a cover letter to summarize concisely why your paper is a valuable addition to the scientific literature and briefly relate your study to previously published work. Cover letter should be authenticated by seal and be signed by the head of your institution and by all of your co-authors. We require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript.

7. Covering letter, signed by each author: «Hereby I confirm cession of rights for publication of the article Full name of the authors "name of the article" in unrestricted number of copies in the journal "The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University", including Internet version of the journal».

Using the WEB-form to submit a manuscript. Indexing in Russian and international databases requires certain metadata to be provided for your paper.

SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, St. Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg
State Medical University
Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU»

Tel.: 7 (812) 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-70-07
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief – *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS
Deputy Editors – *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor
Deputy Editors – *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*
Корректор *В. А. Черникова*

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.
Подписано в печать 25.06.2018 Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 11. Тираж 1000 экз. № 243/18.
РИЦ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.
© УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2018