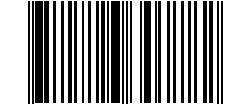


ISSN 2226-3071



9 772226 307782 >

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

№ 2 (24) 2018



THE HOSPITAL

THEORETICAL AND PRACTICAL
JOURNAL OF FEDERAL MEDICAL AND BIOLOGICAL AGENCY

ФГБУЗ «КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 122 ИМ. Л. Г. СОКОЛОВА» ФМБА России

Центр сосудистой и эндоваскулярной хирургии им. Т. Топпера

Европейское общество сосудистых хирургов (ESVS)

Американское общество сосудистых хирургов (SVS)

Европейское общество сердечно-сосудистых хирургов (ESCVS)

**Кафедра сердечно-сосудистой хирургии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ**

ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ

**Национальная ассоциация специалистов по тромбозам
клинической гемостазиологии и гемореологии**

ПРИГЛАШАЮТ ВАС

принять участие во «Втором Санкт-Петербургском практическом курсе

«ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ, ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ И ФЛЕБОЛОГИИ. СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ В МОЕЙ ПРАКТИКЕ»

В работе конференции под председательством главного врача ФГБУЗ КБ № 122 им. Л. Г. Соколова проф. **Я. А. Накатиса** примут участие ведущие российские эксперты в области лечения и реабилитации пациентов с поражением артериально-го русла (артерий нижних конечностей, каротидного бассейна, аорты и ее ветвей), заболеваний венозной системы и лимфедемой.

В конференции в качестве сопредседателей и модераторов выступят:

президент Европейского общества сосудистых хирургов (ESVS)
профессор **Мартин Бьёрк** (Швеция, Уппсала),

Генеральный секретарь ESVS профессор **Себастиан Дебюс** (Германия, Гамбург),
профессор **Джордж Герулакос** (Греция, Афины),

которые поделятся своим уникальным практическим опытом,
представят современные разработки в области открытой
и эндоваскулярной сосудистой хирургии.

Дата проведения конференции

11 сентября 2018 года

(14:00–18:00)

Конференция состоится в ФГБУЗ КБ № 122 им. Л. Г. Соколова
по адресу: Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4, 9-й этаж, конференц-зал.

Для участия в конференции приглашаются руководители медицинских учреждений, страховых компаний, центров здоровья, ангиохирурги, терапевты, кардиологи, неврологи, офтальмологи, специалисты функциональной диагностики.

Участие в конференции **бесплатное**.

Заявки на участие в конференции просим присылать письмом, электронной почтой в адрес оргкомитета: 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4, Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, mrk@med122.com, conference@scaf-spb.ru, stopinsult@mail.ru **или по факсу:** +7 (812) 449-60-15.



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» – научный междисциплинарный рецензируемый журнал Федерального медико-биологического агентства.

УЧРЕДИТЕЛЬ – Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства».

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР – главный врач ФГБУЗ «КБ № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», заслуженный врач России, доктор медицинских наук профессор Я. А. Накатис.

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ – руководитель ФМБА России доктор медицинских наук профессор В. В. Уйба.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ – директор ФГУ «НИИДИ ФМБА России» академик РАН доктор медицинских наук профессор Ю. В. Лобзин.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА – заместитель главного врача ФГБУЗ «КБ № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России» по диагностическим службам доктор медицинских наук профессор С. В. Кузнецов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ: доктор медицинских наук профессор С. С. Алексанин; доктор медицинских наук профессор, академик РАН С. Ф. Баженов; доктор биологических наук профессор, член-корреспондент РАН С. А. Кетлинский; доктор медицинских наук профессор В. Р. Рембовский; доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАН А. С. Симбирцев; доктор медицинских наук профессор Р. М. Тихилов; доктор

THE HOSPITAL – THEORETICAL AND PRACTICAL JOURNAL OF FEDERAL MEDICAL AND BIOLOGICAL AGENCY

FOUNDER – Sokolov' Hospital of FMBA of Russia

EDITOR-IN-CHIEF – Chief Physician of Sokolov' Hospital of FMBA of Russia Honored Doctor of Russia Dr. Med. Sci. Prof. Ya. A. Nakatits.

CHIEF SCIENTIFIC ADVISER – Head of FMBA of Russia Dr. Med. Sci. Prof. V. V. Uyba.

CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD – Director of FGU «NIIDI of FMBA of Russia» Honored Scientist of Russia Academician of RAS Dr. Med. Sci. Prof. Yu. V. Lobzin.

CHAIRMAN OF THE EDITORIAL COUNCIL – Deputy Chief Physician of Sokolov' Hospital of FMBA of Russia Chief of Diagnostic Services Dr. Med. Sci. Prof. S. V. Kuznetsov.

EDITORIAL BOARD – Dr. Med. Sci. Prof. S. S. Aleksanin; Dr. Med. Sci. Prof., Academician of RAS S. F. Bagnenko; Dr. Biol. Sci. Prof., Corresponding Member of RAS S. A. Ketlinskii; Dr. Med. Sci. Prof. V. R. Rembovskii; Dr. Med. Sci. Prof., Corresponding Member of RAS A. S. Simbirtsev; Dr. Med. Sci. Prof. R. M. Tihilov;

медицинских наук профессор, член-корреспондент РАН В. Х. Хавинсон; доктор медицинских наук профессор, академик РАН Г. Г. Хубулава; доктор медицинских наук профессор В. Н. Цыган; доктор медицинских наук профессор, академик РАН Ю. К. Янов.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: доктор медицинских наук В. П. Акимов; доктор медицинских наук профессор В. Ф. Беженарь; доктор медицинских наук Н. П. Ванчакова; доктор медицинских наук профессор А. И. Горелов; доктор медицинских наук профессор С. И. Горелов; доктор медицинских наук профессор В. С. Гуревич; доктор медицинских наук А. В. Дячук; доктор медицинских наук А. П. Ельчанинов; доктор медицинских наук В. А. Кашченко; доктор медицинских наук С. О. Мазуренко; доктор медицинских наук А. В. Малашенко; доктор медицинских наук профессор Р. В. Орлова; доктор медицинских наук А. А. Пайвин; доктор медицинских наук профессор В. П. Петров; доктор медицинских наук В. Г. Пищик; доктор медицинских наук профессор В. А. Ратников; доктор медицинских наук профессор В. К. Рыжков; доктор медицинских наук профессор А. Е. Сасюкин; доктор медицинских наук профессор Н. Ю. Семиголовский; доктор медицинских наук Л. А. Строкова; доктор медицинских наук профессор Ю. С. Титков; доктор медицинских наук профессор В. Л. Филиппов; доктор медицинских наук профессор С. Б. Шустов.

Dr. Med. Sci. Prof., Corresponding Member of RAS V. H. Havinson; Dr. Med. Sci. Prof., Academician of RAS G. G. Hubulava; Dr. Med. Sci. Prof. V. N. Tsygan; Dr. Med. Sci. Prof., Academician of RAS Yu. K. Yanov.

EDITORIAL COUNCIL – Dr. Med. Sci. V. P. Akimov; Dr. Med. Sci. Prof. V. F. Bezhenar; Dr. Med. Sci. N. P. Vanchakova; Dr. Med. Sci. Prof. A. I. Gorelov; Dr. Med. Sci. Prof. S. I. Gorelov; Dr. Med. Sci. Prof. V. S. Gurevich; Dr. Med. Sci. A. V. Dyachuk; Dr. Med. Sci. A. P. Elchaninov; Dr. Med. Sci. V. A. Kashchenko; Dr. Med. Sci. S. O. Mazurenko; Dr. Med. Sci. A. V. Malashenko; Dr. Med. Sci. Prof. R. V. Orlova; Dr. Med. Sci. A. A. Payvin; Dr. Med. Sci. Prof. V. P. Petrov; Dr. Med. Sci. V. G. Pishchik; Dr. Med. Sci. Prof. V. A. Ratnikov; Dr. Med. Sci. Prof. V. K. Ryzhkov; Dr. Med. Sci. Prof. A. E. Sasyukin; Dr. Med. Sci. Prof. N. Yu. Semigolovskii; Dr. Med. Sci. L. A. Strokova; Dr. Med. Sci. Prof. Yu. S. Titkov; Dr. Med. Sci. Prof. V. L. Filippov; Dr. Med. Sci. Prof. S. B. Shustov.

Журнал «Клиническая больница» – периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-46491 от 9 сентября 2011 г. Издаётся ежеквартально. Тираж 200 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства».

Адрес редакции: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4., тел./факс (812) 559-9724, e-mail: panacea@med122.com.

Изготовлено в ООО «БМН», 190031, г. Санкт-Петербург, Столярный пер., д. 4, оф. 1, тел./факс (812) 570-6732. Отдано в печать XX.XX.2018. Номер заказа № ____ от XX.XX.2018 года.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мазуренко С. О.

ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ СИСТЕМНЫХ
ВАСКУЛИТОВ В ОБЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ 6

CLINICAL STUDIES

Mazurenko S. O.

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF
SYSTEMIC VASCULITIS IN GENERAL CLINICAL
PRACTICE 6

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯДунаевская Н. Н., Мазуренко С. О., Цой Н. В.,
Стригина В. Г.

ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ У ПАЦИЕНТОВ,
ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ
ОСТЕОПОРОЗА 12

MODERN METHODS OF DIAGNOSIS
AND TREATMENTSDunaevskaya N. N., Mazurenko S. O., Tsoi N. V.,
Strigina V. G.

OSTEONECROSIS OF THE JAW IN PATIENTS
RECEIVING TREATMENT FOR OSTEOPOROSIS ... 12

Строкова Л. А., Декан В. С.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕЙОМИОМЫ
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ 16

Stroková L. A., Dekan V. S.

ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF LEIOMYOMAS OF
URINARY BLADDER 16

Орлова Р. В., Тюкавина Н. В., Щербак С. Г.,
Руденко Д. С.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ
КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ
СИСТЕМНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ
ТЕРАПИИ 20

Orlova R. V., Tyukavina N. V., Shcherbak S. G.,
Rudenko D. S.

MODERN APPROACH TO PREVENTION OF SYSTEMIC
CANCER THERAPY-INDUCED CARDIOVASCULAR
TOXICITY 20

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Зоренко А. В., Мазуренко С. О., Грузманов А. К.,
Гудкова Н. А., Ильина О. М., Максимов А. Д.,
Миронова Н. М.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО
ИНСУЛЬТА – НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ 27

SCIENTIFIC REVIEWS AND LECTURES

Zorenko A. V., Mazurenko S. O., Gruzmanov A. K.,
Gudkova N. A., Ilyina O. M., Maximov A. D.,
Mironova N. M.

RISK FACTORS FOR ISCHEMIC STROKE –
UNRESOLVED PROBLEMS 27

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

**Семиголовский Н. Ю., Азанов Б. А., Иванова Е. В.,
Ошурков А. В., Титков Ю. С., Леднева Н. Г.,
Семиголовский С. Н., Сухобская Л. Б.,
Вишнякова Т. С., Енькина Т. Н., Тимофеева Е. А.,
Минаева А. М.**

**НАБЛЮДЕНИЕ УСПЕШНОГО ТРОМБОЛИЗИСА
ПРИ ТРОМБОЗЕ ОБОИХ ПРЕДСЕРДИЙ
У БОЛЬНОГО С ОТКРЫТЫМ ОВАЛЬНЫМ ОКНОМ
И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ 30**

CASE REPORTS

**Semigolovskii N. Yu., Azanov B. A., Ivanova E. V.,
Oshurkov A. V., Titkov Yu. S., Ledneva N. G.,
Semigolovskii S. N., Suhobskaya L. B.,
Vishnyakova T. S., Enkina T. N., Timofeeva E. A.,
Minaeva A. M.**

**CASE REPORT OF SUCCESSFUL THROMBOLYSIS
IN BOTH ATRIA THROMBOSIS IN A PATIENT WITH AN
OPEN OVAL WINDOW AND HYPER-
HOMOCYSTEINEMIA 30**

УДК 616.13/14-002

ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ В ОБЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

^{1,2} С. О. Мазуренко¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»²ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России»^{1,2} S. O. Mazurenko

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF SYSTEMIC VASCULITIS IN GENERAL CLINICAL PRACTICE

¹Saint Petersburg State University²Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency

РЕФЕРАТ. Современный врач любой специальности периодически сталкивается с заболеваниями, распознавание которых оказывается очень сложным, а любая задержка в диагностике может привести к серьезным осложнениям и даже гибели пациента. К таким болезням относятся системные васкулиты. Это разнообразная группа заболеваний, общим морфологическим признаком которых является воспалительное или воспалительно-некротическое поражение сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от активности процесса, типа пораженных сосудов, а также их локализации. В статье рассматриваются основные трудности в диагностике системных васкулитов, с которыми может столкнуться в своей практике клиницист, а также предлагаются основные пути для их преодоления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: системные васкулиты, легочно-почечный синдром, легочное кровотечение.

Системные васкулиты – это гетерогенная группа заболеваний, общим морфологическим признаком которых является воспалительное или воспалительно-некротическое поражение сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от активности процесса, типа пораженных сосудов, а также их локализации [5]. Многообразию и неспецифичности симптомов создает большие трудности в ранней диагностике васкулитов, и соответственно, целенаправленная терапия, которая нередко определяет прогноз, начинается слишком поздно. В предлагаемой читателю статье рассматриваются основные трудности в диагностике системных васкулитов, с которыми может столкнуться в своей практике клиницист, а также предлагаются основные пути для их преодоления.

Для освещения актуальности проблемы предлагаем клинический случай пациента 18 лет, доставленного в терапевтическое отделение бригадой скорой помощи. За две недели до госпитализации у пациента появились боли в горле, недомогание,

SUMMARY. A modern doctor of any specialty periodically encounters diseases, the recognition of which is very difficult, and any delay in diagnosis can lead to serious complications and even the death of the patient. Such diseases include systemic vasculitis. This is a diverse group of diseases whose common morphological sign is inflammatory or inflammatory necrotic lesion of the vascular wall, and clinical manifestations depend on the activity of the process, the type of the affected vessels, and also their localization. The article discusses the main difficulties in the diagnosis of systemic vasculitis, which the clinician may encounter in his practice, and suggests the main ways to overcome them.

KEY WORDS: systemic vasculitis, pulmonary renal syndrome, pulmonary haemorrhage.

небольшое повышение температуры до 37,5 °С, по поводу которых он принимал парацетамол. За 5 дней до поступления в терапевтическое отделение пациента стали беспокоить боли в поясничной области, боли в крупных суставах, повышение температуры тела до 38,0 °С, а также впервые пациент обратил внимание на изменение цвета мочи, напоминающего «мясные помои». Поводом для обращения за медицинской помощью послужила острая задержка мочи, которую он обнаружил утром в день госпитализации. До описанных событий пациент не указывал на серьезные заболевания. Простудными заболеваниями болел редко. Из вредностей – курение со стажем 2 года.

При первичном осмотре состояние пациента расценено как средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы нормальной окраски и влажности, без отеков и высыпаний. Видимые слизистые зева чистые, гиперемированные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст., пульс – 80 уд/мин,

ритмичный. Частота дыхательных движений – 16–18 в мин. Со стороны других органов отклонений от нормы не обнаружено. Осмотрен отоларингологом, который констатировал хронический тонзиллит, хронический вазомоторный ринит. Был установлен предварительный диагноз: «Острый тубулоинтерстициальный нефрит, осложненный острой почечной недостаточностью». Дифференциальный диагноз проводился с острым постстрептококковым гломерулонефритом, быстро прогрессирующим гломерулонефритом и системным васкулитом с поражением почек.

В день поступления в клиническом анализе крови было выявлено снижение гемоглобина до 108 г/л и повышение СОЭ до 35 мм/ч. Лейкоцитарная формула и характеристики эритроцитов были в пределах нормы. В биохимическом анализе крови выявлено повышение креатинина до 137 мкмоль/мл, мочевины – до 8,7 ммоль/л. С-реактивный белок был повышен до 150 мг/л (при норме до 6 мг/л). Другие показатели, включая общий белок плазмы крови, ревматоидный фактор, трансаминазы, билирубин, глюкоза сыворотки крови, были в пределах нормы. По данным УЗИ, описаны почки нормальных размеров. По данным радиоизотопной ренографии, выявлены признаки нарушения секреторной и экскреторной функций обеих почек.

Пациенту назначается постельный режим, в связи с олигурией ограничивается количество потребляемой соли и жидкости. Также назначается амоксициллин – 1000 мг в сутки и преднизолон – 60 мг в сутки, фуросемид – до 120 мг в сутки. На фоне проводимой терапии общее самочувствие немного улучшилось, температура тела снизилась до нормальных значений, боли в суставах полностью прекратились. Но показатели функции почек продолжали ухудшаться: увеличивался креатинин плазмы крови, который на 7-й день стационарного лечения повысился до 712 мкмоль/л, мочевина повысилась до 26,3 ммоль/л. Суточный диурез не превышал 300 мл, несмотря на постоянное назначение петлевых диуретиков. Клубочковая фильтрация не превышала 2,7 мл в мин., суточная потеря белка составляла 0,67 г/сут. В анализе мочи эритроциты покрывали все поле зрения, белок мочи не превышал 0,5 г/л, лейкоциты и цилиндры описывались 1–2 в поле зрения. Артериальное давление сохранялось в пределах 130/80 мм рт. ст., СОЭ повысилось до 60 мм/ч. Так как клиническая картина в большей степени соответствовала быстро прогрессирующему гломерулонефриту, были взяты образцы крови для исследования на антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к базальным мембранам, антинуклеарный фактор. Биопсия почки не выполнялась в связи с отсутствием технических возможностей. На 8-й день заболевания начинается заместительная почечная терапия гемодиализом. На 13-й день наблюдения у пациента появилось носовое кровотечение. Пациент был повторно осмо-

трен отоларингологом, который обнаружил кровотечение из левой половины носа. Выполнена тампонада. Нарушений свертывающей системы крови выявлено не было. На 20-й день госпитализации состояние пациента резко ухудшилось, усилилась слабость, температура тела повысилась до 38,2 °С, появился кашель с алой кровью. Аускультативно в легких выявлены мелкопузырчатые влажные хрипы над всей поверхностью легких. Выполнена рентгенография легких (рис. 1). Описаны мелкоочаговые диссеминированные затенения преимущественно в нижних и средних отделах обоих легких, умеренно расширенные и малоструктурные корни. В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью пациент был переведен в отделение реанимации. Клиническая картина оценена как легочно-почечный синдром (синдром Гудпасчера). На 21-й день госпитализации развилось легочное кровотечение, на фоне которого пациент погиб. Реанимационные мероприятия оказались не эффективными.



Рис. 1. Рентгенография легких пациента с легочно-почечным синдромом за несколько часов до легочного кровотечения

Результаты иммунологических тестов получены уже после гибели пациента: антинуклеарный фактор – отрицательный (< 1:40), Р-АНЦА < 1:40 (в пределах нормы), С-АНЦА > 1:640 (норма < 1:40), антитела к протеиназе-3 также были повышены (> 1:5). Антитела к базальным мембранам клубочков не выявлены. При патолого-анатомическом исследовании описан геморрагический отек легких, «большие» белые почки, дистрофия печени и миокарда. По данным гистопатологического исследования, подтвержден диагноз васкулита с преимущественным поражением сосудов малого калибра почек и легких.

Таблица 1

Признаки, позволяющие заподозрить системный васкулит

№ п/п	Признак
1	Мультисистемность поражения
2	Наличие общих, конституциональных симптомов (лихорадка, анорексия, слабость, потеря массы тела)
3	Доказательство вовлечения в процесс сосудов определенного калибра
4	Невозможность объяснения выявленных симптомов инфекционным или онкологическим заболеванием

Описанный клинический случай демонстрирует трудности в установлении точного диагноза, с которыми сталкивается клиницист, а также важность быстрого и правильного принятия решения о назначении полноценной иммуносупрессивной терапии. Пациент, поступивший в стационар с клиникой острого повреждения почек, погибает от легочного кровотечения на 21-й день стационарного лечения. За это время пациент получал лечение, которое обычно назначается при «классическом» постстрептококковом гломерулонефрите, несмотря на то, что версия о быстро прогрессирующем гломерулонефрите и системном васкулите рассматривалась с самого начала. Ретроспективный анализ показал, что позднее назначение циклофосфида пациентам, поступающим с клиникой острого течения системного васкулита, поражающего сосуды малого калибра, ассоциируется с высокой смертностью [10]. Назначение только глюкокортикоидов, даже в большой дозе, не всегда может остановить фульминантное течение системного васкулита. Конечно, для принятия быстрого решения о назначении «тяжелой» иммуносупрессивной терапии, особенно пациенту молодого возраста, нужно быть уверенным в диагнозе. Первым условием в диагностике системных васкулитов является способность врача заподозрить заболевание [1]. Васкулит должен быть заподозрен у любого пациента, имеющего клинические признаки поражения нескольких органов и систем, которое невозможно объяснить инфекционным или злокачественным онкологическим процессом (табл. 1).

Для исключения вторичных васкулитов необходим тщательный сбор анамнеза и подробное обследование. У больных системным васкулитом в начале заболевания нередко доминируют общие, конституциональные симптомы, такие как: слабость, потеря массы тела, повышение температуры тела. Позднее могут появиться признаки поражения органов, обусловленные вовлечением в патологический процесс сосудов определенного

калибра. Заболевание на начальном этапе может ограничиваться преимущественным поражением одного органа, как в случае описанного пациента с клиникой быстро прогрессирующего гломерулонефрита. **Поэтому второй этап диагностики заключается в поиске доказательств поражения сосудов определенного калибра.** Почка – орган, «богатый» сосудами, поэтому проявления остросистемного синдрома всегда должны наводить на мысль о «васкулитном» генезе заболевания. Причиной быстро прогрессирующего гломерулонефрита, с клиническими проявлениями которого пациент поступил в клинику, могут быть три группы заболеваний:

- гломерулонефриты, индуцированные антителами к базальным мембранам почечных клубочков, к которым относится легочно-почечный синдром (синдром Гудпасчера);
- поражение почек при заболеваниях, опосредованных иммунными комплексами. К этой группе относятся постстрептококковый гломерулонефрит, люпус-нефрит, иммуноглобулин-А-нефропатия нефрит при криоглобулинемиях и ряд других заболеваний;
- группа олиго-иммунных (в английской транскрипции *pauci-immune*) заболеваний, обычно ассоциирующихся с присутствием в плазме крови больных антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), к которым относятся гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

Легочно-почечный синдром также может развиваться при этих заболеваниях [3, 12]. При всех перечисленных заболеваниях используется ограниченный набор терапевтических мероприятий, почти всегда включающий комбинацию глюкокортикоидов и цитотоксических агентов (циклофосфамид), иногда плазмаферез. После получения результатов общего (скринингового) обследования, которое включает клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, С-реактивный белок и другие острофазо-

вые показатели, решается вопрос о назначении специфических тестов, которые могут объяснить патогенез и даже происхождение васкулита (вторичного) [1]. К этим тестам относятся:

- антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА);
- криоглобулины;
- антинуклеарные антитела;
- ревматоидный фактор;
- концентрация компонентов комплемента;
- антифосфолипидные антитела;
- антитела к базальным мембранам (клубочков и альвеол);
- посев крови и бактериологические, серологические тесты для исключения инфекционных заболеваний, включая ВИЧ, вирусные гепатиты;
- при подозрении на туберкулез и трудности забора материала для выявления кислотоустойчивых бактерий может быть использован квантифероновый или Т-СПОТ-тест.

Не всегда выявляемые признаки вписываются в «классическую» клиническую картину того или иного заболевания. В представленном клиническом случае пациент имел проявления синдрома Гудпасчера, но выявленные антинейтрофильные цитоплазматические антитела и ускоренное до 60 мм/ч СОЭ были типичны для гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера). При этом характерные для синдрома Гудпасчера анти-ГБМ-антитела обнаружены не были. Исследователями

уже было отмечено, что у некоторых пациентов с клиникой синдрома Гудпасчера обнаруживаются антинейтрофильные цитоплазматические антитела, типичные для гранулематоза с полиангиитом [3]. В диагностике в значительной мере может помочь биопсия пораженного органа, в данном случае почек, которая в таких ситуациях выявляет пролиферативный или некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями. К сожалению, не все клиники, особенно больницы неотложной помощи, оснащены всем набором диагностических исследований, необходимых для подтверждения редкого заболевания. Прижизненная биопсия пораженного органа, в данном случае почки, может быть выполнена только в специализированных клиниках. В ситуациях ограниченных диагностических возможностей диагноз устанавливается синдромально. Именно из-за трудности точной дифференциальной диагностики системных васкулитов классификация, принятая в 1994 году на международной согласительной конференции по номенклатуре системных васкулитов, подразумевала деление этих заболеваний по калибру пораженных сосудов [8]. Пересмотр этой классификации в 2012 году расширил ее [2], сохранив принцип деления васкулитов по калибру пораженных сосудов (табл. 2).

Также принято разделять васкулиты на первичные (идиопатические) и вторичные. В Международной классификации болезней васкулиты

Таблица 2

Классификация васкулитов (Chapel Hill Consensus Conference 2012)

<p>Васкулиты сосудов крупного калибра:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ гигантоклеточный артериит ▪ артериит Такаясы 	<p>Васкулиты с поражением одного органа:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ кожный лейкоцитокластический ангиит ▪ кожный артериит ▪ первичный васкулит центральной нервной системы ▪ изолированный аортит ▪ другие
<p>Васкулиты сосудов среднего калибра:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ узелковый полиартериит ▪ болезнь Кавасаки 	<p>Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ волчаночный васкулит ▪ ревматоидный васкулит ▪ саркоидный васкулит ▪ другие
<p>Васкулиты сосудов мелкого калибра:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. АНЦА-ассоциированные васкулиты: <ul style="list-style-type: none"> ▪ гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) ▪ эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарджа – Стросса) ▪ микроскопический полиангиит 2. Иммунокомплексные васкулиты: <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgA-васкулит (пурпура Шенлейна – Геноха) ▪ криоглобулинемический васкулит ▪ гипокомплементемический уртикарный васкулит (anti – C1q) ▪ болезнь антител к базальным мембранам клубочков (anti – GBM) 	<p>Васкулиты, ассоциированные с вероятной патологией:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ассоциированный с вирусом гепатита С криоглобулинемический васкулит ▪ васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита В ▪ аортит, ассоциированный с сифилисом ▪ иммунокомплексный васкулит, ассоциированный с приемом лекарственного препарата ▪ АНЦА-васкулит, ассоциированный с приемом лекарственного препарата ▪ васкулит, ассоциированный с раком ▪ другие
<p>Васкулиты с поражением сосудов разного калибра:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ болезнь Бехчета ▪ синдром Когана 	

включены в рубрику «Системные поражения соединительной ткани» (M30-M31.9). Однако десятый пересмотр международной классификации болезней был проведен в 1989 году. Многие изменилось за прошедшие годы. Поэтому эта классификация используется преимущественно при оформлении окончательных диагнозов. Обще-признанной патогенетической классификации пока нет. Связано это со сложными и не до конца изученными механизмами развития этих заболеваний [6, 7]. Несмотря на то, что в диагнозе принято отражать этиологию (если она установлена), патогенез (например, эозинофильный, АНЦА-ассоциированный, криоглобулинемический) или патоморфологию васкулитов (например, гранулематоз с полиангиитом) [4], врачи постоянно сталкиваются с клиническими случаями, когда васкулит приходится классифицировать только по калибру пораженных сосудов.

Примером может служить случай женщины 34 лет с 5-летним стажем курения, поступившей в отделение неврологии с клиникой повторного нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Анамнез заболевания – 3 года. Указание на повторные выкидыши и рецидивирующее livedo reticularis (рис. 2). Обследовалась в нескольких клиниках, включая ревматологическое отделение, для исключения антифосфолипидного синдрома, системной красной волчанки, АНЦА-ассоциированных васкулитов, гипергомоцистеинемии, других системных и инфекционных заболеваний, а также коагулопатий. Но в анализах только периодически отмечалось небольшое повышение С-реактивного белка до 28 мг/л и СОЭ до 33 мм/ч.

В связи с тем, что заболевание развилось у пациентки относительно молодого возраста на фоне курения, возникло подозрение на облитерирующий тромбангиит (Бюргера, МКБ-10 I73.1) – эндартериит воспалительного генеза с поражением сосудов мелкого и среднего калибра (артерий и вен), провоцирующий тромбозы. Диагноз этого заболевания основывается на типичной клинической картине облитерирующего васкулита с преимущественным поражением сосудов нижних и верхних конечностей у курящего человека. В литературе также описаны клинические случаи поражения аорты и ее ветвей, мозговых, коронарных, мезентериальных артерий, а также сосудов почек и легких, которые некоторые авторы описывают как висцеральную форму тромбангиита [9, 13, 15]. Общепринятых диагностических критериев не существует, и тромбангиит нередко является диагнозом исключения. Может быть использован набор признаков, предложенный J. W. Olin [14], позволяющий с высокой долей вероятности устанавливать диагноз:

- возраст начала заболевания – моложе 45 лет;



Рис. 2. Livedo reticularis у пациентки 34 лет с рецидивирующими выкидышами и повторными эпизодами нарушения мозгового кровообращения

- курение и иное употребление табака;
- клинические признаки ишемии дистальных отделов конечностей, включая перемежающую хромоту, боли в покое, синдром Рейно, ишемические язвы и гангрену;
- исключение с помощью лабораторных тестов аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета;
- результаты ангиографии, подтверждающие характерные сосудистые изменения в пораженных конечностях.

В 1996 году предложена балльная система оценки пациентов с предполагаемым диагнозом облитерирующего тромбангиита [11]. Пациентка соответствовала диагностическим критериям тромбангиита по возрасту начала заболевания, стажу курения, отсутствию других заболеваний, приводящих к поражению сосудов, но при этом не страдала перемежающей хромотой, синдромом Рейно. Ангиография описанной пациентке не выполнялась. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий не выявило патологических изменений. Капилляроскопия ногтевого ложа обнаружила комбинацию гомогенно расширенных, местами гигантских, извитых капиллярных петель, на фоне аваскулярных участков и отека. Диагноз узелкового полиартериита – заболевания при котором типично появление livedo reticularis, а также возможно поражение сосудов головного мозга, был исключен из-за многолетнего анамнеза заболевания пациентки и отсутствия других признаков, характерных для заболевания. Предполагался синдром Снеддона, характеризующийся комбинацией рецидивов нарушений мозгового кровообращения и livedo reticularis. Но так как клинический случай не вписывался в какую-то

определенную нозологическую форму, лечащими врачами диагноз сформулирован следующим образом: «Васкулит с поражением сосудов малого и среднего калибра, осложненный рецидивирующим нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейнах правой средней и левой задней мозговых артерий». Предполагая очевидную связь с курением, пациентке настоятельно рекомендовано прекратить какой-либо контакт с табаком и, в связи с рецидивирующими тромбозами сосудов головного мозга, назначена профилактическая терапия антикоагулянтами.

Завершая краткий обзор литературы и описание клинических случаев, необходимо повторить, что распознавание системных васкулитов нередко становится серьезным испытанием для клиницистов. Аутоиммунные поражения сосудов встречаются в практике врачей различных специальностей, поэтому любой специалист должен быть морально готов к тому, что периодически такие пациенты будут попадать в его поле зрения. А от того, как быстро доктор установит точный диагноз и выберет правильную тактику лечения, будет зависеть судьба пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматические болезни: уч. пособие / А. Н. Шишкин, С. О. Мазуренко, В. А. Воловникова; под ред. А. Н. Шишкина. – СПб.: Издательство Санкт-Петербургского университета, 2012. – 304 с.
2. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. A. Bacon [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 2013. – Vol. 65. – P. 1–11.
3. Antineutrophil-cytoplasmic antibodies and antiglomerular basement membrane antibodies in Goodpasture's syndrome and in Wegener's granulomatosis / M. F. Weber, K. Andrassy, O. Pullig [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1992. – Vol. 7. – P. 1227–1234.
4. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis / N. Basu, R. Watts, I. Bajema [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1744–1750.
5. Gross W. L., Trabandt A., Reinhold-Keller E. Diagnosis and evaluation of vasculitis // *Rheumatology.* – 2000. – Vol. 39. – P. 245–252.
6. Intravascular immunity as a key to systemic vasculitis: a work in progress, gaining momentum / G. A. Ramirez, N. Maugeri, M. G. Sabbadini [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology.* – 2013. – Vol. 175. – P. 150–166.
7. Nomenclature and classification of vasculitis – update on the ACR/EULAR diagnosis and classification of vasculitis study (DCVAS) / R. A. Luqmani, R. Suppiah, P. C. Grayson [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology.* – 2011. – Vol. 164 (Suppl. 1). – P. 11–13.
8. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference / J. C. Jennette, R. J. Falk, K. Andrassy [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 1994. – Vol. 37. – P. 187–192.
9. Olin J. W., Shih A. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) // *Current Opinion in Rheumatology.* – 2006. – Vol. 18. – P. 18–24.
10. Outcomes of patients admitted to intensive care units for acute manifestation of small-vessel vasculitis: a multicenter, retrospective study / A. Kimmoun, E. Baux, V. Das [et al.] // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20. – P. 27.
11. Papa M. Z., Rabi I., Adar R. A point scoring system for the clinical diagnosis of Buerger's disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 11, N 3. – P. 335–339.
12. Respiratory system involvement in systemic vasculitis / P. Manganelli, P. Fietta, M. Carotti [et al.] // *Clin. Exp. Rheum.* – 2006. – Vol. 24. – S48–S59.
13. Retinal Artery Occlusion Secondary to Buerger's Disease (Thromboangiitis Obliterans) / E. Eris, M. S. Sucu, I. Perente [et al.] // *Case Reports in Ophthalmological Medicine.* – 2017. – Vol. 2017. – Article ID 3637207. – 3 p.
14. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) / J. W. Olin, J. R. Young, R. A. Graor [et al.] // *Circulation.* – 1990. – Vol. 82 (5 Suppl.). – P. IV 3–8.
15. Vijayakumar A., Tiwari R., Prabhuswamy K. V. Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease) – Current Practices // *International Journal of Inflammation.* – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 156905. – 9 p.

УДК 616.71-007.234-08-06

ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ ОСТЕОПОРОЗА

^{1,3}Н. Н. Дунаевская, ^{2,5}С. О. Мазуренко, ⁴Н. В. Цой, ³В. Г. Стригина
¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ
²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
³ООО «Стоматологический Центр «Стомус»
⁴ООО «Медицинский Центр Города «Medall»
⁵ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России»

^{1,3}N. N. Dunaevskaya, ^{2,5}S. O. Mazurenko, ⁴N. V. Tsoi, ³V. G. Strigina OSTEONECROSIS OF THE JAW IN PATIENTS RECEIVING TREATMENT FOR OSTEOPOROSIS

¹Mechnikov' North-Western State Medical University

²Saint Petersburg State University

³Dental Center «Stomus»

⁴City Medical Center «Medall»

⁵Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency

РЕФЕРАТ. Значительные достижения современной медицины в лечении заболеваний костей и остеопороза обязаны широкому внедрению в практику таких препаратов, как бисфосфонаты и деносумаб, оказывающих сильное влияние на костный метаболизм. Но по мере накопления опыта в применении этих препаратов стали появляться и тревожные новости об их побочных эффектах. В стоматологии наибольшее беспокойство у специалистов вызывает остеонекроз челюсти. В статье приводится разбор клинического случая пациентки с остеонекрозом челюсти и обзор литературы, посвященный данной проблеме, а также предлагаются пути профилактики этого осложнения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеонекроз челюсти, остеопороз, бисфосфонаты, деносумаб.

Разработка и внедрение в практику современных препаратов для лечения остеопороза, особенно бисфосфонатов, совершило революцию в медицине и расширило возможности врачей в терапии многих заболеваний костей, до настоящего времени считавшихся неизлечимыми [1]. Но препаратов без побочных эффектов не существует. Исключением не стали и препараты, применяемые для лечения заболеваний костей.

Первые сообщения об остеонекрозе челюсти появились в 2003 году от онкологов, использующих бисфосфонаты в больших дозах для лечения метастатических поражений костей и миеломной болезни [6]. Между тем с каждым годом возрастало количество пациентов, получавших длительное лечение бисфосфонатами по поводу остеопороза, и еще более мощным препаратом, подавлявшим ремоделирование костной ткани – деносумабом. Совершенствование хирургических методов лечения в стоматологии, в свою очередь, привело к увеличению количества пациентов, подвергавшихся таким операциям. Соответственно, риск того, что

SUMMARY. Significant achievements of modern medicine in the treatment of bone diseases and osteoporosis are due to the widespread introduction into practice of drugs such as bisphosphonates and denosumab, which have a strong impact on bone metabolism. But with the accumulation of experience in the use of these drugs, disturbing news about their side effects began to appear. In dentistry, the greatest concern among specialists is osteonecrosis of the jaw. The article provides an analysis of the clinical case of a patient with osteonecrosis of the jaw and a literature review on this problem, as well as suggests ways to prevent this complication.

KEY WORDS: osteonecrosis of the jaw, osteoporosis, bisphosphonate, denosumab.

врач-стоматолог в своей практике может встретиться с пациентом, получающим лечение остеопороза и с остеонекрозом челюсти, постоянно возрастает. Актуальность проблемы иллюстрирует клинический случай, представленный авторами в 2015 году на Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и заболеваниям опорно-двигательного аппарата [9].

Женщина, 62 года, обратилась в стоматологическую клинику для протезирования зубов. Для выполнения операции потребовалось удаление двух резцов верхней челюсти. Абсолютных противопоказаний к оперативному лечению не было выявлено. Пациентка не курила, не страдала сахарным диабетом. Но в анамнезе было указано, что пациентка в течение нескольких лет получала лечение остеопороза: 2 года принимала препараты алендроновой кислоты в таблетках 70 мг в неделю, затем в течение 3 лет получала внутривенно ибандроновую кислоту в режиме 3 мг каждые три месяца. Последние 2 года получала лечение препаратом деносумаб в дозе 60 мг в виде подкожных инъекций

каждые 6 месяцев. Как и планировалось, пациентке было выполнено удаление двух резцов верхней челюсти. Операция прошла в штатном режиме. Но пациентка обратилась повторно через несколько дней в связи с болями в области удаленных зубов. При обследовании были выявлены незаживающие лунки после удаления зубов с обнажением кости. Результаты компьютерной томографии на конусно-лучевом компьютерном томографе WhiteFox представлены на рисунках 1, 2, 3, 4. После дважды проведенного кюретажа лунок удаленных зубов и курса антибактериальной терапии лунки заполнились грануляциями и покрылись тонким слоем эпителия (рис. 5).

Пациентка была направлена для обследования в центр остеопороза и метаболических заболеваний скелета. В клинических анализах и биохимии крови существенных отклонений от нормы выявлено

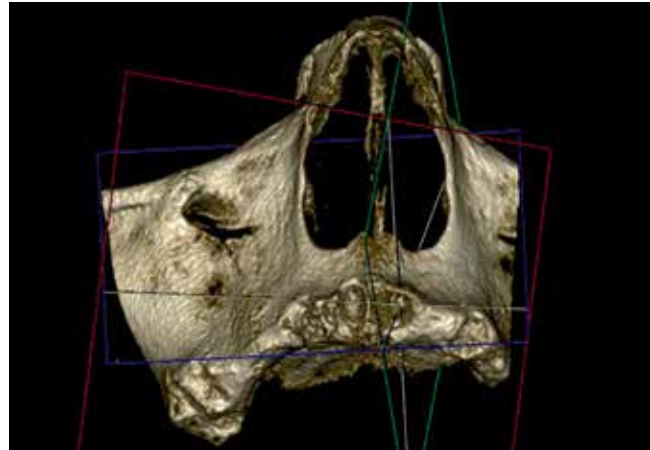


Рис. 1. Компьютерная томография фронтального отдела верхней челюсти пациентки с остеонекрозом верхней челюсти. Незаживающие лунки после удаления зубов. 3D-реконструкция

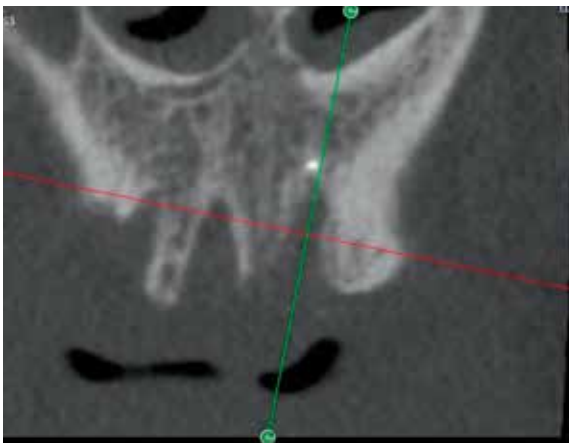


Рис. 2. Компьютерная томография фронтального отдела верхней челюсти пациентки с остеонекрозом верхней челюсти. Незаживающие лунки после удаления зубов. Фронтальный срез

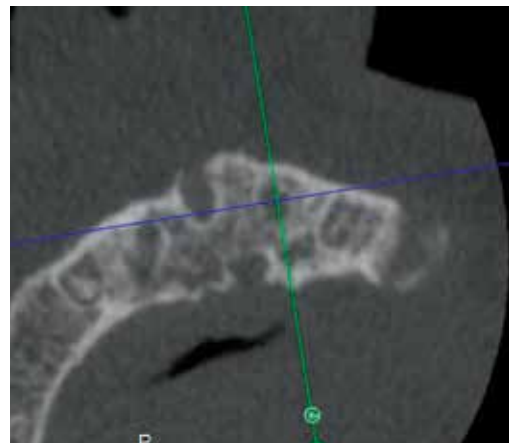


Рис. 3. Компьютерная томография фронтального отдела верхней челюсти пациентки с остеонекрозом верхней челюсти. Незаживающие лунки после удаления зубов. Аксиальный срез

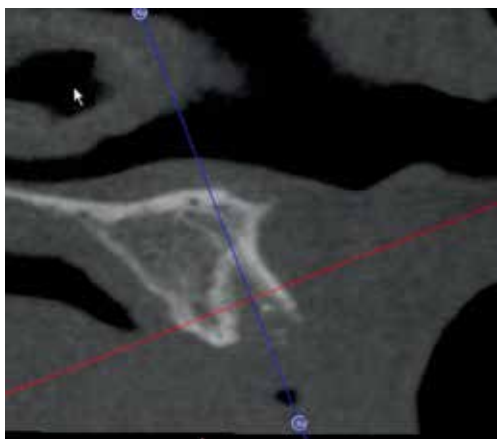


Рис. 4. Компьютерная томография фронтального отдела верхней челюсти пациентки с остеонекрозом верхней челюсти. Незаживающие лунки после удаления зубов. Саггитальный срез



Рис. 5. Лунки центральных резцов, заполненные грануляциями

Таблица 1

Результаты лабораторного обследования пациентки с остеонекрозом челюсти

Показатель	Результат	Лабораторные нормы
Паратиреоидный гормон	2,93 пмоль/л	1,3–7,6 пмоль/л
25-ОН Витамин D	58,2 нг/мл	30–100 нг/мл
Кальций ионизированный	1,15 ммоль/л	1,12–1,32 ммоль/л
Фосфор	1,09 ммоль/л	0,8–1,55 ммоль/л
Щелочная фосфатаза	71 Е/л	36–105 ммоль/л
Beta-Cross Laps – маркер резорбции	0,1 нг/мл	0,0–1,01 нг/мл
P1NP – маркер формирования кости	7,32 нг/мл	16,27–73,87 нг/мл

не было. Но было отмечено резкое снижение маркеров костного ремоделирования (табл. 1).

Был установлен диагноз «остеонекроз верхней челюсти», причиной которого, по-видимому, было значительное снижение костного обмена на фоне терапии остеопороза препаратами, подавляющими костное ремоделирование. В связи с этим пациентке было предложено лечение препаратом терипаратид, от которого она отказалась. Ситуация разрешилась сама собой: по мере снижения активности деносуаба произошло восстановление костного ремоделирования и полное заживление костных дефектов. Однако единственный клинический случай остеонекроза челюсти у пациентки, получавшей лечение остеопороза, стал стимулом для более глубокого изучения проблемы и большей настороженности врачей-стоматологов при принятии решения о выполнении оперативных вмешательств у пациентов, получающих лечение остеопороза бисфосфонатами или деносуабом.

Патогенез остеонекроза челюсти. С патологической точки зрения, некроз представляет собой гибель клеток или тканей живого организма, индуцирующийся повреждающими факторами. Некроз костной ткани называется остеонекрозом. Наиболее частой причиной некроза любых тканей служит нарушение их кровоснабжения. Костная ткань не является исключением. Причинами повреждения костной ткани могут служить травматическое повреждение сосудов, тромбоз, стероидная терапия. Патогенез ОНЧ остается до конца не изученным. Сказывается влияние нескольких факторов, из которых наиболее важными, по-видимому, являются способность бисфосфонатов накапливаться в зонах повреждения костной ткани, резко снижать ремоделирование костной ткани, нарушать ангиогенез [10]. Значительную роль играет присоединение инфекции. Костная ткань челюсти характеризуется повышенным метаболизмом, так как испытывает постоянные нагрузки и повреждения в процессе жевания, что активизирует ремоделирование костной ткани, необходимое для заживления возникающих в процессе работы челюсти микротравм и трещин.

Постоянный контакт с микрофлорой ротовой полости создает условия для возникновения очагов инфекции. Все перечисленное создает условия для накопления бисфосфонатов в высокой концентрации [12]. Остеонекроз может быть спонтанным, но, как показывает опыт, чаще развивается после повреждения челюсти вследствие экстракции зуба, травмы или хирургического вмешательства [8]. Остеонекроз челюсти характеризуется незаживающей 6–8 недель лункой после удаления зуба с обнажением кости и даже образованием секвестров. Нижняя челюсть поражается чаще, чем верхняя (до трети случаев) [4]. В большинстве стран ассоциации челюстно-лицевых хирургов выделяют три стадии остеонекроза челюсти [11]:

Стадия 1. Характеризуется дефектом слизистой и обнажением подлежащей кости. Эта стадия не осложняется инфекцией и обычно не проявляется выраженными болями.

Стадия 2. Также характеризуется дефектом слизистой и обнажением подлежащей кости, но повреждение болезненное и осложняется присоединением инфекции.

Стадия 3. Повреждение осложняется патологическим переломом кости, или фистулой, или обширным остеолизом.

Риск развития остеонекроза челюсти наиболее высок у пациентов, получающих бисфосфонаты внутривенно в больших дозах по поводу онкологических заболеваний. Но, как показывает опыт, длительное лечение остеопороза с применением бисфосфонатов, а также использование деносуаба – препарата еще более сильно подавляющего ремоделирование костной ткани, создает условие для развития остеонекроза челюсти и у пациентов, получающих лечение остеопороза. Поэтому является актуальным знание стоматологами факторов риска развития остеонекроза челюсти и владение мерами профилактики этого осложнения.

Первый фактор – применение бисфосфонатов или других препаратов, подавляющих ремоделирование костной ткани, их дозы и продолжительность назначения. Риск возрастает при непрерывном применении бисфосфонатов более 3 лет. Этот срок

Лечение остеонекроза челюсти

Стадия ОНЧ	Лечение
I	Полоскание антисептическими растворами (хлоргексидин 0,12%) Хирургическое вмешательство не требуется
II	Полоскание антисептическими растворами (хлоргексидин 0,12%) Назначение системных антибиотиков и противогрибковых препаратов Анальгетики
III	Полоскание антисептическими растворами (хлоргексидин 0,12%) Назначение системных антибиотиков и противогрибковых препаратов Анальгетики Хирургическая обработка ранки и резекция некротизированной кости

укорачивается при одновременном использовании кортикостероидов [3].

Второй фактор – повреждение челюсти в результате операции, травмы и/или наличие очага инфекции [5].

Третий фактор – общее состояние организма, на который могут влиять пожилой возраст пациента, курение, злоупотребление алкоголем, длительное использование глюкокортикоидных препаратов или других препаратов, подавляющих иммунитет [5].

В случае необходимости оценить риск развития остеонекроза челюсти у пациента, получавшего длительное лечение бисфосфонатами, перед стоматологической операцией можно использовать маркеры костного ремоделирования, в частности С-терминальный телопептид коллагена I типа сыворотки крови [7]. С-терминальный телопептид коллагена I типа сыворотки крови (Beta-Cross Laps) – продукт деградации коллагена I типа, который составляет более 90% органического матрикса кости. Этот метаболит используют для оценки эффективности терапии бисфосфонатами и деносумабом. Образцы крови для исследования берутся утром натощак. В исследовании пациентов, длительно получавших лечение бисфосфонатами, было обнаружено, что риск остеонекроза челюсти повышался в зависимости от степени снижения содержания С-терминального телопептида (СТХ) в сыворотке крови. Снижение СТХ ниже 100 пг/мл ассоциировалось с высоким риском ОНЧ. При уровне СТХ от 100 пг/мл до 150 пг/мл риск оценивался как

умеренный, а при значениях СТХ выше 150 пг/мл – как минимальный. Также было отмечено, что за каждый месяц терапевтических каникул, когда пациент не принимал бисфосфонаты, показатели СТХ увеличивались в среднем на 26 пг/мл. А достижение показателя СТХ выше 150 пг/мл коррелировал с хорошим спонтанным заживлением костной ткани. Этот факт может быть использован для определения времени выполнения хирургических вмешательств на челюсти с минимальным для пациента риском.

В случае необходимости срочного выполнения хирургического вмешательства пациенту, получающему лечение бисфосфонатами, рекомендуется в первую очередь прекратить их прием. До и после операции следует проводить обработку ротовой полости антибактериальными и противогрибковыми средствами. Пациентам с высоким риском развития ОНЧ назначить антибиотики системно до заживления послеоперационной ранки.

Лечение остеонекроза челюсти на первых двух стадиях проводится консервативно (табл. 2). Хирургическое вмешательство может понадобиться на стадии 3 [2].

Завершая краткий обзор литературы, необходимо акцентировать внимание стоматологов на факте, который нельзя игнорировать: количество пациентов, получающих лечение остеопороза, будет увеличиваться с каждым годом. Знание возможных побочных эффектов этой терапии – лучшая гарантия их профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуренко С. О. Искусство лечения остеопороза: Бисфосфонаты // Современная ревматология. – 2012. – № 1. – С. 48–54.
2. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2007. – Vol. 65 (3). – P. 369–376.
3. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update / S. L. Ruggiero, T. B. Dodson, L. A. Assael [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2009. – Vol. 67 (5). – P. 2–12.
4. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment / T. Fehm, D. Felsenberg, M. Krimmel [et al.] // The Breast. – 2009. – Vol. 18. – P. 213–217.

5. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment / R. E. Marx, Y. Sawatari, M. Fortin [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol. 63 (11). – P. 1567–1575.
6. Marx R. E. Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2003. – Vol. 61. – P. 1115–1117.
7. Marx R. E., Cillo J. E. Jr., Ulloa J. J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2007. – Vol. 65 (12). – P. 2397–2410.
8. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary retrospective study of 130 patients with multiple myeloma / W. S. Choi, J. I. Lee, H. J. Yoon [et al.] // Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg. – 2017. – Vol. 39 (1). – P. 1.
9. Osteonecrosis of the jaw in a patient with osteoporosis treated with denosumab / S. O. Mazurenko, N. N. Dunaevskaya, N. V. Tsoi [et al.] // Osteoporosis International. – 2015. – Vol. 26 (1). – P. 83–84.
10. Rodan G. A., Reszka A. A. Bisphosphonate mechanism of action // Curr. Mol. Med. – 2002. – Vol. 2 (6). – P. 571–577.
11. Ruggiero S. L., Fantasia J., Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. – 2006. – Vol. 102 (4). – P. 433–441.
12. Sarin J., DeRossi S. S., Akintoye S. O. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis // Oral Dis. – 2008. – Vol. 14. – P. 277–285.

УДК 616.62-006.363-071

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕЙОМИОМЫ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Л. А. Строчкова, В. С. Декан

ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России»

L. A. Strokova, V. S. Dekan

ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF LEIOMYOMAS OF URINARY BLADDER

Sokolov' Hospital № 122 of the Federal Medical and Biological Agency

РЕФЕРАТ. Клинические наблюдения демонстрируют возможности в выявлении такого редкого заболевания, как лейомиома мочевого пузыря. В статье описаны ультразвуковые симптомы, позволяющие выявлять данное заболевание на ранних стадиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ультразвуковая диагностика, лейомиома мочевого пузыря.

SUMMARY. The clinical observations demonstrated the capabilities of ultrasound diagnostics in the detection of such a rare disease as leiomyoma of urinary bladder. The article describes the ultrasound symptoms that allow to diagnose this disease in the early stage.

KEYWORDS: ultrasound diagnostics, leiomyoma of urinary bladder.

Установление характера выявленного патологического объемного образования мочевого пузыря на этапе обследования пациента является важнейшим аспектом выбора тактики лечения больного. Лейомиома, в отличие от рака мочевого пузыря, допускает консервативное ведение больного с осуществлением диспансерного наблюдения. Радикальное излечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря возможно только при проведении радикальной цистпростатэктомии с последующим формированием мочевого кондуита.

В связи с этим правильность установления диагноза является важнейшим условием выбора так-

тики ведения больного. Выбор несоответствующего способа лечения больного лейомиомой мочевого пузыря ведет к необоснованным травматическим диагностическим манипуляциям или к проведению необоснованной по объему и тяжести хирургической операции.

Проблема диагностики лейомиомы связана с отсутствием достоверных признаков при использовании методов медицинской визуализации, традиционно применяемых при обследовании больных с объемными образованиями мочевого пузыря и отсутствием возможности получения полноценного гистологического материала из объема опухоли на дооперационном этапе.

Лейомиома – редкая опухоль мочевого пузыря. Соотношение мужчин и женщин составляет 1:3. В 19% случаев протекает бессимптомно. У 49% пациентов вызывает обструкцию мочевыводящих путей [2].

Данные лучевых методов исследований относительно патологических изменений мочевого пузыря неспецифичны [8].

КТ – точный метод в выявлении и локализации таких образований – выглядят как гиподенсные образования с гетерогенным или гомогенным усилением. Сообщалось и о злокачественной трансформации образований, однако гетерогенность с центральным некрозом является частой находкой перед операцией. МРТ, используемый для визуализации лейомиом матки, выявляется с характеристики лейомиом МП с точечными очагами высокого сигнала на T2-ВИ.

УЗИ, МРТ и цистоскопия – наиболее значимые диагностические методы, отображающие морфологию и анатомическую локализацию лейомиом. МРТ более полезно. Недегенеративные лейомиомы обычно видны на МРТ как массы с низкой интенсивностью сигнала на T1 и T2-ВИ с гладкими контурами, в то время как дегенеративные лейомиомы имеют гетерогенный сигнал. Контрастирование препаратами гадолиния различное – гомогенное или нет. Однако МРТ не может точно дифференцировать лейомиомы от злокачественных аналогичных образований, лейомиосарком, особенно если образование с признаками дегенерации или изъязвления [7].

КТ позволяет точно локализовать опухоль, но не позволяет четко определить жидкостное или солидное строение образования, а также соотношения с окружающими структурами. С другой стороны, МРТ позволяет увидеть более специфичные признаки мезенхимальных опухолей и четко отразить соотношения со стенкой мочевого пузыря. Однако не одна из визуализирующих методик не позволяет исключить злокачественность – требуется гистологическая верификация [6].

Известный способ диагностики с использованием рентгеновской компьютерной томографии не имеет специфических признаков лейомиомы [4]. Как правило, описывается объемное образование в стенке мочевого пузыря с указанием степени распространения его в полость и перивезикальную клетчатку, что не дает возможности исключить рак мочевого пузыря с инвазией за пределы мочевого пузыря.

Известен способ «холодной» (то есть без коагуляции ткани) биопсии патологического образования в стенке мочевого пузыря во время цистоскопии, при которой проводится взятие материала при цистоскопии биопсийными щипцами со свободной поверхности опухоли. Результаты такой биопсии не могут отразить состояние всей стенки, поскольку в биоптате чаще всего содержится только ткань слизистой оболочки без подслизистого и мышечного слоя [5].

Известен способ УЗИ-диагностики новообразований мочевого пузыря, включающий ультразву-

ковое исследование мочевого пузыря и получение изображения объемного узлового образования в стенке мочевого пузыря. Однако данный способ диагностики новообразований не дает достоверных сведений о диагностировании лейомиомы. Авторы указывают, что большая часть узла располагается в толще стенки и за ее пределами, возможно частичное сохранение слизистого слоя. Также указывается, что доброкачественную опухоль (лейомиому) от злокачественной (рак мочевого пузыря) можно достоверно отличить только на поздних стадиях, когда злокачественная опухоль прорастает в соседние органы. Авторы резюмируют, что отличить доброкачественную и злокачественную опухоль по данным ультразвукового исследования затруднительно [1].

В нашем наблюдении задачей являлось установление достоверного и простого способа диагностики лейомиомы мочевого пузыря, что позволяет повысить точность установления диагноза на ранних этапах обращения к врачу и способствовать выбору правильной тактики лечения больного.

Способ диагностики лейомиомы мочевого пузыря включает проведение комплексного ультразвукового обследования. При осуществлении способа проводят последовательно трансабдоминальное и трансректальное исследование. На первом этапе обследования проводят изучение мочевого пузыря трансабдоминальным доступом с использованием конвексного датчика частотой 3,5–5,0 МГц, при котором оценивают состояние стенок мочевого пузыря, локализацию патологического образования, соотношение с отделами мочевого пузыря. Следующим этапом является проведение трансректального ультразвукового исследования. С этой целью ультразвуковой датчик частотой 10–12 МГц вводят в ампулу прямой кишки, предварительно изолировав его поверхность резиновым ультразвуковым наконечником для соблюдения асептики. Проводят детальную оценку патологического образования с дифференцировкой структур стенки мочевого пузыря. В случае наличия лейомиомы визуализируют патологическое гипоехогенное образование округлой или овальной формы, которое исходит из среднего гипоехогенного слоя стенки мочевого пузыря, соответствующего мышечной оболочке. Лейомиома имеет ровные и четкие контуры и отграничена снаружи и изнутри гиперэхогенными внутренним (соответствует слизистой и подслизистой оболочке) и наружным (соответствует адвентиции) слоями стенки мочевого пузыря толщиной до 2 мм. На границе здоровой части стенки мочевого пузыря с лейомиомой лоцируются характерные участки треугольной формы, отграниченные гиперэхогенными слоями (наружным и внутренним) и начальными отделами патологического образования. Сочетание всех вышеперечисленных признаков позволяет исключить инфильтративный рост патологического образования и диагностировать лейомиому мочевого пузыря.

Клинические примеры*Пример 1*

Больной Ц., 55 лет. Поступил в урологическое отделение стационара с диагнозом «рак мочевого пузыря». При поступлении предъявлял жалобы на учащенное болезненное мочеиспускание. Представлены данные амбулаторных исследований: Компьютерная томография – «КТ картина новообразования мочевого пузыря». УЗИ – «Опухоль мочевого пузыря». Анализы мочи, крови – соответствуют возрастной норме. В стационаре проведено экспертное УЗИ, на первом этапе которого при трансабдоминальном доступе с использованием конвексного датчика частотой 3,5–5,0 МГц оценивали состояние стенок мочевого пузыря, локализацию патологического образования, соотношение с отделами мочевого пузыря. Результатом данного этапа обследования было выявление мочевого пузыря неправильной формы за счет патологического образования по передней стенке. Образование имело размеры 60 x 45 x 51 мм, ровные контуры, гипоэхогенную структуру. На втором этапе проводили трансректальное ультразвуковое исследование, при котором ультразвуковой датчик частотой 10–12 МГц вводили в ампулу прямой кишки, производили визуализацию образования, оценивали сохранность наружного и внутреннего гиперэхогенных слоев стенки мочевого пузыря по поверхности опухоли, визуализировали зоны, пограничные опухоли и непораженного мышечного слоя стенки мочевого пузыря в виде гипоэхогенных участков треугольной формы. На основании наличия всех вышеперечисленных признаков диагностировали лейомиому мочевого пузыря (рис. 1).

В местах, где патологическое образование граничит с непораженной стенкой мочевого пузыря, лоцируются треугольной формы гипоэхогенные структуры, отграниченные гиперэхогенными слоями стенки мочевого пузыря и тканью патологического образования – граница лейомиомы с непораженным мышечным слоем стенки мочевого пузыря (рис. 2).

Заключение: «Лейомиома мочевого пузыря».

Протокол операции: «Под СМА выполнен нижнесрединный разрез кожи длиной 7 см, выделена передняя стенка мочевого пузыря. На последнюю наложены две провизорные держалки, между которыми мочевой пузырь вскрыт. Во время осмотра в полости мочевого пузыря выявлено больших размеров образование передней стенки. Выполнена резекция передней стенки мочевого пузыря в пределах здоровых тканей. Гемостаз, стенка мочевого пузыря ушита». Патологоанатомическое заключение: макропрепарат – узел 6,0 x 4,0 x 5,5 см сероватого цвета волокнистого строения (рис. 3). Гистологическое заключение: «Лейомиома».

Пример 2

Женщина, 37 лет. Жалоб не предъявляет. При проведении скринингового УЗИ малого таза ТВ-доступом было выявлено образование вблизи устья левого мо-



Рис. 1. Трансбрюшное сканирование. По передней стенке мочевого пузыря лоцируется патологическое гипоэхогенное образование с четкой наружной и внутренней гиперэхогенной границей



Рис. 2. Зона границы неизмененного мышечного слоя стенки мочевого пузыря с тканью лейомиомы
Обозначения: тонкая белая стрелка – слизисто-подслизистый слой по внутренней поверхности образования, широкая белая стрелка – адвентиция по наружному контуру образования, широкая черная стрелка – пограничная зона треугольной формы

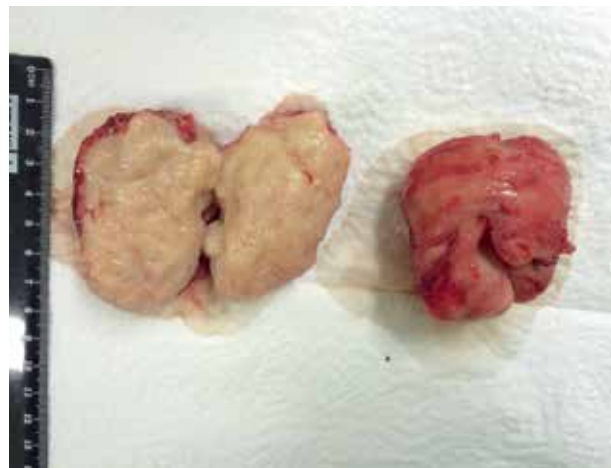


Рис. 3. Макропрепарат удаленной лейомиомы мочевого пузыря

четочника, описанное как экзофитное образование на широком основании. Заключение: «Рак мочевого пузыря (?)». С целью уточнения диагноза больная направлена для проведения экспертного УЗИ.

При проведении экспертного УЗИ на первом этапе исследовали мочевой пузырь трансабдоминальным доступом с использованием конвексного датчика частотой 3,5–5,0 МГц, при котором оценивали состояние стенок мочевого пузыря, локализацию патологического образования, соотношение с отделами мочевого пузыря. Результатом данного этапа обследования было выявление участка вблизи устья левого мочеточника, подозрительного на объемное образование размерами 20 x 10 мм. На втором этапе проводили трансректальное ультразвуковое исследование, при котором ультразвуковой датчик частотой 10–12 МГц вводили в ампулу прямой кишки, производили визуализацию образования, оценивали сохранность наружного и внутреннего гиперэхогенных слоев стенки мочевого пузыря по поверхности опухоли, визуализировали зоны, пограничные опухоли и непораженного мышечного слоя стенки мочевого пузыря в виде гипоэхогенных участков треугольной формы. На основании наличия всех вышеперечисленных признаков диагностировали лейомиому мочевого пузыря вблизи устья левого мочеточника овальной формы размерами 18 x 7 мм, гипоэхогенную, имеющую четкие и ровные контуры (рис. 4). Заключение: «Лейомиома мочевого пузыря в проекции устья левого мочеточника». Принимая во внимание малые размеры образования, его локализацию, отсутствие угрозы уродинамических нарушений со стороны устья левого мочеточника, от хирургического лечения было решено воздержаться и рекомендовать динамическое наблюдение. Боль-

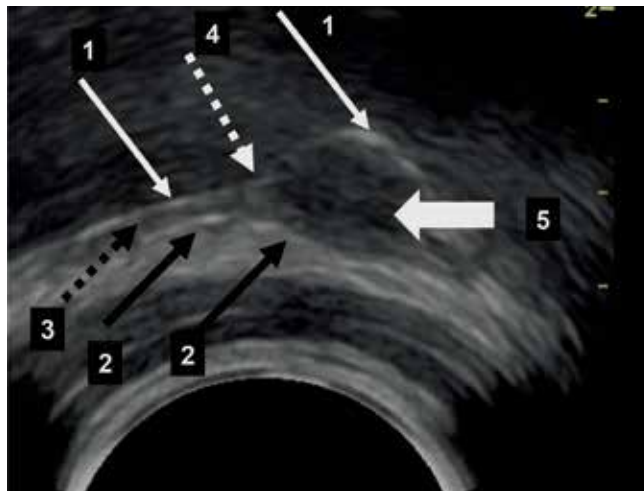


Рис. 4. Лейомиома мочевого пузыря.

Трансректальное сканирование мочевого пузыря

Обозначения: 1 – слизисто-подслизистый слой (гиперэхогенная внутренняя составляющая стенки мочевого пузыря); 2 – адвентиция (гиперэхогенная наружная составляющая стенки мочевого пузыря); 3 – мышечный слой (гипоэхогенная срединная составляющая стенки мочевого пузыря); 4 – зона треугольной формы, пограничная здоровым тканям стенки мочевого пузыря и лейомиомы; 5 – лейомиома

ная находится под наблюдением 6 лет. Состояние описанного образования стабильное.

С помощью использования описанного ультразвукового симптомокомплекса было обследовано 9 больных. В 6 случаях диагноз лейомиомы был подтвержден после гистологического исследования операционного препарата. В 3 случаях больные находятся на длительном диспансерном наблюдении с отсутствием отрицательной динамики со стороны лейомиомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Митина Л. А., Казакевич В. И., Степанов С. О. Ультразвуковая онкоурология. – М.: Медиа Сфера, 2005. – С. 82–83.
2. Опухоли мочевого пузыря. Морфологическая диагностика и генетика: рук-во для врачей / под ред. Ю. Ю. Андреевой, Г. А. Франк; РМАПО. – М., 2011. – С. 29.
3. Способ диагностики лейомиомы мочевого пузыря: пат. № 2611896 Российская Федерация, МПК51 А61В8/08 / Л. А. Строкова, В. С. Декан, О. А. Кириченко, Т. В. Савельева; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России». – № 2016108289, заявл. 10.03.2016; опубл. 01.03.2017. – Бюл. № 7. – 10 с.
4. Рентгеновская компьютерная томография: рук-во для врачей / под ред. Г. Е. Труфанова, С. Д. Рудя. – СПб.: Фолиант, 2008. – С. 994–995.
5. Циститы / Г. Н. Скрябин, В. П. Александров, Д. Г. Кореньков [и др.]. – СПб., 2006. – С. 90–91.
6. Bladder Leiomyoma, presenting as a cystitis-like syndrome / R. Versos, P. Cadilhe, J. Soares [et al.] // The Internet Journal of Urology. – 2002. – Vol. 1, N 2. – URL: <http://ispub.com/IJU/1/2/7774>
7. Leiomyoma of the bladder presenting as acute urinary retention in a female patient: urodynamic analysis of lower urinary tract symptom; a case report / M. Matsushima, H. Asakura, H. Sakamoto [et al.] // BMC Urology. – 2010. – Vol. 10. – P. 13.
8. Lin Y. W., I-Sheng T. Leiomyoma of Urinary Bladder: A Case Report and Literature Review / Hwang Division of Urology, Department of Surgery, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan, R. O. C. // J. Urol. R. O. C. – 2001. – Vol. 12. – P. 96–98.

УДК 616-006-08-06:616.1]-084

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ СИСТЕМНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

^{2,3}Р. В. Орлова, ¹Н. В. Тюкавина, ¹С. Г. Щербак, ¹Д. С. Руденко¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»³ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России»^{2,3}R. V. Orlova, ¹N. V. Tyukavina, ¹S. G. Shcherbak, ¹D. S. Rudenko

MODERN APPROACH TO PREVENTION OF SYSTEMIC CANCER THERAPY-INDUCED CARDIOVASCULAR TOXICITY

¹City hospital № 40²Saint Petersburg State University³Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency

РЕФЕРАТ. Достижения современной противоопухолевой терапии в увеличении продолжительности жизни онкологических пациентов требуют от клинического онколога знаний о возможных проявлениях ассоциированной кардиотоксичности и способах ее предупреждения. Стратегия профилактики, представленная в данной статье, применима лишь к пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Остается недоказанной эффективность профилактической кардиопротективной терапии пациентам из группы низкого риска, что требует дальнейшего поиска более эффективных предикторов кардиоваскулярной токсичности противоопухолевых препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиоваскулярная токсичность, противоопухолевая терапия, профилактика кардиоваскулярной токсичности.

SUMMARY. Marked progress which has been made in life-extending systemic cancer therapy requires special knowledge of possible manifestations and prevention methods of cancer therapy-induced cardiotoxicity. The prevention strategy which is represented in this review can be used only for high-risk group of patients. The efficacy of cardioprotective therapy still isn't proven in low-risk group. The further search of more sensitive cardiotoxicity markers is needed.

KEY WORDS: cardiovascular toxicity, antitumor therapy, cardiovascular toxicity prevention.

Введение

Увеличение продолжительности жизни онкологических пациентов без потери ее качества – основная задача современной противоопухолевой терапии. Потенциальная эффективность проводимого лечения ограничена явлениями токсичности, с которыми неизбежно сталкиваются пациенты, получающие либо интенсивную индукционную терапию при местнораспространенном опухолевом процессе, либо несколько линий системного противоопухолевого лечения при диссеминированных формах онкологических заболеваний.

Кардиотоксичность противоопухолевой терапии

Противоопухолевые препараты могут вызывать широкий спектр кардиотоксических эффектов (табл. 1), большинство из которых предсказуемы, дозозависимы и способны к потенцированию при одновременном применении нескольких кардиотоксичных препаратов [11]. Среди всех возможных кардиоваскулярных осложнений ведущее место занимает дисфункция миокарда с развитием сердечной недостаточности. Критерием развития кардиотоксичности считается снижение фракции выброса

левого желудочка (ФВЛЖ) менее 50% (или не менее чем на 10% от исходной величины) [19].

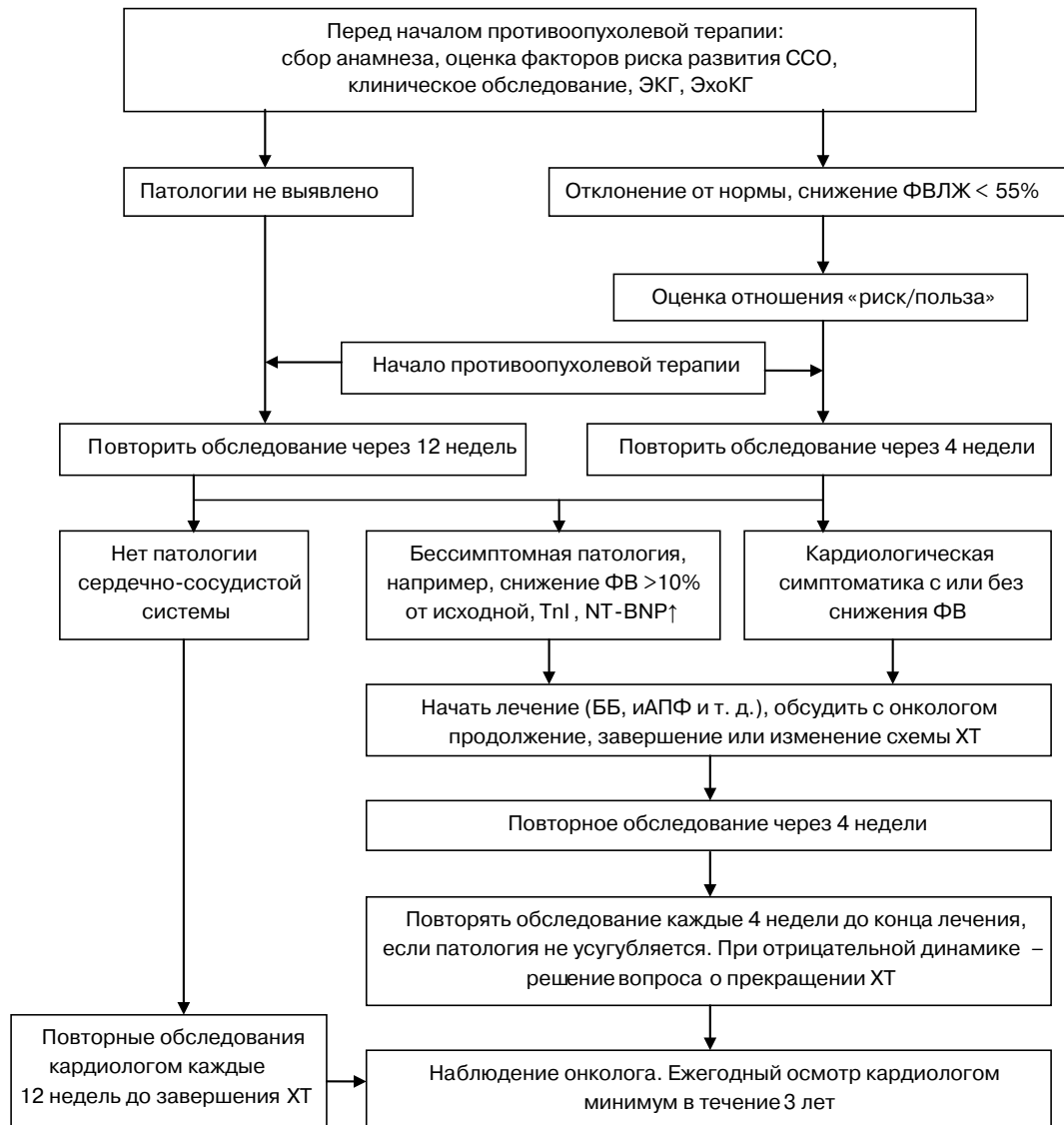
Наиболее изучен механизм кардиотоксического действия препаратов из группы антрациклиновых антибиотиков (доксорубицин, эпирубицин), антиметаболитов (5-фторурацил, цитозар), алкалоидов растительного происхождения (этопозид, доцетаксел, паклитаксел), производных платины и моноклональных антител (трастузумаб). Кардиотоксичность противоопухолевой терапии может носить как обратимый, так и необратимый характер. Механизм прямого необратимого антрациклиноподобного повреждающего действия обусловлен формированием комплексных соединений кардиомиоцитов с ионами железа, что порождает избыточную продукцию свободных радикалов в процессе обмена электронами между хиноновой частью антрациклина, молекулами кислорода и другими донаторами электронов. Вероятность развития сердечной недостаточности в случае применения доксорубицина в суммарной дозе 300 мг/м² составила 1,7%, при увеличении кумулятивной дозы до 400 мг/м² – 4,7%, при 500 мг/м² – 15,7%, при 650 мг/м² – 48% [17]. Некоторые группы противоопухолевых препаратов (фторпиримидины,

Таблица 1

Нежелательные сердечно-сосудистые явления препаратов, применяемых в онкологии

Фармакологическая группа	Наименование препарата	Показания к применению	Сердечно-сосудистые осложнения
Антрациклиновые антибиотики	Доксорубин, эпирубицин, идарубин, митоксантрон, даунорубин	Злокачественные новообразования: молочной железы; шейки матки; эндометрия; яичника; мочевого пузыря; костей и суставных хрящей неуточненных локализаций. Саркома Капоши. Лимфомы. Лейкозы и т. д.	Нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT и эктопическая активность на ЭКГ. Бессимптомное снижение ФВЛЖ. Острый миокардит, перикардит. Транзиторная СН. Внезапная сердечная смерть. ИМ. Токсическая КМП с клинической картиной ХСН
Антиметаболиты: антагонисты пиримидина	5-фторурацил	Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; анального канала; печени и желчных протоков; поджелудочной железы; молочной железы; шейки матки; яичника, колоректальный рак и т. д.	Бессимптомные и обратимые ишемические изменения на ЭКГ, в том числе желудочковая и наджелудочковая эктопическая активность. Кардиалгии, стенокардия, ИМ, очень редко кардиогенный шок
	Цитозар	Лейкозы. Лимфомы	Аритмии. Перикардит. ХСН
Алкалоиды растительного происхождения	Этопозид	Злокачественные новообразования: желудка; легких; костей и суставных хрящей неуточненных локализаций; яичника; яичка; мочевого пузыря; головного мозга. Саркома Капоши. Лимфомы. Лейкозы и т. д.	Стенокардия, ИМ
	Таксаны: паклитаксел, доцетаксел, паклитаксел + альбумин, кабацитаксел	Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; поджелудочной железы; легких; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; мочевого пузыря; головы и шеи. Саркомы мягких тканей. Лейкозы и т. д.	Обратимая брадикардия, нарушение проведения через атриовентрикулярное соединение, предсердные, реже жизнеугрожающие желудочковые аритмии. Токсическая КМП с клинической картиной ХСН
	Алкалоиды барвинка (Vinca Alkaloid): винкристин, винбластин, винорелбин	Злокачественные новообразования: головы и шеи; легких; костей и суставных хрящей; периферических нервов; молочной железы; шейки матки; яичника; яичка; мочеточника; мочевого пузыря. Лимфомы. Лейкозы и т. д.	Стенокардия, ИМ
Алкилирующие препараты: хлорэтиламины	Циклофосфамид, ифосфамид	Злокачественные новообразования: легких; костей и суставных хрящей; молочной железы; шейки матки; яичника; яичка; мочевого пузыря. Лимфомы. Лейкозы и т. д.	Могут потенцировать кардиотоксический эффект антрациклинов. При проведении высокодозной ХТ возможно снижение амплитуды QRS комплекса, неспецифические изменения зубца Т на ЭКГ, тахикардии. Бессимптомное снижение ФВЛЖ. Острый перикардит (чаще геморрагический), редко осложняющийся тампонадой сердца
Производные платины	Цисплатин	Злокачественные новообразования: головы и шеи; желудка; легких; костей и суставных хрящей других, неуточненных локализаций; мезотелиальных и мягких тканей; молочной железы; шейки и тела матки; яичника; полового члена; предстательной железы; яичка; почечных лоханок; мочевого пузыря; головного мозга. Лимфомы и т. д.	Повышает риск тромбообразования. Возможно развитие синусовой брадикардии, блокады левой ветви пучка Гиса, в редких случаях появляются ангинозные боли вплоть до клинической картины ИМ. В отдаленном периоде возможно развитие АГ
Моноклональные антитела	Трастузумаб	Злокачественное новообразование молочной железы, рак желудка	Дилатационная КМП с формированием тяжелой ХСН. Потенцируют развитие кардиотоксических осложнений при совместном применении с паклитакселом и антрациклинами
	Ритуксимаб	Крупноклеточная неходжкинская лимфома	Аритмии, иногда жизнеугрожающие. Стенокардия, ИМ, кардиогенный шок. Клинические проявления ХСН
	Бевацизумаб	Злокачественные новообразования: легких; яичников; брюшины; головного мозга; колоректальный рак и т. д.	АГ, ИМ, транзиторная ишемическая атака ХСН

Сокращения: ИМ – инфаркт миокарда, КМП – кардиомиопатия, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СН – сердечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ – электрокардиография, АГ – артериальная гипертензия, ХТ – химиотерапия



Сокращения: ХТ – химиотерапия, ФВ – фракция выброса, TnI – тропонин I, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид

Рис. 1. Подходы к профилактике и лечению кардиотоксичности при проведении противоопухолевой терапии

мультикиназные ингибиторы), часто используемые в лечении солидных опухолей, могут оказывать непосредственное токсическое действие на стенку артерий, ускоряя прогрессирование атеросклеротических изменений, вызывая артериальную гипертензию (АГ) или ишемические изменения в зоне кровоснабжения [3, 4]. Побочным действием препаратов-ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов и их рецепторов (бевацизумаб, афлиберцепт) является развитие АГ вследствие повышения сосудистого тонуса из-за снижения выработки оксида азота и способности гладкой мускулатуры к релаксации [2]. Трастузумаб – моноклональное антитело, селективно блокирующее внеклеточный домен рецептора к эпидермальному фактору роста человека (HER-2),

обладает как обратимой, так и необратимой кардиотоксичностью [18]. По результатам метаанализа 58 исследований, в которых принимали участие 29 000 пациентов с установленным диагнозом рака молочной железы (РМЖ), получавших терапию трастузумабом, тяжелая кардиотоксичность была выявлена у 3% больных. Частота возникновения тяжелой дисфункции левого желудочка (ЛЖ) зависела от возраста пациента: у лиц моложе 50 лет составила 2,31%, в 50–59 лет – 3,46%, в возрасте старше 60 лет – 4,91%. Дисфункция ЛЖ была статистически значимо выше у пациентов с наличием установленного сердечно-сосудистого заболевания (19,1%), с ожирением (6,5%), сахарным диабетом (6,2%), у курильщиков (5,3%), у пациентов с дислипидемией (3,9%) [15].

Стратегия профилактики

Первым важнейшим этапом профилактики возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов, нуждающихся в противоопухолевой терапии с включением кардиотоксичных препаратов, является выявление факторов риска до начала специального лечения. В кардиологии рутинно используется так называемая стратегия высокого риска, в соответствии с которой профилактические мероприятия проводятся среди лиц с высоким риском заболевания [16]. Данная стратегия применима и в клинической онкологии. К факторам риска, достоверно влияющим на частоту возникновения ССО в процессе противоопухолевого лечения, относятся [15, 19]:

- сопутствующая сердечно-сосудистая патология (хроническая сердечная недостаточность (ХСН), бессимптомная дисфункция ЛЖ, ишемическая болезнь сердца, патология сердечных клапанов, АГ, кардиомиопатия, выраженные нарушения ритма и другая сердечно-сосудистая патология, в том числе ассоциированная с другими хроническими заболеваниями, например, ангиопатией при сахарном диабете (СД); оперативные вмешательства на сердце и сосудах);
- кардиотоксичное лечение в анамнезе (например, лучевая терапия на область средостения или переднюю грудную стенку);
- факторы риска, связанные с образом жизни (курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, гиподинамия);
- демографические факторы риска (возраст менее 18 или более 50 лет – для трастузумаба, более 65 лет – для антрациклинов, семейный анамнез раннего сердечно-сосудистого заболевания).

При выявлении модифицируемых факторов риска, связанных с образом жизни пациента, необходимо рекомендовать отказ от курения и злоупотребления алкоголем, здоровое питание, контроль массы тела и регулярную физическую нагрузку [9].

Вторым этапом после исходной оценки факторов риска является первичное обследование кардиологом с целью определения состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) до начала специального лечения. Первичное обследование показано всем пациентам для выявления бессимптомной дисфункции миокарда у пациентов из группы низкого риска. Оптимальный объем обследования включает: электрокардиографию (ЭКГ), исследование ФВЛЖ методом эхокардиографии (ЭхоКГ) в 2D-режиме по Симпсону, определение биомаркеров повреждения миокарда.

Оценив исходную функцию ССС и сопоставив выявленные факторы риска с результатами обследования пациента, междисциплинарная команда в составе клинического онколога и кардиолога в индивидуальном порядке определяют, возможно ли применение кардиотоксичного препарата для данного пациента, каков оптимальный режим, разовая и суммарная доза препарата, допустимая длительность

терапии, периодичность обследования пациента с целью мониторинга функции сердца в процессе специального лечения [19]. Краткий алгоритм действия представлен на рисунке 1.

Третий этап профилактических мероприятий осуществляется посредством мониторинга за состоянием ССС пациента в процессе и по завершению кардиотоксичного противоопухолевого лечения. Объем обследования в процессе специального лечения идентичен исходному. ЭКГ позволяет выявить широкий спектр проявлений кардиальной токсичности, включая тахикардию в покое, изменения ST-T, нарушения проводимости, удлинение интервала QT или нарушения ритма сердца. Однако эти изменения являются неспецифичными, могут быть преходящими, не связанными с развитием хронической кардиомиопатии. Сроки наблюдения за пациентом с помощью ЭхоКГ, исследования биомаркеров должны быть персонализированы в зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска и схемы противоопухолевой терапии.

Критерием развившейся кардиотоксичности служит снижение ФВЛЖ, которое должно быть подтверждено в двух последовательных исследованиях с интервалом в 2–3 недели одним специалистом на одном оборудовании [10]. Эффективность контроля биомаркеров повреждения миокарда (высокочувствительного тропонина I, натрийуретического пептида и N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа) в качестве предикторов развития ССО противоопухолевого лечения остается спорным вопросом [4].

Возможности кардиопротективной терапии

С целью профилактики кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой терапии возможно применение бета-адреноблокаторов (ББ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР), статинов, хелатирующих агентов или комбинации препаратов разных групп.

Бета-блокаторы. Механизм кардиопротективного действия ББ связан с их антиоксидантной активностью, блокированием апоптозных сигнальных путей, возможностью восстановления работы Ca^{2+} -АТФ-азы и блокирования притока кальция в кардиомиоциты.

Результаты первого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по изучению кардиопротективного эффекта карведилола у пациентов, получающих антрациклин-содержащую химиотерапию (ХТ), были впервые опубликованы в 2006 году в журнале Американской коллегии кардиологов. В исследование было включено по 25 пациентов в группу карведилола 12,5 мг ежедневно в течение 6 месяцев и группу плацебо. Функция сердца оценивалась методом ЭхоКГ до и после ХТ. После 6 месяцев наблюдения снижение ФВЛЖ менее 50% было зафиксировано лишь у 1 пациента

в группе карведилола и у 5 пациентов – в контрольной группе. В группе карведилола не было зафиксировано достоверного снижения ФВЛЖ в процессе ХТ лечения (70,5 против 69,7; $p = 0,3$), однако в контрольной группе ФВЛЖ достоверно снизилась в процессе лечения (68,9 против 52,3; $p < 0,001$), что послужило основанием признать эффективность кардиопротективного действия карведилола у пациентов, получающих антрациклин-содержащую ХТ [14].

Однако, в 2016 году в *European heart journal* британской группой ученых были опубликованы результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования PRADA по изучению кардиопротективной терапии кандесартаном в дозировке 32 мг/сут, метопрололом 100 мг/сут у пациентов с установленным диагнозом раннего РМЖ, получающих антрациклин-содержащую ХТ +/- трастузумаб и лучевую терапию. В исследование было включено 130 пациенток без выраженной сопутствующей патологии. ФВЛЖ оценивалась методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). При оценке ФВЛЖ в динамике на 10–61-й неделях достоверно значимого снижения ФВЛЖ в группе пациентов, получавших кандесартан, зафиксировано не было (-0,8 против -2,6%, $p = 0,026$), что послужило основанием признать его позитивный кардиопротективный эффект в данной группе пациентов. В свою очередь, в группе пациентов, получавших метопролол, не было установлено достоверного влияния на изменение ФВЛЖ (-1,6 против -1,8%, $p = 0,77$). Метопролол достоверно ослаблял подъем сердечного тропонина I ($p < 0,05$), однако в день 80-й не было обнаружено взаимосвязи между снижением уровня тропонина и ФВЛЖ, а также другими параметрами нарушения сердечной функции (все $p > 0,05$) [12].

В 2018 году на ежегодной научной сессии Американской коллегии кардиологов были представлены результаты клинического исследования SECCU, в которое было включено 200 пациентов с установленным диагнозом РМЖ и нормальной ФВЛЖ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: получающие плацебо или карведилол (максимальная допустимая доза – 18,5 мг/сут) в начале ХТ антрациклинами (кумулятивная доза – 240 мг/м²). Средний возраст пациентов составил 51 год в группе карведилола и 53 года – в группе плацебо. Неoadьювантная ХТ была использована у 58,3% пациентов и 43,7%, адьювантная ХТ – у 41,6% и 54,1% соответственно. Паллиативная ХТ использовалась только в двух случаях. После каждого цикла ХТ и по завершению курса ХТ (всего около 24 недель) у каждого пациента выполнялись ЭхоКГ и лабораторный контроль показателей крови (тропонин I и В-типа натрийуретического пептида). Через 6 месяцев ФВЛЖ уменьшилась по меньшей мере на 10% у 15% пациентов, получавших карведилол, и у 14%,

получавших плацебо ($p = 0,84$). Однако по сравнению с плацебо карведилол значительно уменьшал количество сердечного биомаркера тропонина I ($p = 0,003$) и процент пациентов с диастолической дисфункцией (30,2% против 39,3%, $p = 0,039$). Таким образом, использование карведилола не предотвратило снижение ФВЛЖ как маркера развития кардиомиопатии у пациентов, получавших антрациклины, но оказало положительное влияние на диастолическую функцию ЛЖ. Результаты данного исследования подтверждают тот факт, что назначение кардиопротективных препаратов пациентам с исходно низким уровнем риска ССО не влияет на частоту возникновения кардиотоксических осложнений.

Ингибиторы АПФ и бета-блокаторы. В 2013 году были опубликованы данные рандомизированного, плацебо контролируемого исследования OVERCOME по изучению эффективности эналаприла в комбинации с карведилолом и без него при использовании интенсивной антрациклин-содержащей полимотерапии (ПХТ) онкогематологических заболеваний. В исследование было включено 90 пациентов: у 36 диагностирован острый лейкоз, 54 – подверглись аутологической трансплантации стволовых клеток по поводу резистентных к лечению лимфомы Ходжкина или неходжкинских лимфом. Статистически значимые результаты были достигнуты в следующих показателях: преждевременное окончание лечения из-за ХСН – 3 человека в группе эналаприл и карведилол, в группе плацебо – 11 ($p = 0,02$), смерть или ХСН – 3 и 10 больных соответственно ($p = 0,036$), смерть, ХСН или ФВЛЖ $< 45\%$ – 3 и 11 пациентов соответственно ($p = 0,02$). Не было получено статистически значимых различий в таких показателях, как общая смертность ($p = 0,11$), количество больных со снижением ФВЛЖ $> 10\%$ ($p = 0,90$), ХСН или снижение ФВЛЖ $> 10\%$ ($p = 0,22$), количество тяжелых нежелательных явлений ($p = 0,15$). Таким образом, профилактическое назначение эналаприла вместе с карведилолом до и в процессе проведения ПХТ предотвращает развитие левожелудочковой дисфункции [8].

В 2017 году были опубликованы данные проспективного когортного исследования, посвященного применению ингибиторов АПФ и ББ с целью профилактики кардиотоксичности у больных РМЖ, получавших терапию трастузумабом и антрациклинами. В исследование было включено 142 990 женщин 66 лет и старше с впервые установленным диагнозом РМЖ в период с 2001 по 2009 год. Одной когорте пациентов был назначен прием иАПФ и ББ перед началом или сразу после начала противоопухолевой терапии, второй когорте пациентов кардиопротективная терапия не назначалась. Финальные результаты оценивались у 6542 женщин. Назначение кардиопротективной терапии иАПФ и ББ продолжительностью не менее 6 месяцев в сроки

до 6 месяцев включительно от начала противоопухолевого лечения с использованием трастузумаба и антрациклинов достоверно статистически значимо снизило риск кардиотоксичности и смерти. Наличие таких факторов риска как пожилой возраст > 65 лет, поздняя стадия заболевания, коморбидность, предшествующее сердечно-сосудистое заболевание, низкий социально-экономический статус и комбинированная лекарственная терапия статистически значимо увеличивали риск смерти и/или кардиотоксичности ($p < 0,05$) [13].

Статины. В 2015 году The Canadian journal of cardiology опубликовал результаты клинического исследования по изучению влияния статинов на предотвращение ССО. В исследование был включен 51 пациент (33 женщины и 18 мужчин, средний возраст – 48 ± 2 года). Методом МРТ измерялась ФВЛЖ до начала и через 6 месяцев после антрациклин-содержащей ХТ у пациентов с РМЖ, лейкозами, лимфомами. 14 пациентов из 51 получали терапию статинами: 5 пациентов – аторвастатин и 9 – симвастатин. Это были пациенты пожилого возраста с сопутствующей патологией (СД, АГ, гиперлипидемия). У пациентов, получавших статины, ФВЛЖ до начала ХТ составляла $56,6\% \pm 1,4\%$ и $54,1\% \pm 1,3\%$ через 6 месяцев ($p = 0,15$). У 37 пациентов, не получавших терапию статинами, ФВЛЖ до начала ХТ составляла $57,5\% \pm 1,4\%$ и достоверно уменьшилась через 6 месяцев терапии антрациклинами до $52,4\% \pm 1,2\%$ ($p = 0,0003$). В мультивариабельной модели, учитывающей возраст, пол, наличие СД, АГ, гиперлипидемии, ФВЛЖ у пациентов, получавших статины, достоверно не изменилась ($+1,1\% \pm 2,6\%$), в то время как у пациентов, не получавших статины, достоверно снизилась ($-6,5\% \pm 1,5\%$ ($p = 0,03$)) [5].

Железо-хелатирующие агенты. В клинической практике пациентам с метастатическим РМЖ, нуждающимся в продолжении ХТ с включением антрациклиновых антибиотиков и получавшим их ранее в кумулятивной дозе для доксорубицина – 300 мг/м^2 , эпирубицина – 540 мг/м^2 , с целью предупреждения кардиотоксичности рекомендован к использованию дексразоксан. Продукты его гидролиза способны хелатировать свободное и связанное внутриклеточное железо в миокарде, которое участвует в формировании токсических комплексов с антрациклинами, что, в свою очередь, препятствует образованию свободных радикалов в процессе метаболизма антрациклиновых антибиотиков в кардиомиоцитах [20]. Аналогичный кардиопротективный эффект дексразоксана можно достичь у пациентов с местнораспространенными или метастатическими саркомами, нуждающихся в длительном противоопухолевом лечении антрациклинами как наиболее эффективной терапевтической опции. Ввиду невысокой частоты встречаемости мягкотканых сарком у взрослого населения, нет данных

рандомизированных проспективных клинических исследований, подтверждающих эффективность кардиопротективного действия дексразоксана при повторном использовании антрациклиновых антибиотиков в 3–4 линии терапии данного вида опухолей.

В 1997 году The Journal of Clinical oncology опубликовал результаты мультицентровых двойных слепых клинических исследований 088001 и 088006, доказавших эффективность кардиопротективного действия дексразоксана у пациентов с распространенным РМЖ, получающих антрациклин-содержащую ПХТ по схеме FAC (фторурацил, доксорубицин, циклофосфан), ранее получивших кумулятивную дозу доксорубицина 300 мг/м^2 . В группу с плацебо было включено 99 пациентов, получавших ПХТ по схеме FAC + плацебо, 102 пациентки были включены в группу с дексразоксаном. Частота возникновения ХСН в группе пациентов, получавших дексразоксан, составила 3% против 22% в группе плацебо ($p < 0,001$); 26% в группе с дексразоксаном получило не менее 15 циклов ПХТ против 5% в группе с плацебо, что подтвердило высокую кардиопротективную эффективность дексразоксана [1, 7]. В одном из исследований (088001) было зафиксировано снижение частоты объективных ответов на ХТ: 46,8% – в группе дексразоксана и 60,5% – в группе плацебо (95% CI, -25% против -2%; $p = 0,019$) [19]. Однако в обоих исследованиях не было зарегистрировано достоверной разницы в общей и беспрогрессивной выживаемости между группами дексразоксана и плацебо. Негативное влияние дексразоксана на частоту объективных ответов также было опровергнуто многими другими исследованиями [17].

Заключение

На сегодняшний день нет единой системы стратификации риска возникновения ССО у онкологических пациентов, получающих кардиотоксичную противоопухолевую терапию. Отсутствие системы стратификации риска не позволяет определить достоверно эффективную периодичность обследования пациентов с целью выявления ранних признаков кардиотоксичности. Основываясь на имеющихся знаниях о проявлениях кардиотоксичности, владея современными методами ранней диагностики и профилактики, закономерно создание междисциплинарных групп в составе клинического онколога и кардиолога для персонализации путей профилактики и лечения кардиотоксичности противоопухолевой терапии. Более того, персонализированный подход позволит избежать гипо- или гипердиагностики сердечно-сосудистых осложнений.

Представленные результаты по профилактической кардиопротективной терапии позволяют сделать вывод о достаточно высокой эффективности использования сочетания ингибиторов АПФ и ББ

в группе высокого риска ССО. Эффективно применение железо-хелатирующих агентов с кардиопротективной целью у пациентов, нуждающихся в длительной антрациклин-содержащей терапии по поводу метастатического рака молочной железы. Эффективно применение статинов у пациентов пожилого возраста с имеющейся сердечно-со-

судистой патологией. Данная группа пациентов требует долгосрочного наблюдения междисциплинарной группой с целью своевременного выявления отсроченных ССО. Необходимы дальнейшие исследования, определяющие объем и периодичность обследования пациентов, получающих кардиотоксичную противоопухолевую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer / S. M. Swain, F. S. Whaley, M. C. Gerber [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1318–1332.
2. Cardiotoxicity and oncological treatments / A. Schlitt, K. Jordan, D. Vordermark [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2014. – Vol. 111 (10). – P. 161–168.
3. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil / P. Alter, M. Herzum, M. Soufi [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 4 (1). – P. 1–5.
4. Chen M. H. Cardiac dysfunction induced by novel targeted anticancer therapy: An emerging issue // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2009. – Vol. 11. – P. 167–174.
5. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function / R. Chotenimitkhun, R. Jr. D'Agostino, J. A. Lawrence [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 31. – P. 302–307.
6. Colombo A., Cardinale D. Future Cardiol. Using cardiac biomarkers and treating cardiotoxicity in cancer // *Future Cardiol.* – 2013. – Vol. 9 (1). – P. 105–118.
7. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy / S. M. Swain, F. S. Whaley, M. C. Gerber [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1333–1340.
8. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiON of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies) / X. Bosch, M. Rovira, M. Sitges [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 2355–2362.
9. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment / S. I. Mishra, R. W. Scherer, C. Snyder [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 15 (8). – CD008465.
10. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / J. C. Plana, M. Galderisi, A. Barac [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27 (9). – P. 911–939.
11. Floyd J. D., Perry M. C. Cardiotoxicity of cancer therapy. Chapter 19 // *The chemotherapy source book* / ed. M. C. Perry – 4th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – P. 179–191.
12. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol / G. Gulati, S. L. Heck, A. H. Ree [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 1671–1680.
13. Prevention of trastuzumab and anthracycline-induced cardiotoxicity using angiotensin-converting enzyme inhibitors or β -blockers in older adults with breast cancer / S. Wittayanukorn, J. Qian, S. C. Westrick [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 23. – Publish Ahead of Print. DOI: 10.1097/COG.0000000000000389. PMID: 28537988.
14. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy / N. Kalay, E. Basar, I. Ozdogru [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2258–2262.
15. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer / S. Mantarro, M. Rossi, M. Bonifazi [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2016. – Vol. 11 (1). – P. 123–140.
16. Rose G. The strategy of preventive medicine. – Oxford: Oxford University Press, 1992.
17. Swain S. M., Whaley F. S., Ewer M. S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97. – P. 2869–2879.
18. Trastuzumab and target-therapy side effects: Is still valid to differentiate anthracycline Type I from Type II cardiomyopathies? / G. Riccio, C. Coppola, G. Piscopo [et al.] // *Hum. Vaccin Immunother.* – 2016. – Vol. 12. – P. 1124–1131.
19. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Munoz [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2768–2801.
20. Vejpongsa P., Yeh E. T. H. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Challenges and Opportunities // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2014. – Vol. 64 (9). – P. 938–945.

УДК 616.831-005.4

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА – НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

¹А. В. Зоренко, ^{2,3}С. О. Мазуренко, ²А. К. Грузманов, ²Н. А. Гудкова, ¹О. М. Ильина, ¹А. Д. Максимов, ¹Н. М. Миронова

¹СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия»

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

³ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России»

¹A. V. Zorenko, ^{2,3}S. O. Mazurenko, ²A. K. Gruzmanov, ²N. A. Gudkova, ¹O. M. Ilyina, ¹A. D. Maximov, ¹N. M. Mironova

RISK FACTORS FOR ISCHEMIC STROKE – UNRESOLVED PROBLEMS

¹City Saint George Hospital

²Saint Petersburg State University

³Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency

РЕФЕРАТ. Показатели заболеваемости и смертности от ишемического инсульта в России – одни из самых высоких в мире. Несмотря на высокую социальную значимость заболевания, за последние десять лет не произошло существенного улучшения эпидемиологических показателей заболевания. В статье предпринята попытка анализа причин высокой заболеваемости и смертности от ишемического инсульта в Российской Федерации. В результате исследования выявлена актуальная и неосвещенная проблема в специальной литературе: крайне низкая приверженность к лечению больных ишемическим инсультом в России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемический инсульт, факторы риска, приверженность терапии, фибрилляция предсердий.

SUMMARY. Rates of morbidity and mortality from ischemic stroke in Russia are among the highest in the world. Despite the high social importance of the disease there has been no significant improvement in epidemiological indicators of the disease in the last ten years. This article attempts to analyze the causes of high morbidity and mortality from ischemic stroke in the Russian Federation. As a result of the study, the topical and unlit problem in the special literature is revealed: extremely low adherence to the treatment of patients with ischemic stroke in Russia.

KEY WORDS: ischemic stroke, risk factors, therapy compliance, atrial fibrillation.

Актуальность проблемы

Ишемический инсульт относится к важнейшим медицинским и социальным проблемам в Российской Федерации. Инсульт характеризуется высокой смертностью, а также инвалидностью. По данным ВОЗ, среди всех причин смерти инсульт занимает второе место в мире. В России проживает более 1 млн человек, перенесших инсульт, примерно 80% являются инвалидами [2]. В России заболеваемость инсультом составляет 374 новых случая на 100 тысяч населения в год [2]. Эти цифры пугающе высоки. Несмотря на чрезвычайную социальную значимость заболевания, в течение последних десяти лет не было достигнуто существенного улучшения эпидемиологических показателей в Российской Федерации по данному заболеванию. В настоящей статье предпринята попытка проанализировать причины высокой заболеваемости и смертности от ишемического инсульта в Российской Федерации на примере больных одного специализированного отделения многопрофильной больницы.

Материалы и методы

Для осуществления данной работы было проведено исследование 119 больных, проходивших лечение в отделениях реанимации и неврологии СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Велико-

мученика Георгия», с диагнозом «ишемический инсульт». В исследование входила оценка следующих факторов риска ишемического инсульта: избыточный вес, курение, атеросклероз сосудов головного мозга, мерцательная аритмия, сахарный диабет и дислипидемия. Рассматривались лабораторные показатели на момент госпитализации: глюкоза и холестерин плазмы крови. Также анализировалась терапия, которую пациенты получали до момента поступления в стационар и приверженность пациентов к рекомендованной терапии. Все пациенты с мерцательной аритмией анализировались по шкале CHA₂DS₂-VASc – это простой клинический инструмент для прогнозирования риска ишемического инсульта и системной тромбоэмболии при фибрилляции предсердий [1]. Максимальное число баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc – 9 [10].

Результаты исследования

Из 119 пациентов, перенесших ишемический инсульт, у 78 человек (65%) имелись подтвержденные ультразвуковым исследованием атеросклеротические поражения брахиоцефальных сосудов. 29 пациентов (24%) страдали мерцательной аритмией, из них 24 никогда не принимали антикоагулянтов. Из пациентов, не принимавших антикоагулянты, также было трое с протезированными клапанами сердца, двое – с постинфарктной аневризмой ле-

вого желудочка. При этом все пациенты с мерцательной аритмией в анамнезе имели более 4 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. У 31 пациента (26%) был подтвержденный диагноз – сахарный диабет 2-го типа, у 6 пациентов (5%) – дислипидемия, а избыточный вес (индекс массы тела > 25) отмечался у 82% пациентов, у 38% всех пациентов индекс массы тела превышал 30 единиц, что соответствовало диагнозу «ожирение» по критерию ВОЗ. При этом уровень глюкозы в биохимическом анализе крови, взятом натощак, был повышен у 76 больных (64%), а показатели общего холестерина значительно превышали 5,2 ммоль/л в 54 случаях (45%). Из 31 пациента с установленным до поступления в стационар сахарным диабетом лишь у 2 пациентов (6%) концентрация глюкозы венозной плазмы была в норме. Из 6 пациентов с установленным до поступления в неврологическое отделение диагнозом «нарушение липидного обмена» ни один не принимал рекомендованные статины. В результате устного опроса было выявлено, что только 22 (18%) пациента придерживались полноценной терапии основных заболеваний, 53 (44%) указывали на длительный стаж курения. Средний возраст курильщиков, перенесших инсульт, был всего 62,0 ± 12,3 года. Средний возраст пациентов, которые, по их собственным словам, никогда не курили, составил 71,0 ± 13,1 года. 89% больных имели 2 и более фактора риска развития инсульта, при этом лишь 18%, как было указано выше, придерживались сколько-нибудь адекватной терапии на амбулаторном этапе. При этом многие пациенты часто принимали различные лекарства, руководствуясь собственными представлениями о необходимости лечения. Так, например, наиболее часто можно было услышать от пациентов, страдающих пароксизмами мерцательной аритмии, что они принимали антиагреганты, а пациенты с артериальной гипертензией – предписанные им гипотензивные препараты только когда чувствовали себя плохо при повышенном артериальном давлении.

Обсуждение

Из представленных результатов видно, что пациенты, перенесшие ишемический инсульт, в подавляющем большинстве имели сразу несколько хронических состояний, повышающих риск развития острого нарушения мозгового кровообращения. При этом лишь малая часть больных получала хотя бы минимальную адекватную терапию коморбидных с инсультом заболеваний, то есть занималась профилактикой инсульта до его непосредственного развития. Ишемический инсульт стоит рассматривать не только как проблему своевременной диагностики и грамотной компенсации факторов риска развития инсульта, таких как: избыточный вес, курение, сахарный диабет, нарушение липидного обмена, атеросклероз, арте-

риальная гипертензия и мерцательная аритмия, но и как интегральный показатель развития здравоохранения в стране. В странах бывшего СССР и Китае заболеваемость ишемическим инсультом крайне высока – более 350 человек на 100 тысяч населения. В странах бывшего социалистического лагеря, ныне являющихся членами Европейского союза (ЕС), заболеваемость в целом выше, чем в среднем по ЕС: 270 на 100 тысяч и 130 на 100 тысяч человек соответственно [6]. В целом в этих странах абсолютно разные культурные и пищевые традиции и уровень жизни, но схожая система организации здравоохранения. В отношении смертности можно наблюдать схожую картину: она высока в странах бывшего СССР и бывшего социалистического лагеря – 130 и 110 на 100 тысяч человек соответственно, относительно низкая в странах Западной Европы и Северной Америки – менее 40 на 100 тысяч человек. Причем в США, несмотря на чуть более высокую заболеваемость, смертность от ишемического инсульта несколько ниже, чем в Западной Европе [6]. Для сравнения: заболеваемость инсультом в ФРГ еще в 1998 году составляла 174 на 100 тысяч населения, в США – 200–300 человек на 100 тысяч населения [11]. В целом в развитых странах ишемический инсульт встречается с частотой не более чем 250 на 100 тысяч населения. Для комплексного подхода в изучении этой проблемы следует вникнуть в эпидемиологию заболеваний, ассоциированных с риском развития ишемического инсульта в перечисленных странах, таких как: сахарный диабет и фибрилляция предсердий. По поводу таких важных факторов риска, как церебральный атеросклероз и метаболический синдром, нет доступных достоверных эпидемиологических данных, что является безусловным упущением. Сахарным диабетом 2-го типа болеет 2854,6 из 100 тысяч взрослых россиян [1]. Для сравнения: в США – 7554 на 100 тысяч населения, в Германии – 9193 на 100 тысяч населения [6]. Что касается заболеваемости фибрилляцией предсердий, то в США и Германии она более чем в пять раз выше, чем в РФ [5]. Учитывая патогенетическую связь ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, атеросклероза, можно сделать вывод, что частота ассоциированных с ишемическим инсультом патологий в указанных странах тоже выше. То есть чаще выявлялись заболевания, которые могут приводить к инсульту, но ниже заболеваемость и смертность от ишемического инсульта. Профилактика должна быть направлена на выявление факторов риска у пациентов и их коррекцию [2]. Основные модифицируемые факторы риска: артериальная гипертензия, ожирение, курение, сахарный диабет, нарушения липидного обмена. У 26% больных ишемическим инсультом отмечается фибрилляция предсердий.

Немаловажным фактором профилактики ишемического инсульта является строгое соблюдение клинических рекомендаций врачами амбулаторного звена [4, 8], выявление пациентов с высоким риском развития ишемического инсульта, оценка таких пациентов по шкале CHA₂DS₂-VASc или аналогичной и назначение пожизненного приема антикоагулянтов пациентам группы высокого риска развития ишемического инсульта [12]. В России, напротив, пожизненная антикоагулянтная терапия назначается зачастую лишь пациентам с постоянной формой фибрилляции предсердий и то не всегда. Так нередко игнорируются такие факторы риска, как пароксизмы фибрилляции предсердий, которые продолжаются более суток [8]. В исследованной группе пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии значительная часть получала различные дозы аспирина, лишь незначительная часть больных получала варфарин и другие антикоагулянты. В целом, учитывая схожие показатели заболеваемости и смертности от ишемического

инсульта в различных группах государств, можно сказать, что заболеваемость, диагностика и смертность от ишемического инсульта прямо зависят от социально-экономической системы страны. Огромное значение имеют охват населения амбулаторной помощью и такое важное мероприятие, как диспансеризация. 80% больных, перенесших инсульт, является инвалидами, что тяжелым бременем ложится не только на их семьи, но и на государственные службы. Очень важной в этом свете выглядит просветительская деятельность врачей, прежде всего врачей поликлиник. Амбулаторное звено – основа здравоохранения любой страны. Задачей здравоохранения должна быть не только скорая помощь при развитии угрожающих жизни состояний, но и увеличение охвата населения поликлинической помощью, проведение диспансеризаций, непрерывное образование врачей амбулаторного звена. Только таким образом можно будет заметно снизить показатели заболеваемости, смертности и инвалидности от ишемического инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 года и перспективы развития // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 3. – С. 5–22.
2. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/
3. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010) / Л. В. Стаховская, О. А. Ключихина, М. Д. Богатырева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 5. – С. 4–10.
4. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A. J. Camm, G. Y. Lip, R. De Caterina [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33 (21). – P. 2719–2747.
5. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza [et al.] // Clin. Epidemiol. – 2014. – Vol. 6. – P. 213–220.
6. Feigin V. L. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. – 2014. – Vol. 18. – P. 245–254.
7. Forouhi N. G., Wareham N. J. Epidemiology of diabetes // Medicine (Abingdon). – 2014. – Vol. 12. – P. 698–702.
8. Herold Innere Medizin / G. Herold [et al.]. – 2016. – S. 291–295.
9. Kolominsky-Rabas P. L., Sarti C., Heuschmann P. U. A prospective community-based study of stroke in Germany – The Erlangen Stroke Project (ESPro) incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 2501–2506.
10. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation / G. Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 137 (2). – P. 263–272.
11. Soler E. P., Ruiz V. C. Epidemiology and Risk Factors of Cerebral Ischemia and Ischemic Heart Diseases: Similarities and Differences // Curr. Cardiol. Rev. – 2010. – Vol. 6. – P. 138–149.
12. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation / B. F. Gage, A. D. Waterman, W. Shannon [et al.] // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2864–2867.

УДК 616.151.5

НАБЛЮДЕНИЕ УСПЕШНОГО ТРОМБОЛИЗИСА ПРИ ТРОМБОЗЕ ОБОИХ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНОГО С ОТКРЫТЫМ ОВАЛЬНЫМ ОКНОМ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

^{1,2}Н. Ю. Семиголовский, ¹Б. А. Азанов, ¹Е. В. Иванова, ¹А. В. Ошурков, ^{1,2}Ю. С. Титков, ¹Н. Г. Леднева, ²С. Н. Семиголовский, ¹Л. Б. Сухобская, ¹Т. С. Вишнякова, ¹Т. Н. Енькина, ¹Е. А. Тимофеева, ¹А. М. Минаева

¹ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России»

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

^{1,2}N. Yu. Semigolovskii, ¹B. A. Azanov, ¹E. V. Ivanova, ¹A. V. Oshurkov, ^{1,2}Yu. S. Titkov, ¹N. G. Ledneva, ²S. N. Semigolovskii, ¹L. B. Suhobskaya, ¹T. S. Vishnyakova, ¹T. N. Enkina, ¹E. A. Timofeeva, ¹A. M. Minaeva

CASE REPORT OF SUCCESSFUL THROMBOLYSIS IN BOTH ATRIA THROMBOSIS IN A PATIENT WITH AN OPEN OVAL WINDOW AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA

¹Sokolov' Hospital № 122 of the Federal Medical and Biological Agency

²Saint Petersburg State University

РЕФЕРАТ. Представленное ниже клиническое наблюдение продолжает серию наших публикаций о тяжелых тромбоэмболических расстройствах у больных с гипергомоцистеинемией. На сегодня считается, что у пациентов с острой массивной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), сопровождающейся нестабильностью гемодинамики, имеются показания к urgentному тромболитическому лечению. В случаях массивной ТЭЛА и стабильной гемодинамики показания к тромболитическому лечению могут быть рассмотрены при наличии признаков дисфункции правого желудочка. У гемодинамически стабильных пациентов без признаков правожелудочковой дисфункции тромболитики не показаны, используются лишь антикоагулянты. Вопрос лечения тромбоза левого предсердия в настоящее время остается открытым, поскольку высок риск фрагментации тромбов с последующей системной эмболизацией, которая может вызвать инсульт, инфаркт миокарда, ишемию кишечника или конечностей. Согласованные рекомендации по лечению тромба левого предсердия на сегодняшний день отсутствуют, однако тромболитики здесь могут рассматриваться как препараты первой линии, поскольку в литературе описаны отдельные наблюдения успешных исходов со ссылками на рекомендации по лечению тромбоза искусственного митрального клапана.

Вскоре после внутривенного введения тромболитика в нашем случае наблюдалось улучшение самочувствия и состояния, снижение одышки, тахикардия. На следующий день инфузию нефракционированного гепарина (НФГ) прекратили, и пациенту назначили низкомолекулярный гепарин (НМГ) подкожно, а также ультразвуковые ингаляции НФГ (наш патент 2004 № 222-45-25). Эхокардиографически обнаружено уменьшение размеров правых камер сердца и левого предсердия, снижение степени легочной гипертензии. Тромбы в полостях сердца не выявлялись. Выявлено открытое овальное окно (ООО), тромбоз глубоких вен нижней конечности, гипергомоцистеинемия. Остается гадать, образовались ли тромбы в предсердиях больного *in situ* в результате фибрилляции предсердий или же тромб в правом предсердии появился, как обычно, мигрируя из вен нижней конечности, а затем при попадании в легочный ствол в момент повышения давления в этом предсердии через ООО проник в левое предсердие.

Представленный случай демонстрирует возможность благоприятного исхода массивной ТЭЛА у больного с тромбозом обоих предсердий и глубоких вен нижней конечности, с длительно существовавшей фибрилляцией предсердий и популярным

SUMMARY. The following clinical observation continues a series of our publications on severe thromboembolic disorders in patients with hyperhomocysteinemia.

As it is considered today, that in patients with acute massive pulmonary embolism (PE), accompanied by instability of hemodynamics, there are indications for urgent thrombolysis. In cases of massive PE and stable hemodynamics, indications for thrombolytic treatment may be considered if there are signs of right ventricular (RV) dysfunction. Hemodynamically stable patients without signs of RV-dysfunction are not shown to have thrombolytic, they should receive only anticoagulants. Around the treatment of left atrial thrombosis, on the other hand, disputes are being conducted nowadays, since the high risk of its fragmentation with subsequent systemic embolization that can cause stroke, myocardial infarction, bowel or limb ischemia. Since the use of thrombolytics in left atrial thrombosis is currently not regulated by the existing guidelines, isolated observations of such cases are readily published in authoritative foreign issues with references to the recommendations for the treatment of thrombosis of valve prostheses.

Soon after the introduction of thrombolytic in our case, there was an improvement in health and condition, decrease in shortness of breath, tachycardia. The next day, heparin infusion (HI) was stopped, and patient was prescribed a ultrasonic inhalation of unfractionated heparin (UFH) (our patent 2004 № 222-45-25). The size of the right chambers of the heart and the left atrium and degree of pulmonary hypertension decreased next day one. Blood clots in the cavities of the heart were not visible. That is probably open foramen ovale (OFO). As if our patient was diagnosed with hyperhomocysteinemia also and deep veins thrombosis, it remains to wonder: whether the clots formed in the patient's atria *in situ* as a result of atrial fibrillation; or a clot in the right atrium appeared, as usual, migrating from the veins of the lower limb, and then when it enters the pulmonary trunk at the time of increased pressure in this atrium through OFO penetrated into the left atrium.

This case report demonstrate the possibility of a favorable outcome of massive PE in a patient with thrombosis of both Atria and deep veins of the lower limb, with long-existing atrial fibrillation, popular congenital heart disease (CHD) and hyperhomocysteinemia, in case of timely diagnostics and adequate therapy. The latter included systemic thrombolysis, infusion of HI, followed by HI ultrasonic (nebulizer) inhalation (our RF patent № 222-45-25, 2004) and subcutaneous use of UFH (enoxaparin).

врожденным пороком сердца (ООО) на фоне гипергомоцистеинемии при условии своевременной современной диагностики и адекватной терапии. Последняя включала системный тромболитис, инфузионное введение НФГ с последующими небулайзерными ингаляциями, а также подкожное применение НМГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тромбоз легочной артерии, тромбоз глубоких вен конечностей, открытое овальное окно, дефект межпредсердной перегородки, гипергомоцистеинемия, сцинтиграфия, эхокардиография, ультразвуковые ингаляции гепарина, тромболитис.

Представленное ниже клиническое наблюдение продолжает серию наших публикаций о тяжелых тромбоземболических расстройствах у больных с гипергомоцистеинемией [1–5, 7–9].

Больной И., 52 года, поступил в отделение кардиореанимации в день госпитализации 21.12.2017 с диагнозом врача скорой помощи: «Пароксизм фибрилляции предсердий неизвестной давности, подозрение на тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА)».

Жаловался на одышку при минимальных нагрузках, сердцебиение. Считает себя больным в течение 3 дней, когда внезапно появилась одышка, ощущение сердцебиения, эпизоды гипотонии. Перенесенные заболевания: гипертоническая болезнь, язвенная болезнь 12-перстной кишки с редкими обострениями, травма левого глаза 20 лет назад. Базовая терапия: конкор, нолипрел.

Состояние больного при поступлении – тяжелое. Пациент избыточной массы тела (122 кг при росте 171 см) с одышкой в покое (24 в мин.), с тахикардией (фибрилляция предсердий, частота желудочковых сокращений – 140 в мин.), с АД 87/60 мм рт. ст., с диффузным цианозом, с сатурацией кислорода

KEY WORDS: pulmonary embolism, deep vein thrombosis of the extremities, open oval window, atrial septal defect, hyperhomocysteinemia, scintigraphy, echocardiography, ultrasonic inhalation of heparin, thrombolysis.

по пульсоксиметру 82% (без кислородотерапии), при инсуффляции кислорода трансназальным катетером – 91%.

Согласно индексу PESI (табл. 1) вероятность летального исхода в ближайшие 30 дней у пациента оценивалась при поступлении как максимальная (класс V, 132 балла, то есть > 125 баллов) – «очень высокая ожидаемая смертность (27,1%)» [6].

В клиническом анализе крови (табл. 2) обращал на себя внимание лейкоцитоз 22,1 x 10⁹/л без палочкоядерного сдвига.

Исходный уровень Д-димера (табл. 3) у больного составил 6203 нг/мл (норма – до 250 нг/мл), фибриногена – 5,5 г/л (норма – до 4,0 г/л), протромбиновый индекс – 66%, МНО – 1,31.

На обзорной рентгенограмме грудной клетки в прямой проекции (рис. 1) легкие расправлены. На фоне фиброзно- и застойно-усиленного и деформированного легочного рисунка видимых свежих очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. В проекции нижних отделов левого легкого отмечается участок неоднородного линейного уплотнения легочной ткани, вероятнее всего, плевродиафрагмальная спайка. Корни легких бесструктурны,

Таблица 1

Индекс оценки тяжести ТЭЛА PESI

Признак	Баллы	
1. Демографические характеристики: Возраст Мужской пол	Балл равен числу лет +10	
2. Сопутствующие заболевания: Рак Сердечная недостаточность Хронические заболевания легких	+30 +10 +10	
3. Клинические симптомы: ЧСС ≥ 110 уд/мин САД < 100 мм рт. ст. ЧДД ≥ 30 в мин. Температура тела < 36,0 °С Ментальные нарушения Сатурация крови < 90%	+20 +30 +20 +20 +60 +20	
Класс	Сумма баллов	Вероятность 30-дневной смерти
I – очень низкий риск	≤ 65	0,8%
II – низкий риск	66–85	2,5%
III – умеренный риск	86–105	4,3%
IV – высокий риск	106–125	9,9%
V – очень высокий риск	> 125	27,1%

Таблица 2

Гематологические показатели у больного И.

Показатель	Норма	21.12.2017	23.12.2017	24.12.2017	25.12.2017
Эритроциты	М 4–5 × 10 ¹² /л	5,03	4,59	4,78	4,96
Гематокрит	М 40–48%	45,0	42,6	42,8	45,4
Гемоглобин	М 130–160 г/л	152	133	137	143
Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците (MCH)	27–35 пг	30,2	29,1	28,7	28,8
Средний объем эритроцита (MCV)	80–100 фл	89,5	92,8	89,5	91,4
Индекс анизотропии (RDW)	11,6–13,7%	14,2	14,8	14,3	14,8
Тромбоциты	180–400 × 10 ⁹ /л	246	180	242	252
Лейкоциты	4–9 × 10 ⁹ /л	22,1	13,0	9,9	8,9
Палочкоядерные нейтрофилы	1–6%	5	3	1	1
Сегментоядерные нейтрофилы	47–72%	76	77	69	70
Эозинофилы	0–5%	0	1	1	2
Лимфоциты	19–37%	13	16	21	20
Моноциты	3–11%	6	3	8	6
Базофилы	0,5–1%	0	0	0	1
Скорость оседания эритроцитов	М 2–10 мм/ч	7	5	6	12

Таблица 3

Биохимические показатели крови у больного И.

Показатель	Норма	21.12.2017 12:21	21.12.2017 16:03	21.12.2017 23:00	22.12.2017 07:30	22.12.2017 11:09	23.12.2017 08:30	25.12.2017 08:00
АЧТВ	0,8–1,1		1,31	2,08	4,31	2,59	1,9	1,0
Гомоцистеин	3,4–13,8 мкмоль/л					19,20		
Д-димер	0–250 нг/мл	6203					2741	947
МНО	1–1	1,31					1,21	1,12
% протромбина по Квику	70–120%	66,0					74,0	84,0
Фибриноген	2–4 г/л	5,5					4,0	
С-реактивный белок	0–10 мг/л							11,4

расширены (частично перекрыты). Реберно-диафрагмальные синусы прозрачны с обеих сторон. Купол диафрагмы расположен по передним отрезкам VI ребер. Тень средостения умеренно расширена. Сердце увеличено, талия его сглажена. Аорта уплотнена и расширена.

По ЭКГ определялась фибрилляция предсердий, тахиформа с частотой желудочковых сокращений 140 в мин., синдром QIIISITIII, признаки нагрузки на правый желудочек.

По ЭхоКГ (рис. 2), выполненной сразу же 21.12.2017 в отделении кардиореанимации, выявлено расширение левого предсердия (50 мм), правых камер сердца, легочной артерии. В обоих предсердиях

определялись Эхо-неоднородные подвижные тромбы с фиксацией в области овального окна. Легочная гипертензия достигала 3-й степени (90 мм рт. ст.).

Немедленно был выполнен системный тромболизис препаратом актилизе (10 мг в/в струйно в течение 2 мин., затем – 90 мг в/в капельно в течение 2 ч.) с последующей инфузией нефракционированного гепарина (стартовая скорость – 1000 Ед/ч) под контролем АЧТВ (табл. 3). Перед введением актилизе больной получил инъекцию дексона (8 мг). Частота сердечных сокращений контролировалась приемом верапамила (40 мг × 3), инфузией дигоксина. Профилактически назначен антибиотик цефтриаксон (1,0 × 2).

Как считается в наши дни, у пациентов с острой массивной ТЭЛА, сопровождающейся нестабильностью гемодинамики, имеются показания к срочному тромболитису. При массивной ТЭЛА и стабильной гемодинамике могут быть рассмотрены показания для тромболитического лечения в случае, если присутствуют признаки дисфункции правого желудочка (ПЖ). Гемодинамически стабильным пациентам без признаков дисфункции ПЖ тромболитик не показан, они должны получать лишь антикоагулянты [11]. Тромбы правого предсердия встречаются примерно в 18% случаев у больных с острой массивной ТЭЛА и их наличие не связывают, как полагают, с повышением летальности из-за высокого риска фрагментации и рецидивирующей легочной эмболии [18, 24]. Причем введение тромболитика повышало выживаемость по сравнению с антикоагуляционной терапией или хирургическим вмешательством по поводу тромбов в правых отделах сердца [27]. Имеется несколько сообщений о случаях, в которых, как указывалось, тромболитик растворял тромбы правого предсердия без каких-либо осложнений [13, 31]. Вокруг лечения тромбоза левого предсердия, с другой стороны, ведутся споры [30], поскольку высок риск его фрагментации с последующей системной эмболизацией, способной вызвать инсульт, инфаркт миокарда, кишечника или ишемию конечностей. Сообщалось и о частичной или полной окклюзии митрального отверстия, которая может вызвать синкопальное состояние или отек легких [15]. Поскольку использование тромболитиков при тромбозе левого предсердия на сегодня не регламентировано существующими мировыми Гайдлайнами, единичные наблюдения таких случаев охотно публикуются в авторитетных зарубежных изданиях [30] со ссылками на рекомендации по лечению тромбоза протезов клапанов.

Вскоре после введения тромболитика в нашем случае отмечено улучшение самочувствия и состояния, уменьшение одышки, тахикардии. На следую-

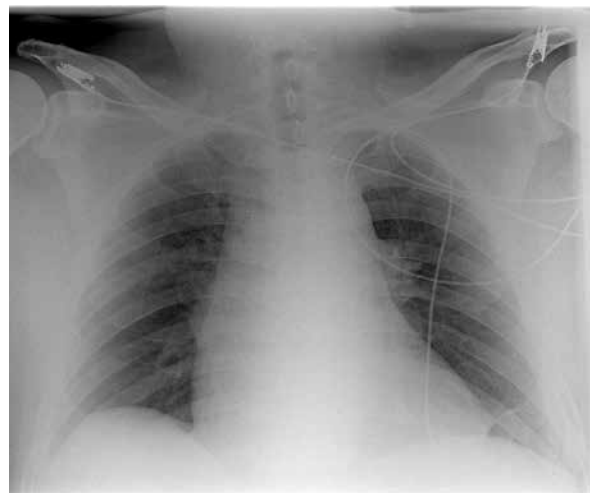


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки больного И. от 21.12.2017

щий день инфузия гепарина остановлена, назначен клексан, ультразвуковые ингаляции нефракционированного гепарина (наш патент 2004 года [1]).

По ЭхоКГ на следующий день после госпитализации 22.12.2017 (рис. 3) видно, как уменьшились размеры правых камер сердца, левого предсердия. Снизилась и степень легочной гипертензии. Тромбы в полостях сердца не видны. В области овальной ямки в режиме ЦДК визуализировался минимальный непостоянный поток со сбросом слева направо диаметром до 1 мм – вероятно, открытое овальное окно (ООО).

Надо отметить, что распространенность ООО в общей популяции оценивается примерно в 25–30% [24], причем у большинства пациентов ООО протекает бессимптомно, но у некоторых может наблюдаться инсульт или транзиторные ишемические атаки [26], а также мигрень [28]. Любая ситуация, повышающая давление в камерах правого сердца и изменяющая градиент давления между предсердиями, может открыть внутрисердечный шунт через ООО, создавая угрозу парадоксальной



Рис. 2. ЭхоКГ больного И. от 21.12.2017 – субкостальная позиция (слева) и 4-камерная позиция (справа) – отчетливо видны тромбы в правом и левом предсердиях

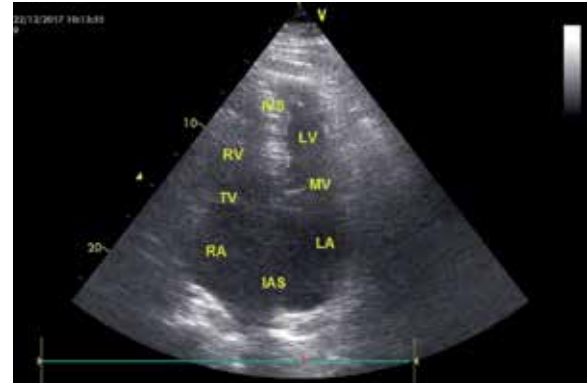


Рис. 3. ЭхоКГ больного И. от 22.12.2017 – субкостальная позиция (слева) и 4-камерная позиция (справа). На левом изображении видно открытое овальное окно (ООО)

эмболии. У больных с ТЭЛА наличие ООО заставляет поэтому оценивать впоследствии необходимость закрытия отверстия [14].

Специально проведенное исследование у 139 пациентов с сочетанием ТЭЛА и ООО показало, что они подвержены большему риску парадоксальных эмболий (мозговые инсульты или эмболии периферических артерий) и демонстрируют более высокие показатели летальности, чем больные без ООО. В целом наличие ООО означало увеличение частоты осложненного течения ТЭЛА в 5,2 раза [21].

Другое исследование больных с ТЭЛА и гемодинамической нестабильностью показало, что у пациентов с ООО отмечалась значительно более высокая частота сердечно-легочных осложнений, таких как: повышенная потребность в применении катехоламинов, интубации и механической вентиляции [20]. При этом положительное давление респираторной поддержки способно даже ухудшить ситуацию, увеличив гипоксемию, так как повышение внутригрудного давления само по себе способно вызвать открытие ОО, особенно при применении высоких значений ПДКВ [23]. Еще больший шунт справа налево может быть вызван дефектом меж-

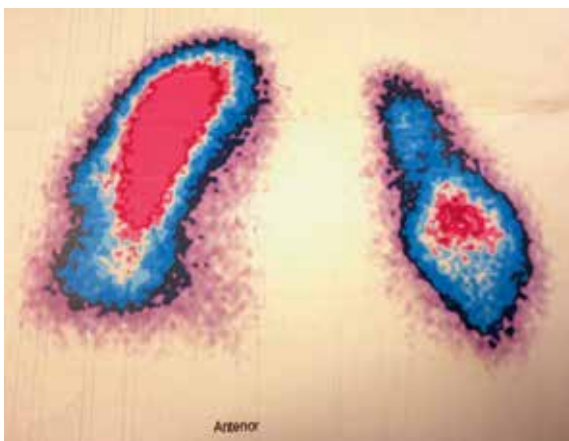
предсердной перегородки (ДМПП), который является наиболее распространенным врожденным пороком сердца, встречающимся примерно в 1% здоровой популяции, и на него приходится 25–30% врожденных пороков сердца, диагностированных у взрослых [17].

Японцами описан случай развития ТЭЛА при прорыве тромбов из левого предсердия через ДМПП в правое и далее, то есть «непарадоксальная» так сказать эмболия [16].

Полагают, что дополнительная нагрузка на камеры правого сердца может быть адекватно компенсирована в течение многих лет, но неизбежно проявится клинически при острой перегрузке правых камер вследствие ТЭЛА, острого инфаркта миокарда, ОРДС или тяжелой трикуспидальной регургитации [29].

По данным перфузионной сцинтиграфии легких с изотопом технеция от 22.12.2017 (рис. 4) у нашего пациента выявлены очаги гипоперфузии в нижней доле правого и верхней доле левого легкого.

При дообследовании у нашего больного была выявлена гипергомоцистеинемия (19,2 ммоль/л при норме от 3,4 до 13,8 мкмоль/л), которая, несомненно, могла внести свой вклад в развитие ТЭЛА.



ПРОТОКОЛ СЦИНТИГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ			
Идентификационный номер исследования	2348	Дата исследования	22.12.2017
Источник финансирования	6.48.4		
Фамилия	Иван	Инициал	Олег
Отчество	Олегович	Контактное	Константинович
Дата рождения	13.05.1965	Кто направил	КРО
Назначение исследования	сцинтиграфия легких (перфузионная)		
ИИ		УИИ/С-насосчик	
Возраст пациента	49 лет		
Эффективная доза	0,2 мКи		
<p>При исследовании легких в передней проекции определяется выраженная неравномерность распределения РСП.</p> <p>В правой легком определяется сниженное накопление РСП, в проекции латеральных отделов нижней доли (проекции S8).</p> <p>В левом легком определяется сниженное накопление РСП в передней сегменте верхней доли.</p> <p>Заключение: сцинтиграфические признаки нарушения перфузии в обоих легких.</p> <p>Рекомендовано наблюдение в динамике.</p>			

Рис. 4. Изображение и протокол сцинтиграфического исследования грудной клетки больного И. от 22.12.2017

Гипергомоцистеинемия, как известно, является независимым маркером высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [32]. Считают, что увеличение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л сопровождается увеличением риска патологии коронарных, а также мозговых артерий в 1,5 раза и периферических артерий – в 6,8 раза.

Любопытно, что в исследовании, сопоставлявшем уровни гипергомоцистеинемии при артериальных и венозных тромбозах [25], средний уровень гомоцистеина крови у больных с артериальной окклюзией составил $21,79 \pm 0,09$ мкмоль/л, а с венозной – $25,53 \pm 0,1$ мкмоль/л, достигая в контрольной группе лишь $11,33 \pm 0,18$ мкмоль/л. Уровень гомоцистеинемии свыше 15 мкмоль/л наблюдался в 56,4% случаев артериальных окклюзий и в 54,6% – при венозных тромбозах.

Среди пациентов с окклюдующими поражениями периферических сосудов наивысший средний уровень гомоцистеина ($25,51$ мкмоль/л) наблюдался у больных тромбозом глубоких вен, но еще выше этот показатель оказался при сочетании ТГВ с ТЭЛА ($32,14$ мкмоль/л). В целом те или иные факторы наследственных тромбофилий, как считают, находят у 50% больных с первым неспровоцированным эпизодом ТЭЛА [22].

В связи с выявленной гипергомоцистеинемией терапия у нашего больного была дополнена препаратом ангиовит.

Иным источником тромбов (помимо предсердий) у больного мог служить тромбоз глубоких вен подколенно-берцового сегмента, выявленный при дообследовании. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей обнаружило тромбоз подколенно-берцового сегмента справа: неокклюдующий тромбоз большеберцовых вен в верхней и средней трети голени, подколенной вены. Верхняя граница тромбов на 2,0–3,0 см выше уровня подколенной складки. Длина нефиксированной части – до 2,0 см. Верхушка тромба – Эхо-неоднородная, занимала до 2/3 общего просвета, низкой степени подвижности (только при декомпрессии, при кашлевом толчке совершает колебательные движения, при этом подвижности в краниальном направлении нет). Большеберцовые вены в нижней 1/3 голени, глубокие вены бедра (общая, поверхностная, собственно глубокие) проходимы, тромбов нет, клапанная функция сохранна. В подкожных венах правой нижней конечности патологии не обнаружилось. Сосудистым хирургом рекомендовано:

1. Строгий постельный режим.
2. Исключение тяжелых физических нагрузок, в том числе подъема тяжестей, ограничить тепловые процедуры (прием горячих ванн, посещение саун, длительные инсоляции).
3. Соблюдение режима – возвышенное положение ног во время отдыха. Ношение компрессионного медтрикотажа 1-го класса компрессии (гольфы).

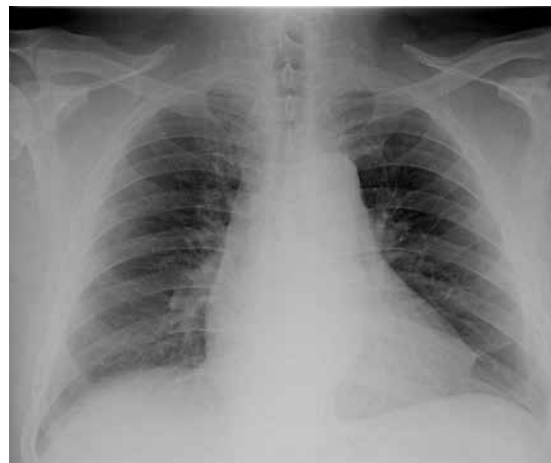


Рис. 5. Рентгенограмма грудной клетки больного И. от 28.12.2017

4. Продолжить прием ксарелто 15 мг 2 раза в день до 21 дня. После окончания курса – ксарелто 20 мг 1 раз в день в течение не менее 6 месяцев.

5. Местно (на область правой голени) – гель «Тромблесс» или «Лиотон-1000» 2 раза в день.

6. Таблетки детралекс 1000 – по 1 таблетке 1 раз в день в течение 2 месяцев, курс повторять 2 раза в год.

7. Контрольное ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей через 5 дней с повторным осмотром ангиохирурга.

8. Дообследование с целью онкопоиска.

9. Обследование на другие тромбофилии:

- Развернутая коагулограмма, агрегация тромбоцитов.
- Полиморфизм гена V фактора (Лейденовская мутация; замена гуанина на аденин в позиции 1691, фактор свертываемости 5).
- Мутация в гене протромбина (G-20210-A).
- Активность протеина С, активность протеина S, антипротромбина III.
- Антикардиолипиновые антитела IgG и IgM.
- Волчаночный антикоагулянт.
- Антитела к бета2-гликопротеину-1 IgG и IgM.

К 25.12.2017 состояние больного заметно улучшилось, одышка редуцировалась, достигнута стойкая нормосистолия. Восстановление синусового ритма признано нецелесообразным (предельно расширенное предсердие, наличие ТЭЛА). Как видно в таблице 2, Д-димер снизился с 6203 до 947 нг/мл от 25.12.2017.

На контрольных рентгенограммах грудной клетки от 28.12.2017 в прямой и левой боковой проекциях легкие расправлены (рис. 5). В сравнении с данными от 21.12.2017 отмечается положительная динамика в виде повышения пневматизации легочного рисунка с сохранением, впрочем, его фиброзного и застойного усиления и деформации (более выраженное слева). Видимых свежих очаговых, инфильтративных изменений и наличия жидкости в плевральных

полостях не выявлено. В проекции нижних отделов левого легкого сохраняется участок неоднородного линейного уплотнения легочной ткани, линзоподобной формы – плевродиафрагмальная спайка/ателектаз. По-видимому, ввиду своевременной начатой терапии у больного не сформировалось инфаркт-пневмонии.

При контрольном ЭхоКГ от 29.12.2017 отмечена нормализация размеров правых камер сердца, дальнейшее снижение степени легочной гипертензии по сравнению с данными ЭхоКГ от 22.12.2017. При контрольном дуплексном сканировании 05.01.2018 отмечена положительная динамика в виде снижения уровня верхней границы тромбов в подколенной вене (на 0,5–1,5 см ниже уровня подколенной складки). При этом оказалось, что верхушка тромба фиксирована, подвижности нет (в том числе при декомпрессии и кашлевом толчке). По-прежнему сохраняются неокклюзирующие тромбы в большеберцовых венах в верхней и средней 1/3 голени. Большеберцовые вены в нижней трети голени, глубокие вены бедра проходимы, тромбов нет. В подкожных венах патологии нет. Слева в глубоких и подкожных венах патологии нет.

Онкопоиск (многослойная компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и малого таза, онкомаркеры) убедительных результатов не дал.

Пациент был выписан 18.01.2018 с диагнозом – основной: «Тромбоз глубоких вен подколенно-берцового сегмента неизвестной давности. ВПС – открытое овальное окно. Фрагментарный тромб в обоих предсердиях с фиксацией в области

овального окна. Гипергомоцистеинемия. Осложнения: СН III (NYHA). Постоянная форма фибрилляции предсердий. ТЭЛА от 21.12.2017. Системный тромболизис 21.12.2017». Сопутствующий: «Гипертоническая болезнь 2-й степени».

При выписке больному рекомендован прием таблеток ксарелто 15 мг x 2 (в течение 21 дня, далее – 20 мг x 1 не менее 6 месяцев), верапамил-ретард – 240 мг 1 раз утром, ангиовит – 1 таблетка x 3 (контроль гомоцистеина – через 2 недели, определение мутаций гена метилентетрагидрофолатредуктазы), соблюдение назначений ангиохирурга. В будущем предстоит оценить необходимость закрытия у нашего пациента ОО, уточнить природу гипергомоцистеинемии (врожденная или приобретенная).

Остается гадать, образовались ли тромбы у больного в предсердиях *in situ* в результате фибрилляции предсердий, или тромб в правое предсердие попал, как водится, мигрировав из вен нижней конечности, а затем при попадании в легочный ствол в момент повышения давления в этом предсердии проник в левое через ОО.

Представленный случай демонстрирует возможность благоприятного исхода массивной ТЭЛА у больного с тромбозом обоих предсердий и глубоких вен нижней конечности, с длительно существовавшей фибрилляцией предсердий и популярным врожденным пороком сердца (открытым овальным окном) на фоне гипергомоцистеинемии при условии своевременной современной диагностики и адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомоцистеин и миелопероксидаза плазмы крови как предикторы осложненного течения острого коронарного синдрома / Н. Ю. Семиголовский, Д. Г. Маленковская, В. С. Гуревич: тез. докл. науч.-практ. конф. Рос. науч. общества интервенционных кардиоангиологов «Теория и практика современной интервенционной кардиоангиологии» // Международ. журн. интервенц. кардиоангиол. – 2009. – № 19. – С. 64–65.
2. Клинические наблюдения гипергомоцистеинемии, сопровождающей артериальные и венозные сосудистые катастрофы / Н. Ю. Семиголовский, В. А. Кащенко, А. В. Светликов [и др.] // Клиническая больница. – 2015. – № 3 (13). – С. 54–58.
3. Клиническое наблюдение успешного исхода массивной тромбоэмболии легочной артерии с кардиогенным шоком, в лечении которых были использованы тромболизис и тромбэктомия / Н. Ю. Семиголовский, А. А. Пайвин, А. М. Волков [и др.] // Клиническая больница. – 2013. – № 4 (6). – С. 70–74.
4. Рестеноз коронарной артерии после стентирования у больных гипергомоцистеинемией / Н. Ю. Семиголовский, К. Л. Козлов, А. Л. Агасян [и др.] // Церебро-кардио-ренальный континуум – междисциплинарный подход в гериатрии. Тез. докл., 15–16 апреля 2009 года / под. ред. А. Л. Арьева. – СПб., 2009. – С. 91–93.
5. Рестеноз коронарной артерии после стентирования у больных с гипергомоцистеинемией / Н. Ю. Семиголовский, Ю. С. Титков, А. Ю. Титков [и др.]: тез. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов» // Бюллетень ФЦСКЭ имени В. А. Алмазова. – 2010. – № 2. – С. 208–209.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4 (2). – С. 4–52.
7. Семиголовский Н. Ю., Кащенко В. А., Семиголовский С. Н. Гипергомоцистеинемия, сопровождающая артериальные и венозные сосудистые катастрофы (клинические наблюдения) // Материалы Юбилейной научно-образоват. конф. «Современные проблемы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии», 13–14 апреля 2017. – СПб. – С. 48–49.

8. Семиголовский Н. Ю., Леднева Н. Г., Семиголовский С. Н. Клиническое наблюдение успешного исхода массивной тромбоэмболии легочной артерии с кардиогенным шоком, в лечении которых были использованы тромболитики и тромбэктомия // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2016. – № 3. – Прил. 1. Тез. 3-го Всемирного Конгресса «Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)» совместно с 8-й Всерос. конф. по клин. гемостазиологии и гемореологии, Москва, 20–22 октября 2016. – С. 371–372.
9. Семиголовский Н. Ю., Титков А. Ю., Агасян А. Л. Синкопе, гипергомоцистеинемия и рестенозы коронарных артерий после их стентирования: тез. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «От фундаментальных исследований – к инновационным медицинским технологиям» // *Бюллетень ФЦСКЭ имени В. А. Алмазова*. – 2010. – № 4. – С. 92–93.
10. Способ лечения тромбоэмболии легочной артерии / пат. № 2 224 525 Рос. Федерация: МПК А61К31/727, А61Р9/00, А61М15/00 / Г. В. Гайденоко, Н. А. Лосев, Н. Ю. Семиголовский; заявитель и патентообладатель ГУ Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН. – № 2002120397; заявл. 29.07.02; опубл. 27.02.04, Бюл. № 6. – 7 с.
11. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2276–2315.
12. Hagen P. T., Scholz D. G., Edwards W. D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1984. – Vol. 59. – P. 17–20.
13. Images in cardiovascular medicine. Free-floating thrombus in right heart and massive pulmonary embolism migrating into pulmonary artery / Y. Noji, T. Kojima, T. Aoyama [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111 (24). – E. 438–439.
14. Landzberg M. J., Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale // *Heart*. – 2004. – Vol. 90. – P. 219–224.
15. Left atrial ball thrombus: review of clinical and echocardiographic manifestations with suggestions for management / D. Wrisley, A. Giambartolomei, I. Lee [et al.] // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121. – P. 1784–1790.
16. Left atrial thrombus causing pulmonary embolism by passing through an atrial septal defect / Y. Ishihara, H. Hara, T. Saijo [et al.] // *Circ. J.* – 2002. – Vol. 66, N 1. – P. 109–110.
17. Lindsey J. B., Hillis L. D. Clinical update: Atrial Septal Defect in adults // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 1244–1246.
18. Mollazadeh R., Ostovan M. A. Abdi Ardekani AR Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli // *Clin. Cardiol.* – 2009. – Vol. 32. – E. 27–31.
19. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options / L. A. Wu, J. F. Malouf, J. A. Dearani [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164 (9). – P. 950.
20. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism / W. Kasper, A. Geibel, N. Tiede [et al.] // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 561–564.
21. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism / S. Konstantinides, A. Geibel, W. Kasper [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97 (19). – P. 1946–1951.
22. Poli D., Palareti G. Assessing Recurrence Risk Following Acute Venous Thromboembolism // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2013. – Vol. 19, N 5. – P. 407–412.
23. Positive end-expiratory pressure increases the right-to-left shunt in mechanically ventilated patients with patent foramen ovale / B. Cujec, P. Polasek, I. Mayers [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 119. – P. 887–894.
24. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism / F. Casazza, A. Bongarzone, F. Centonze [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 1433–1435.
25. Prevalence of Hyperhomocysteinemia in Vascular Disease: Comparative Study of Thrombotic Venous Disease Vis-à-Vis Occlusive Arterial Disease / S. Bhargava, R. Parakh, A. Manocha [et al.] // *Vascular*. – 2007. – Vol. 15, N 1. – P. 149–153.
26. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke / P. Lechat, J. L. Mas, G. Lascault [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318 (18). – P. 1148–1152.
27. Rose P. S., Punjabi N. M., Pearse D. B. Treatment of right heart thromboemboli // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 806–814.
28. Schwedt T. J., Demaerschalk B. M., Dodick D. W. Patent Foramen Ovale and Migraine: a quantitative systematic review // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28 (5). – P. 531–540.
29. Sommer R. J., Hijadi Z. M., Rhodes J. F. Jr. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult. Part I: Shunt Lesions // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117 (8). – P. 1090–1099.
30. Sub-Massive Pulmonary Embolism with Large Intra-Cardiac Bi-Atrial Thrombi Successfully Treated with Systemic Thrombolytic Therapy / T. Khoury, S. Hoss, R. Durst [et al.] // *J. Clin. Exp. Cardiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 485.
31. Thrombus in transit – two cases of patients with massive pulmonary embolism treated with thrombolysis / W. Elikowski, M. Małek, J. Bestrzyńska [et al.] // *Kardiol. Pol.* – 2008. – Vol. 66. – P. 669–676.
32. Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine // *Prog. Cardiovasc. Nurs.* – 2002. – Vol. 17 (1). – P. 35–41.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

1. Азанов Борис Андреевич, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (812) 558-94-35
2. Вишнякова Татьяна Станиславовна, врач отделения функциональной диагностики, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4
3. Грузманов Александр Константинович, студент медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, тел. +7 (981) 810-65-02, e-mail: gruzmanov@gmail.com
4. Гудкова Наталья Александровна, студентка медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, тел. +7 (981) 959-47-39, e-mail: gudkova07.06@mail.ru
5. Декан Вячеслав Станиславович, к. м. н., заведующий рентгенологическим отделением, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4; доцент кафедры рентгенологии и радиологии, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, тел. +7 (911) 914-34-83, e-mail: informed@med122.com
6. Дунаевская Наталья Николаевна, к. м. н., доцент кафедры общей стоматологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ, 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; врач-методист по клинико-экспертной работе, ООО «Стоматологический Центр «Стомус», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (812) 558-15-15
7. Енькина Татьяна Николаевна, к. м. н., заведующая отделением функциональной диагностики, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (812) 559-14-98, e-mail: ofd-zav@med122.com
8. Зоренко Андрей Валерьевич, терапевт, СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», 194354, Россия, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1, тел. +7 (921) 399-35-81, e-mail: Andrij_Sorenko@outlook.de
9. Иванова Елена Владимировна, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (812) 558-94-35
10. Ильина Ольга Михайловна, заведующая отделением неврологии, СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», 194354, Россия, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1, тел. +7 (904) 330-18-81, e-mail: Ksanil55@yandex.ru
11. Леднева Наталия Григорьевна, кардиолог, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (812) 558-85-67
12. Мазуренко Сергей Олегович, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 196066, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 193–87, тел. +7 (911) 794-28-45, e-mail: dr_mazurenko@mail.ru
13. Максимов Алексей Дмитриевич, заведующий отделением нейрореанимации, СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», 194354, Россия, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1, тел. +7 (904) 610-60-43, e-mail: mad_home@mail.ru
14. Минаева Анна Михайловна, врач отделения функциональной диагностики, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4
15. Миронова Наталья Михайловна, заведующая приемным отделением, СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», 194354, Россия, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1, тел. +7 (921) 312-11-29, e-mail: n.m.mironova@mail.ru
16. Орлова Рашида Вахидовна, профессор, д. м. н., заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, тел. +7 (911) 101-91-56, e-mail: orlova_rashida@mail.ru
17. Ошурков Андрей Владимирович, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (812) 449-60-37
18. Руденко Дарья Сергеевна, онколог онкологического отделения хирургических методов лечения, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», 197706, Россия, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, тел. +7 (914) 577-44-41, e-mail: darya_r@bk.ru

19. Семиголовский Никита Юрьевич, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199106, Россия, Санкт-Петербург, В. О., 21-я линия, д. 8а, тел. +7 (812) 449-60-18; заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (812) 558-94-35, e-mail: semigolovski@yandex.ru
20. Семиголовский Савва Никитович, аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199106, Россия, Санкт-Петербург, В. О., 21-я линия, д. 8а, тел. +7 (812) 449-60-18
21. Стригина Вероника Германовна, врач-рентгенолог, заведующая рентгенологическим отделением, ООО «Стоматологический Центр «Стомус», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (812) 448-24-48
22. Строкова Людмила Александровна, д. м. н., заведующая отделом лучевой диагностики, руководитель Центра высоких технологий УЗД, главный специалист по ультразвуковой диагностике, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4; профессор, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ, 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41, тел. + 7 (812) 559-96-82, e-mail: uzi@med122.com
23. Сухобская Лариса Борисовна, врач отделения функциональной диагностики, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (812) 558-85-26
24. Тимофеева Елена Анатольевна, врач отделения функциональной диагностики, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4
25. Титков Юрий Сергеевич, д. м. н., заведующий кардиологическими отделениями № 1 и № 2, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (812) 559-99-31
26. Тюкавина Нина Владимировна, онколог онкологического отделения хирургических методов лечения, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», 197706, Россия, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, тел. +7 (911) 213-80-56, e-mail: tyukavina@yandex.ru
27. Цой Надежда Валентиновна, врач – стоматолог-хирург, ООО «Медицинский Центр Города «Medall», 199004, Россия, Санкт-Петербург, Васильевский остров, Средний пр., д. 5, тел. +7 (812) 748-31-09
28. Щербак Сергей Григорьевич, профессор, д. м. н., главный врач, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», 197706, Россия, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, тел. +7 (812) 437-10-35, e-mail: sgsherbak@mail.ru

DATA ON AUTHORS

1. Azanov B. A., anesthesiologist of resuscitation and intensive care unit, Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (812) 558-94-35
2. Decan V. S., PhD, Head of Radiology Department, Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291; Associate Professor of the Department of Rentgenology and Radiology, Kirov' Military Medical Academy, dom 6, ulitsa Akademika Lebedeva, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194044, +7 (911) 914-34-83, e-mail: informed@med122.com
3. Dunaevskaya N. N., PhD, associate Professor of General dentistry, Mechnikov' North-Western State Medical University, dom 41, Kirochnaya ulitsa, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 191015; physician, clinical expert, Dental Center «Stomus», dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (812) 558-15-15
4. Enkina T. N., PhD, Head of functional diagnostics department Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (812) 559-14-98, e-mail: ofd-zav@med122.com
5. Gruzmanov A. K., student, Saint Petersburg State University, dom 7–9, Universitetskaya naberezhnaya, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199034, +7 (981) 810-65-02, e-mail: gruzmanov@gmail.com
6. Gudkova N. A., student, Saint Petersburg State University, dom 7–9, Universitetskaya naberezhnaya, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199034, +7 (981) 959-47-39, e-mail: gudkova07.06@mail.ru
7. Ilyina O. M., head of the Department of neurology, Saint George Hospital, dom 1, Severny prospect, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194354, +7 (904) 330-18-81, e-mail: Ksanil55@yandex.ru
8. Ivanova E. V., anesthesiologist of resuscitation and intensive care unit, Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (812) 558-94-35
9. Ledneva N. G., cardiologist, Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (812) 558-85-67
10. Maximov A. D., head of the Department of neurologic intensive therapy, Saint George Hospital, dom 1, Severny prospect, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194354, +7 (904) 610-60-43, e-mail: mad_home@mail.ru
11. Mazurenko S. O., professor, head of the Department of introductory course of internal diseases, Saint Petersburg State University, dom 193–87, Moskovsky prospect, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 196066, +7 (911) 794-28-45, e-mail: dr_mazurenko@mail.ru
12. Minaeva A. M., physician of functional diagnostics, Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291
13. Mironova N. M., head of admission Department, Saint George Hospital, dom 1, Severny prospect, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194354, +7 (921) 312-11-29, e-mail: n.m.mironova@mail.ru
14. Orlova R. V., professor, MD, Head of Oncology department of Medical faculty, Saint Petersburg State University, dom 7–9, Universitetskaya naberezhnaya, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199034, +7 (911) 101-91-56, e-mail: orlova_rashida@mail.ru
15. Oshurkov A. V., anesthesiologist of resuscitation and intensive care unit, Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (812) 449-60-37
16. Rudenko D. S., medical oncologist of oncology department, City hospital № 40, dom 9, ulitsa Borisova, SESTRORETSK, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 197706, +7 (914) 577-44-41, e-mail: darya_r@bk.ru
17. Semigolovskii N. Yu., MD, PhD professor of the Department of propaedeutic of internal diseases, Saint Petersburg State University, dom 8a, 21 liniya, V. O., SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199106, +7 (812) 449-60-18; Head of Intensive Care Unit, Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (812) 558-94-35, e-mail: semigolovski@yandex.ru
18. Semigolovskii S. N., post-graduate student of the Department of faculty surgery, Saint Petersburg State University, dom 8a, 21 liniya, V. O., SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199106, +7 (812) 449-60-18
19. Shcherbak S. G., professor, MD, Chief doctor, City hospital № 40, dom 9, ulitsa Borisova, SESTRORETSK, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 197706, +7 (812) 437-10-35, e-mail: sgsherbak@mail.ru
20. Strigina V. G., doctor radiologist, head of radiology Department, Dental Center «Stomus», dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (812) 448-24-48
21. Strokova L. A., MD, Head of the Department of radiation diagnosis, Head of the Center of high technology diagnostic ultrasound, Chief Specialist in ultrasound diagnostics, Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291; Professor, Mechnikov' North-Western Medical University, dom 41, Kirochnaya ulitsa, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 191015, e-mail: uzi@med122.com

22. Suhobskaya L. B., physician of functional diagnostics, Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (812) 558-85-26
23. Timofeeva E. A., physician of functional diagnostics, Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291
24. Titkov Yu. S., MD, Head of Cardiology Units 1 and 2, Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (812) 559-99-31
25. Tsoi N. V., dentist-surgeon, City Medical Center «Medall», dom 5, Sredny prospect, V. O., SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199004, +7 (812) 748-31-09
26. Tyukavina N. V., medical oncologist of oncology department, City hospital № 40, dom 9, ulitsa Borisova, SESTRORETSK, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 197706, +7 (911) 213-80-56, e-mail: tyukavina@yandex.ru
27. Vishnyakova T. S., physician of functional diagnostics, Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Culturey, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291
28. Zorenko A. V., physician, Saint George Hospital, dom 1, Severny prospect, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194354, +7 (921) 399-35-81, e-mail: Andrij_Sorenko@outlook.de

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Клиническая больница» ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства» выпускается ежеквартально.

В журнал принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, лечебно-профилактической и клинической, а также учебной и учебно-методической работы.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии со следующими требованиями:

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа формата А4, с полуторным интервалом между строчками, со стандартными полями (слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Текст необходимо печатать в редакторе Word версии до 2003 включительно, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов.

2. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц печатного текста, оригинальных исследований, исторических статей – 10 страниц, включая список литературы.

3. Присылать следует 1 распечатанный экземпляр, подписанный на титульном листе всеми авторами с указанием даты, и электронный вариант на электронном носителе. В начале первой страницы указываются инициалы и фамилии авторов, название статьи, наименование учреждения*, где выполнена работа (на русском и английском языках), краткие сведения об авторах, а также должность, телефонный номер и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией.

4. Первая страница должна содержать реферат на русском и английском языках (объемом не более 100 слов). В реферате должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Реферат не должен содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены ключевые слова на русском и английском языках (не более 10 слов).

5. Текст статьи должен быть тщательно выверен и не должен содержать смысловых, орфографических, пунктуационных и стилистических ошибок.

6. Особенно тщательно следует описывать материалы и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму-изготовителя и страну происхождения.

7. Недопустимо использовать в статье фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

8. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

9. Все иллюстрации должны быть предоставлены отдельными файлами в СМЯК-модели, в формате TIFF либо EPS (без использования JPG-компрессии) с разрешением не меньше 300 dpi в масштабе 1:1. Название приложенного файла должно соответствовать порядку нумерации рисунка в тексте. Подписи к иллюстрациям должны быть размещены в основном тексте. На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть выполнены в программе Excel и приложены отдельным файлом.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках и соответствовать списку литературы в конце статьи. В начале списка в алфавитном порядке указываются отечественные авторы, затем – зарубежные, также в алфавитном порядке. Общий объем ссылок не более 15.

11. Библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1–2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления», ГОСТ 7.0.5–2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования к правилам составления».

12. Не принимаются работы, ранее опубликованные в других изданиях.

13. Редакция имеет право требовать от авторов уточнений, изменений, а также сокращения объема материала.

14. Материалы, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

15. Присланные материалы по усмотрению редколлегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

Примечание

* – Указывается полное название организации, учреждения, как в учредительных документах.



Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 122 им. Л. Г. СОКОЛОВА
Федерального медико-биологического агентства



Крупнейший многопрофильный больнично-поликлинический комплекс
Высочайший уровень организации лечебного процесса
Отличная материально-техническая база

- Поликлинический комплекс, обслуживающий более 1500 пациентов в день.
- Стационар с палатами комфортного пребывания.
- Широкий перечень хирургической помощи по направлениям: общая хирургия, хирургия печени и желчевыводящих путей, урология, гинекология, проктология, сосудистая хирургия, ангиокардиопластика, офтальмология, оториноларингология, хирургия мягких тканей, пластическая и реконструктивная хирургия, хирургическая косметология, нейрохирургия, травматология, челюстно-лицевая хирургия, хирургия эндокринной системы.
- Новейшие методы лечения онкологических заболеваний.
- Более 1000 операций на открытом сердце по современным методикам.
- Экстренная хирургия 24 часа в сутки.
- Лапароскопические и эндоскопические операции.
- Клиническая лаборатория со службой экспресс-диагностики, иммунологическая лаборатория, лаборатория бактериологических и вирусологических исследований.
- Функциональная и ультразвуковая диагностика на современном оборудовании экспертного класса.
- Квалифицированная помощь при общетерапевтической патологии, заболеваниях внутренних органов, сердца, в том числе инфаркте миокарда, неврологических и дерматологических заболеваниях.
- Высокотехнологичная медицинская помощь в рамках национальной программы «Здоровье» по брахитерапии, кохлеарной имплантации, торакальной хирургии, эндокринологии, офтальмологии, ЭКО.
- Весь спектр методик МРТ, одномоментные исследования всего тела с большим пространственным разрешением.
- Новейшая гамма-камера (радионуклидные исследования) с широким диапазоном режимов – динамическим, статическим, томографическим, сканирование скелета пациента.
- Лидирующие позиции в исследованиях методом эндоскопической ультразвукографии (ЭндоУЗИ).
- Исследования желудочно-кишечного тракта с помощью видеокапсулы – миниатюрной камеры-компьютера.
- Собственная служба скорой медицинской помощи.
- Специальные программы обследования в максимально короткий срок на базе приемного отделения.

194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4
Единый информационно-справочный центр
(812) 363-1-122
www.med122.com



Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 122 имени Л. Г. СОКОЛОВА

Федерального медико-биологического агентства

Лауреат Премии Санкт-Петербурга по качеству 2003 года
Дипломант Премии Правительства России по качеству 2004 года

ВАЛДАЙСКИЙ ФИЛИАЛ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

В РАМКАХ ФЕДЕРАЛЬНОЙ ЦЕЛЕВОЙ ПРОГРАММЫ
«ПОВЫШЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ДОРОЖНОГО ДВИЖЕНИЯ В 2013–2020 ГОДАХ»

Лицензия № ФС-78-01-003012 от 18.07.2017

Наш адрес:

175400, Новгородская область, г. Валдай, ул. Песчаная, д. 1б
(на территории Валдайской центральной районной больницы)

+ 7 (911) 636-1-122

регистратура **+7 (81666) 2-88-22**

тел./факс **+7 (81666) 2-88-35**

e-mail: vkb@med122.com

WWW.MED122.COM

