

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974)



Победитель VIII  
Национального  
конкурса  
«Золотая Литера»  
в номинации  
«Лучшее  
специализированное,  
отраслевое издание»  
(2012)

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь  
для опубликования результатов диссертационных исследований  
по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в базу данных  
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

**Главный редактор** Лариса Александровна ФЕДОТОВА

**Редакционная коллегия:**

М. В. БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)	С. А. КРАСНЫЙ
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	А. И. КУБАРКО
С. ВЕКСНЕР (США)	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
А. В. ВОРОБЕЙ	Т. В. МОХОРТ
Г. И. ГЕРАСИМОВИЧ	А. Г. МРОЧЕК
Г. Л. ГУРЕВИЧ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	В. И. ПОКРОВСКИЙ (РОССИЯ)
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)	Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
Л. ДУБАСКИ (США)	Е. И. СЛОБОЖАНИНА
В. В. ЕВСТИГНЕЕВ	В. Б. СМЫЧЕК
И. И. ЗАТЕВАХИН (РОССИЯ)	Н. Ф. СОРОКА
В. С. КАРАНИК	В. И. ТЕРНОВ
И. А. КАРПОВ	Л. П. ТИТОВ
М. К. КЕВРА	Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ
В. Н. КОВАЛЕНКО (УКРАИНА)	А. Г. ЧУЧАЛИН (РОССИЯ)

**Зам. гл. редактора**  
Ю. К. АБАЕВ

**Редакционный совет:**

Н. И. БОЯРСКАЯ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	А. В. СИКОРСКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
Н. П. ЖУКОВА	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Е. Н. КРОТКОВА	А. В. СУКАЛО
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	О. Г. СУКОНКО
А. Н. ЛЫЗИКОВ	Р. А. ЧАСНОЙТЬ
С. С. МАЛЫШКО	В. Д. ШИЛО
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	А. Т. ЩАСТНЫЙ
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH  
OF THE REPUBLIC OF BELARUS  
FOUNDATION

№ 9(882)/2020

Journal awarded  
of the Diploma  
of the Supreme Council  
of The BSSR (1974)

Included in the list of the scientific editions  
of the Republic of Belarus for publication  
of medical and biological dissertation research results

The journal is included  
in the Russian Science Citation Index database (RSCJ)



Winner  
of the VIII National  
contest "Zolotaja Litera"  
in the nomination  
"The best specialized  
publication"  
(2012)

**Editor-in-Chief** Larisa A. FEDOTOVA

**Editorial board:**

M. V. BUHLER (Germany)	S. A. KRASNY
I. V. VASILEVSKIY	A. I. KUBARKO
S. VEKSNER (USA)	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
I. D. VOLOTOVSKIY	D. A. MOROZOV (Russia)
A. V. VARABEI	T. V. MOKHORT
G. I. GERASIMOVICH	A. G. MROCHEK
G. L. GUREVICH	E. L. NASONOV (Russia)
Y. G. DZEHTSIAROU	V. I. POKROVSKIY (Russia)
I. I. DEDOV (Russia)	J. PFEIFER (Austria)
L. DUBUSKE (USA)	E. I. SLOBOZHANINA
V. V. EVSTIGNEEV	V. B. SMYCHOK
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)	N. F. SOROKA
V. S. KARANIK	V. I. TERNOV
I. A. KARPOV	L. P. TITOV
M. K. KEVRA	E. D. CHERSTVY
V. N. KOVALENKO (Ukraine)	A. G. CHUCHALIN (Russia)

**Deputy Chief Editor**  
Yury K. ABAYEV

**Executive Secretary**

**Editorial council:**

N. I. BOYARSKAYA	D. L. PINEVICH
M. L. VISHNEVETSKY	A. V. SIKORSKIY
M. A. GERASIMENKO	V. A. SNEZHITSKIY
N. P. ZHUKOVA	A. G. STAROVOYTOV
E. N. KROTKOVA	A. V. SUKALO
N. N. KUDENCHUK	O. G. SUKONKO
A. N. LYZIKOV	R. A. CHASNOYT
S. S. MALYSHKO	V. D. SHILO
V. P. MIKHAYLOVSKIY	A. T. SHCHASTNY
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	

*От редакции* ..... 4

### Клиническая медицина

**Дубров В. И.** Реимплантация мочеточников при лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей с уретероцеле удвоенного мочеточника ..... 5

### Фундаментальная наука — клинической медицине

**Студеникина Т. М., Юзefович Н. А.** Гистогенез и ранний органогенез сердца, механизмы формирования и регуляция ..... 12

### Лекции и обзоры

**Мохорт Т. В.** Гинекомастия: причины, диагностика и ведение ..... 25

**Милошевский Е. В.** Циклодеструктивные методы лечения глаукомы: этапы развития ..... 33

**Климчук И. П., Янушко В. А., Кордзахия Г. Э.** Мультифокальный атеросклероз: проблема сочетанного атеросклеротического поражения нескольких артериальных бассейнов ..... 39

**Казаков С. А.** Бессимптомная фибрилляция предсердий ..... 48

### Срочные публикации

**Поляков С. Л., Шиманец С. В., Карман А. В., Минич А. А., Леусик Е. А., Мурадханов А. И., Рудишкин Н. В., Шарко Д. Д., Красный С. А.** Активное наблюдение при раке предстательной железы ..... 58

### История медицины

**Петровский Б. В.** Врачебная этика в прошлом, настоящем и будущем ..... 68

### Случаи из практики

**Воробей А. В., Хаджи Исмаил И. А., Римашевский В. Б., Рогов Ю. И., Казловский А. А., Дыбов О. Г., Старостин А. М., Бут-Гусаим Г. В.** Гигантская внеорганный липоматозная опухоль брюшной полости, малого таза и левой ягодицы ..... 76

*Editorial Note*

### Clinical Medicine

**Dubrov V. I.** Ureteral reimplantation in treatment of vesicoureteral reflux in children with duplex system ureterocele

### Fundamental Science to Clinical Medicine

**Studenikina T. M., Uzefovich N. A.** Heart histogenesis and early organogenesis, morphogenesis mechanisms and regulation

### Lectures and Reviews

**Mokhort T. V.** Gynecomastia: causes, diagnosis and management

**Milasheuski Ya. V.** Cyclodestructive methods of glaucoma management: stages of progress

**Klimchuk I., Yanushko V., Kordzakhia G.** Multifocal atherosclerosis: problem of combined atherosclerotic lesions of several arterial territories

**Kazakov S. A.** Asymptomatic atrial fibrillation

### Urgent Publications

**Polyakov S. L., Shimanets S. V., Karman A. V., Minich A. A., Leusik E. A., Muradkhanov A. I., Rudishkin N. V., Sharko D. D., Krasny S. A.** Active surveillance for prostate cancer

### History of Medicine

**Petrovsky B. V.** Doctor's ethics in past, present and future

### Case Reports

**Varabei A. V., Hadji Ismail I. A., Rymasheuski V. B., Rogov Yu. I., Kazlouski A. A., Dybau A. H., Starastsin A. M., But-Gusaim H. V.** Giant non-organ lipomatous tumor of abdominal cavity, small pelvis and left buttock

### **Дорогие коллеги!**

Одним из приоритетных направлений интенсификации производства является инновационная деятельность, основанная на интеллектуальном научно-техническом потенциале, которая напрямую отражает уровень благосостояния государства. Процесс внедрения инноваций — один из основополагающих в экономике страны, показатель ее устойчивости и прогресса. Серьезные просчеты в инновационной политике СССР явились одной из главных причин его распада. Между тем, проблемы в сфере инновационной деятельности наблюдаются и поныне, при этом не всегда правильно понимается суть инноваций и значение их внедрения в практику.

Инновация (лат. *novatio* — обновление) — это нововведение, конечный результат интеллектуальной деятельности, успешно выведенный на рынок в силу высокой эффективности и востребованности. Инновацию часто путают с изобретением, которое является лишь промежуточным звеном инновации. Инновационный процесс выглядит следующим образом: инвестиции — разработка научной идеи — получение нового продукта — внедрение в практику — достижение качественного улучшения.

Инновационная деятельность в отечественном здравоохранении характеризуется размытостью приоритетов и низким уровнем инициативности даже в ведущих научных учреждениях. Инновационный процесс может затягиваться на долгие годы, встречая неодолимые препятствия, или не реализуется совсем. К причинам относится нежелание перемен и консерватизм медицинского сообщества, прежде всего руководителей научно-практических и учебных учреждений, которые не только не проявляют активность в этом плане, но порой даже игнорируют инновационную деятельность, которая является непосредственной задачей исследовательских коллективов.

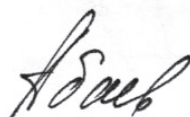
Низкий уровень информационного обмена между авторами инноваций и практическим здравоохранением, отсутствие единой базы данных готовых инновационных продуктов и интереса к изобретательству во многом связаны с малой осведомленностью относительно инноваций. У подавляющего большинства врачей и научных работников отсутствуют знания об отечественных запатентованных разработках, и существует определенный «информационный вакуум» в отношении инноваций, что ведет к дополнительным исследованиям и экономическим затратам. Отрицательное влияние оказывает стандартизация в работе учреждений здравоохранения, что зачастую делает невозможным использование новых диагностических и лечебных технологий, а также отсутствие не только адекватного, но и вообще какого-либо финансирования инновационной деятельности. Такое положение не только ограничивает имеющиеся потенциальные возможности использования инноваций, но и исключает крайне важную мотивацию их реализации. При этом перспективные научные разработки находят применение за рубежом, где инновационный процесс, основная часть которого уже проделана отечественными исследователями, быстро доводится до готового продукта и наша страна, теряя приоритет, вынуждена покупать его за большие деньги. Ярким примером является «помощь», организованная в перестроечные годы Дж. Соросом под эгидой благотворительной организации «Фонд Сороса», который способствовал безвозмездному переходу идей, десятилетиями разрабатывавшихся в СССР за рубеж и получению инновационного продукта, что принесло многомиллиардные дивиденды самому Соросу и западным государствам.

Решение этой проблемы «буксует» в силу неэффективности экономической модели, в том числе в научном секторе медицины, и отсутствия методически-правового обеспечения лиц, занимающихся инновационной деятельностью. Приоритет интересов концентрируется главным образом на получении прибыли за счет деятельности, приносящей сиюминутный доход, при этом на второй план отходит получение прибыли за счет продуктов интеллектуального труда, вносящей в экономику несравненно более значительный вклад.

Серьезной проблемой является отсутствие четких нормативных документов, регламентирующих внедрение инновационных разработок в здравоохранение. У исследовательских организаций, научных коллективов и отдельных ученых отсутствуют навыки, опыт и финансовые средства для получения разрешительных документов на инновационные разработки и подготовку научно-технической документации для клинической апробации. Существенно влияет на развитие инновационной деятельности дефицит подготовленных кадров в сфере маркетинговых и консалтинговых услуг в сфере здравоохранения.

Время настоятельно диктует необходимость поддержки изобретательской деятельности и создания инновационной инфраструктуры, включающей нормативно-правовую базу, образовательную среду, коммуникативные механизмы и технологии внедрения инноваций в медицинскую практику. В противном случае в выигрыше останутся зарубежные страны, безвозмездно используя незавершенные отечественные инновационные разработки.

Зам. главного редактора  
профессор



Ю. К. Абаев



В. И. ДУБРОВ

## РЕИМПЛАНТАЦИЯ МОЧЕТОЧНИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ С УРЕТЕРОЦЕЛЕ УДВОЕННОГО МОЧЕТОЧНИКА

2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь,  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Оценить результаты применения различных методик реимплантации удвоенного мочеточника при пузырно-мочеточниковом рефлюксе после трансуретрального рассечения уретероцеле у детей.

**Материал и методы.** Выполнено проспективное исследование, в которое были включены 72 пациента в возрасте от 4 мес до 14 лет (медиана 22,2 мес). Основную группу составили 33 пациента, которым проведена внутривезикулярная реимплантация удвоенного мочеточника с полным удалением уретероцеле. В контрольную группу вошли 39 детей, которым выполнена экстравезикулярная реимплантация удвоенного мочеточника, из них у 7 пациентов одновременно проводилось широкое эндоскопическое рассечение уретероцеле, в 6 случаях — открытая марсупиализация уретероцеле.

**Результаты.** В обеих группах отмечено уменьшение степени гидронефроза и мегауретера. Рецидив рефлюкса после операции выявлен у 1 (3,0%) пациента основной группы и у 8 (20,5%) детей в контрольной группе ( $p=0,033$ ). В основной группе повторных операций не было, в контрольной повторно оперированы 8 пациентов ( $p=0,006$ ). Статистически достоверных различий между группами в частоте инфекции мочевых путей (9 и 23%) и нарушений мочеиспускания (21 и 12%) не выявлено.

**Заключение.** Частота устранения пузырно-мочеточникового рефлюкса у пациентов с уретероцеле удвоенного мочеточника достоверно выше при применении трансвезикулярной реимплантации мочеточников с удалением уретероцеле, чем при экстравезикулярной реимплантации мочеточников с сохранением, трансуретральным рассечением или марсупиализацией уретероцеле.

**Ключевые слова:** уретероцеле, удвоение мочеточника, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, реимплантация мочеточника.

**Objective.** To evaluate the efficiency of two different techniques of uretera reimplantation in case of vesicoureteral reflux after transurethral incision of duplex system ureteroceleles in children.

**Materials and methods.** This prospective study included 72 pediatric patients aged 5 months to 14 years (median 22.2 months). The main group consisted of 33 patients who had undergone intravesical reimplantations of duplex ureter the ureterocele excised completely. The control group included 39 children who had undergone extravesical reimplantations of duplex ureter of which 7 patients had undergone simultaneous wide endoscopic incisions of ureterocele, in 6 cases open marsupializations of ureterocele had been performed.

**Results.** All the patients showed decreased hydronephrosis and megaureter. Recurrent reflux after the surgery was registered in one patient of the main group (3.0%) and in 8 children (20.5%) in the control group ( $p = 0.033$ ). There were no reoperations in the main group but 8 cases of reoperations in the control group ( $p = 0.006$ ). The groups did not differ significantly in the terms of urinary tract infection (9% and 23%) or voiding dysfunction (21% and 12%, respectively).

**Conclusions.** For patients with duplex system ureterocele transvesical ureteral reimplantations with ureterocele removal showed significantly higher rate of the vesicoureteral reflux resolution than extravesical ureteral reimplantations with the ureterocele preservation, transurethral incision or marsupialization.

**Key words:** ureterocele, duplex system, vesicoureteral reflux, ureteral reimplantation.

HEALTHCARE. 2020; 9: 5—11.

URETERAL REIMPLANTATION IN TREATMENT OF VESICoureTERAL REFLUX IN CHILDREN WITH DUPLEX SYSTEM URETEROCELE

V. I. Dubrov

Основной методикой первичного хирургического лечения уретероцеле является его эндоскопическое трансуретральное рассечение (ТУРУ) [1]. Эндоскопическая операция позволяет ликвидировать обструкцию верхних мо-

чевых путей практически у всех пациентов, однако у 35—73% детей возникает необходимость повторных вмешательств [2, 3]. Поводом для этого является инфекция мочевых путей (ИМП) на фоне пузырно-мочеточникового

рефлюкса (ПМР) и нарушение мочеиспускания, которое вызывается обструкцией уретероцеле шейки мочевого пузыря.

На выбор метода лечения влияют возраст ребенка, функция почки, наличие и степень рефлюкса в верхнюю и нижнюю половины удвоенной почки, наличие ПМР с контрлатеральной стороны, размеры уретероцеле и клинические проявления заболевания [4]. В зависимости от этого может быть выполнена операция на почке и верхних отделах мочеточников, а именно: геминефрэктомия или уретероуретероанастомоз, реконструкция мочевого пузыря и дистальных отделов мочеточников, включающая реимплантацию обоих мочеточников с полным или частичным удалением уретероцеле либо вмешательство, совмещающее оба подхода. При полной утрате функции почки операцией выбора является нефруретерэктомия.

В настоящее время более предпочтительной признается реконструкция верхних мочевых путей, которая может выполняться лапароскопическим методом, что позволяет значительно снизить операционную травму [5, 6]. При определенных показаниях возникает необходимость в проведении хирургического вмешательства на уретровезикальном сегменте.

Цель исследования — сравнить результаты применения различных методик реимплантации удвоенного мочеточника при ПМР после ТУРУ у детей.

### Материал и методы

За период с 2005 по 2018 г. в урологическом отделении 2-й городской детской клинической больницы г. Минска ТУРУ удвоенного мочеточника выполнено 155 детям. В отдаленном периоде после эндоскопической декомпрессии уретероцеле 97 (62,5%) пациентов были прооперированы повторно. Интервал между ТУРУ и последующей операцией составлял от 5 мес до 10 лет (медиана — 10,3 мес, интерквартильный интервал — 7,1—18,0). Показаниями к повторной операции служили рецидивы ИМП и нарушения мочеиспускания, вызванные обструкцией уретероцеле шейки мочевого пузыря. В зависимости от клинической ситуации применяли различные виды хирургических вмешательств, такие как повторное ТУРУ, лапароскопические нефрэктомия и геминефрэктомия, ипсилатеральные уретероуретероанастомоз

и уретеропиелоанастомоз, а также различные виды уретероцистонеоанастомоза с иссечением или без иссечения уретероцеле.

Операция на мочевом пузыре и дистальных отделах мочеточников выполнена 72 пациентам, из них 22 (30,6%) мальчика и 50 (69,4%) девочек. Возраст детей составлял от 5,1 до 177,4 мес (медиана — 22,2 мес, интерквартильный интервал 14,4—33,6). Односторонний ПМР в один или оба мочеточника со стороны уретероцеле наблюдался у 55 (76,4%) пациентов, двусторонний — у 17 (23,6%), в том числе у 3 детей с двусторонним уретероцеле.

Показаниями к операции служили: ИМП на фоне ПМР в нижнюю или в обе половины удвоенной почки, сопутствующий рефлюкс в контрлатеральный мочеточник, двустороннее уретероцеле, а также уретероцеле больших размеров, приводящее к инфравезикальной обструкции.

Проведено проспективное клиническое исследование, пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от используемого метода операции. Основную группу составили 33 пациента, которым выполнена операция по разработанной нами методике, включающая внутривезикальный уретероцистонеоанастомоз удвоенного мочеточника с полным удалением уретероцеле. В контрольную группу (исторический контроль) включены 39 детей, которым осуществлена экстравезикальная реимплантация удвоенного мочеточника, из них у 7 пациентов симультанно проводили широкое эндоскопическое рассечение уретероцеле, в 6 случаях — открытую марсупиализацию уретероцеле.

У пациентов основной группы в положении лежа на спине поперечным разрезом над лоном послойно обнажали и вскрывали переднюю стенку мочевого пузыря. Вокруг внутривезикального отдела уретероцеле и устья мочеточника от нижней половины почки выполняли окаймляющий разрез слизистой оболочки мочевого пузыря. Острым путем выделяли уретероцеле и оба мочеточника до юкставезикального отдела, уретероцеле резецировали. На месте удаленного уретероцеле ушивали разошедшиеся волокна детрузора. В поперечном направлении формировали подслизистый тоннель необходимой длины, в 4—5 раз превышающей диаметр мочеточников. Мочеточники проводили через тоннель и на противоположной стороне, выше устья контрлатерального мочеточника, формировали

анастомоз со слизистой оболочкой мочевого пузыря. На месте удаленного уретероцеле ушивали слизистую оболочку мочевого пузыря. В один или оба мочеточника устанавливали интубаторы, мочевой пузырь дренировали цистостомой, рану послойно ушивали. У 3 пациентов с двусторонним уретероцеле операция была выполнена с обеих сторон, у 8 детей с двусторонним ПМР симультанно проведена трансстригональная реимплантация контрлатерального мочеточника.

В контрольной группе выполняли экстравезикальную реимплантацию удвоенного мочеточника. У 6 пациентов при уретероцеле, обтурирующем шейку мочевого пузыря, дополнительно вскрывали мочевой пузырь и проводили резекцию передней и боковых стенок уретероцеле. Заднюю стенку уретероцеле сшивали с краями слизистой оболочки мочевого пузыря (марсупиализация). У 7 детей с уретероцеле больших размеров, не приводящем к инфравезикальной обструкции, во время предоперационной цистоскопии проводили широкое рассечение передней стенки уретероцеле. Таким образом полость уретероцеле полностью объединяли с полостью мочевого пузыря для предотвращения развития нарушения уродинамики как при дивертикуле мочевого пузыря с узким входом и ИМП.

В обеих группах сравнивали характеристики пациентов, возникшие периоперационные осложнения и отдаленные результаты лечения. Всем пациентам через 6—10 мес после вмешательства было проведено контрольное обследование, включающее ультразвуковое исследование и микционную цистоуретрографию. Успешным результатом считали ликвидацию ПМР, отсутствие ИМП, уменьшение дилатации лоханки и мочеточника, отсутствие нарушений мочеиспускания (табл. 1).

Для проверки нормальности распределения полученных совокупностей количественных признаков применяли критерии Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Для сравнения независимых совокупностей использовали U-критерий Манна — Уитни. С целью анализа качественных признаков применяли коэффициент соответствия  $\chi^2$  и двусторонний вариант точного критерия Фишера. Независимо от метода анализа различия между группами считали статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ( $p < 0,05$ ). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ STATISTICA 13 и MS Excel.

### Результаты и обсуждение

Интраоперационных осложнений в обеих группах не наблюдалось. В раннем послеоперационном периоде у 1 пациента контрольной группы после экстравезикального уретероцистонеоанастомоза с марсупиализацией уретероцеле развилась обструкция контрлатерального мочеточника и обструктивный пиелонефрит, вероятно, за счет отека слизистой оболочки мочевого пузыря. Выполнено временное отведение мочи методом чрескожной пункционной нефростомии сроком на 10 дней, после чего уродинамика восстановилась.

Отдаленные результаты прослежены за период от 6 мес до 12 лет. У пациентов обеих групп отмечено уменьшение степени гидронефроза и мегауретера. ПМР на стороне уретероцеле и с контрлатеральной стороны по результатам микционной цистоуретрографии был выявлен у 1 (3,0%) пациента основной группы после выполнения операции с обеих сторон. В контрольной группе у 8 (20,5%) детей на стороне реимплантации диагностирован рефлюкс,

Таблица 1

#### Характеристика пациентов по группам

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст, мес	17,8 [13,5; 30,4]	23,3 [15,7; 38,7]	0,142*
Пол:			
мальчики	8 (24,2%)	14 (35,9%)	0,285**
девочки	25 (75,8%)	25 (64,1%)	
Экстравезикальное уретероцеле	13 (39,4%)	12 (30,8%)	0,444**
Двустороннее уретероцеле	3 (9,1%)	0	0,091***
Двусторонний ПМР	8 (24,2%)	6 (15,4%)	0,518**
Инфравезикальная обструкция	9 (27,3%)	6 (15,4%)	0,344**

\* U-тест Манна — Уитни.

\*\* Критерий  $\chi^2$ .

\*\*\* Двусторонний вариант точного критерия Фишера.

у 3 из 6 пациентов с ПМР с контрлатеральной стороны наступило спонтанное разрешение рефлюкса.

Эпизоды нефибрильной ИМП наблюдались у 3 (9,1%) пациентов в основной группе, в том числе у ребенка с рецидивом ПМР. В контрольной группе в 9 (23,1%) случаях отмечались симптомы ИМП, в том числе эпизоды фебрильной инфекции у 1 ребенка с рецидивом ПМР и у 2 детей с рефлюксом с контрлатеральной стороны. В основной группе повторных операций не проводили, ребенок с рецидивом ПМР в настоящее время проходит консервативную терапию в связи с диагностированной дисфункцией мочевого пузыря. В контрольной группе в связи с ИМП повторно оперированы 7 пациентов: 4 детям выполнено трансуретральное широкое рассечение уретероцеле, 1 ребенку — эндоскопическая коррекция ПМР в удвоенный мочеточник, в 2 случаях проведена эндоскопическая коррекция рефлюкса в контрлатеральный мочеточник.

Определенные сложности возникли с оценкой функции мочевого пузыря у пациентов после проведенного хирургического лечения. Это связано с тем, что к моменту операции в возрасте до 2 лет находилось 58,3% детей и многие из них были еще не приучены к туалету даже при проведении контрольных обследований. Тем не менее различные виды нарушения мочеиспускания отмечены у 8 (24,2%) пациентов в основной группе и у 5 (12,8%) детей — в контрольной. В 10 случаях эти нарушения проявлялись недержанием мочи, у 3 пациентов диагностирована детрузорно-сфинктерная диссинергия с наличием остаточной мочи. Осложнения и отдаленные результаты хирургического лечения представлены в табл. 2.

Лечение уретероцеле, связанного с удвоением мочеточника, за последние несколько десятилетий претерпело существенные изменения. С учетом того, что в большинстве слу-

чаев функция верхнего сегмента почки значительно нарушена либо полностью отсутствует, первоначальное лечение заключалось в симультанном выполнении геминефрэктомии и удалении уретероцеле с реимплантацией второго мочеточника — так называемая полная реконструкция [7]. Поскольку выполнение у детей младшего возраста тотальной реконструкции сопряжено с высоким риском появления осложнений, был предложен альтернативный стадийный подход. На первом этапе выполняли только резекцию верхней половины почки, на втором — в старшем возрасте проводили операцию на мочевом пузыре. Примерно у 50% пациентов необходимость в выполнении второго этапа отсутствовала, поэтому геминефрэктомия в качестве первого этапа или окончательной процедуры стала основным методом лечения.

Впоследствии широкое распространение получила методика ТУРУ, и сегодня в большинстве случаев эта операция является первым этапом хирургического лечения [2]. Особенно велико значение ТУРУ в экстренных ситуациях при развитии обструктивного пиелонефрита, у детей младшего возраста и при экстравезикальном расположении уретероцеле. Однако у 35—73% пациентов (по нашим данным — 62,5%) после ТУРУ возникли показания к повторным операциям [3]. Основным фактором, обуславливающим необходимость повторных вмешательств, является ПМР, приводящий к развитию ИМП.

В конце прошлого века лапароскопия начала активно применяться в детской урологии. Впервые лапароскопическую геминефрэктомию выполнил и описал G. Jordan в 1993 г. [8]. По мере накопления опыта выяснилось, что лапароскопическая резекция почки при уретероцеле удвоенного мочеточника в целом дает не очень хорошие результаты. Наиболее серьезным осложнением является значительное снижение

Таблица 2

**Осложнения и отдаленные результаты хирургического лечения**

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Обструкция мочеточника	0	1 (2,6%)	1,000*
Рецидив ПМР	1 (3,0%)	8 (20,5%)	0,033*
ИМП	3 (9,1%)	9 (23,1%)	0,205**
Нарушение мочеиспускания	7 (21,2%)	5 (12,8%)	0,526**
Повторные операции	0	8 (20,5%)	0,006*

\* Двусторонний вариант точного критерия Фишера.

\*\* Критерий  $\chi^2$ .



или полная потеря функции нижнего сегмента, что наблюдается в 5—20% случаев [5, 9]. Кроме того, у 20% пациентов наблюдается ИМП, а у 15—50% диагностируется рефлюкс *de novo* в нижнюю половину почки. Частота повторных операций после геминефрэктомии составляет от 40 до 50% [10]. В связи с тем что резекция верхнего сегмента почки сопряжена с риском снижения функции ее нижней половины, в последние годы многие авторы предпочитают вместо геминефрэктомии выполнять лапароскопический уретеропиелоанастомоз или уретероуретероанастомоз [11]. Однако, как и после геминефрэктомии, около 40% пациентов нуждаются в повторных вмешательствах [12].

Мы также предпочитаем применять малоинвазивные операции при врожденных аномалиях мочевых путей у детей с целью снижения операционной травмы и быстрой реабилитации пациентов [9, 11]. Однако при ПМР в нижнюю или в обе половины удвоенной почки, сопутствующем рефлюксе в контрлатеральный мочеточник, а также при уретероцеле больших размеров, приводящем к инфравезикальной обструкции, выполнение лапароскопических вмешательств только на верхних мочевых путях нецелесообразно, поскольку таким пациентам потребуется дополнительная реконструкция на уровне мочевого пузыря.

В настоящее время реимплантации мочеточника при уретероцеле посвящены единичные работы [13]. Опасения по поводу операций на мочевом пузыре и дистальном отделе мочеточника касаются недержания мочи из-за травмы шейки мочевого пузыря, осложнений реимплантации значительно расширенного мочеточника и риска, связанного с сохранением нефункционирующего верхнего сегмента почки [14].

Можно предположить, что реимплантация мочеточника без удаления уретероцеле в меньшей степени опасна для континенции и нормального опорожнения мочевого пузыря, потому что исключает хирургическую травму области внутреннего сфинктера. Однако у пациентов с уретероцеле имеются анатомические изменения, характеризующиеся значительным ослаблением детрузора на задней стенке [15]. При уретероцеле больших размеров мышечный дефект распространяется на весь мочепузырный треугольник до устья контрлатерального мочеточника, что приводит к развитию ПМР, недержанию мочи и другим нарушениям моче-

испускания, аналогично врожденному дивертикулу мочевого пузыря у детей младшего возраста [16]. Сохранением анатомического дефекта на уровне мочевого пузыря можно объяснить высокую частоту повторных вмешательств после операций на верхних мочевых путях [10]. В то же время описанные анатомические изменения могут быть скорректированы во время операции на мочевом пузыре путем полного удаления уретероцеле и восстановления детрузора за счет сведения разошедшихся мышечных волокон.

Некоторые авторы все же считают, что полное удаление уретероцеле является опасной процедурой, которая может приводить к повреждению шейки мочевого пузыря с последующим развитием недержания мочи и даже пузырно-влагалищного свища [17]. В качестве альтернативы они рекомендуют технику марсупиализации или частичного удаления уретероцеле, при которой удаляется только передняя и боковые стенки, а задняя стенка остается прикрепленной к детрузору. Однако эффективность устранения ПМР в их исследовании составила только 86%, при том что всем пациентам была проведена геминефрэктомия верхней половины почки и выполнялась реимплантация только менее дилатированного мочеточника нижней половины.

J. M. Lewis и соавт., проведя сравнение результатов различных методик реимплантации мочеточника и удаления уретероцеле (полное иссечение и марсупиализация), не получили достоверных различий в частоте послеоперационных ПМР, ИМП и нарушений мочеиспускания [13]. После полного удаления уретероцеле рецидив ПМР был выявлен у 13% пациентов, частота различных нарушений мочеиспускания составила 24%. Среди пациентов, которым выполнена марсупиализация, ПМР диагностирован у 14% детей, дисфункция мочеиспускания отмечена у 30% пациентов.

В своем исследовании мы сравнивали результаты двух различных методик реимплантации удвоенного мочеточника: экстравезикальную и трансвезикальную. У всех пациентов, перенесших чреспузырную операцию, был также полностью удален внутрипузырный отдел уретероцеле независимо от его размеров. При внепузырной операции у 6 пациентов с инфравезикальной обструкцией, вызванной уретероцеле, проведена его марсупиализация.

Существенной разницы в частоте ИМП и дисфункции мочеиспускания между двумя группами пациентов не отмечено. Однако частота послеоперационного ПМР в обеих группах достоверно различалась и составила 3% случаев в основной группе и 20,5% — в контрольной ( $p=0,033$ ).

Дисфункция мочевого пузыря выявлена у 16,6% пациентов, включенных в исследование, что соответствует данным, приведенным в литературе [18]. В некоторых работах показано, что различные нарушения мочеиспускания в целом характерны для уретероцеле [19]. К ним приводят врожденные изменения в виде истончения детрузора в области мочепузырного треугольника и внутреннего сфинктера, а не само хирургическое вмешательство [15]. По нашим данным, частота дисфункции составила 21,2% в основной группе и 12,8% — в контрольной ( $p=0,526$ ), что также подтверждает тот факт, что операция по удалению уретероцеле не оказывает негативного влияния на функцию мочевого пузыря.

Ранее считалось, что сохранение почечного сегмента со значительным снижением или отсутствием функции может привести к рецидивирующей ИМП, артериальной гипертензии и даже малигнизации [7]. Такое мнение было обосновано выраженной дисплазией почечной паренхимы, диагностированной при гистологическом исследовании удаленных сегментов. Впоследствии во многих медицинских обзорах было показано, что нефункционирующая верхняя половина почки не приводит к негативным последствиям и риски, связанные с ее сохранением, отсутствуют [20—22]. Мы также не выявили никаких осложнений, связанных с сохранением верхнего сегмента почки.

Показаний к реоперации в основной группе не возникало, при этом в контрольной группе повторно оперированы 20,5% пациентов ( $p=0,006$ ). В большинстве случаев причиной повторных вмешательств была ИМП на фоне сохраненного уретероцеле или ПМР в контрлатеральный мочеточник. При применении предложенного нами способа уретероцеле иссекалось полностью и, при необходимости, выполнялась реимплантация контрлатерального мочеточника, что позволило избежать дополнительных операций у пациентов в основной группе.

По нашему мнению, описанная методика реимплантации удвоенного мочеточника с иссе-

чением уретероцеле обладает рядом преимуществ. При полном удалении уретероцеле и ушивании дефекта детрузора восстанавливается нормальная анатомия задней стенки мочевого пузыря, что положительно влияет на уродинамику нижних мочевых путей. Формирование поперечно ориентированного подслизистого тоннеля позволяет создать его более длинным, чем при продольном направлении, что обеспечивает антирефлюксную защиту при выраженном мегауретере, независимо от диаметра мочеточника. Восстановление стенки мочевого пузыря и создание адекватного антирефлюксного механизма предупреждает вероятность развития ПМР в послеоперационном периоде.

Таким образом, эффективным методом лечения пациентов с уретероцеле удвоенного мочеточника, которым необходимо провести реконструкцию на уровне мочевого пузыря, является трансвезикальная реимплантация мочеточников с удалением уретероцеле. Положительный результат в плане устранения ПМР при применении предложенной методики получен у 97% пациентов. Частота послеоперационного ПМР и повторных операций достоверно ниже, чем при экстравезикальной реимплантации мочеточников с сохранением, ТУРУ или марсупиализацией уретероцеле.

#### Контактная информация:

Дубров Виталий Игоревич — к. м. н.,  
руководитель Республиканского центра детской урологии,  
зав. урологическим отделением.  
УЗ «2-я городская детская клиническая больница».  
Ул. Нарочанская, 17, 220020, г. Минск.  
Сл. тел. +375 (17) 290-81-17.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aikins K., Taghavi K., Grinlinton M. et al. Cystoscopic transurethral incision in simplex and duplex ureterocele — is it the definitive procedure? *J. Pediatr. Urol.* 2019; 15: 560.e1—6.
2. Hodhod A., Jednak R., Khrigui J., El-Sherbiny M. Transurethral incision of ureterocele: Does the time of presentation affect the need for further surgical interventions? *J. Pediatr. Urol.* 2017; 13(5): 501.e1—6.
3. Sander J. C., Bilgutay A. N., Stanasel I. et al. Outcomes of endoscopic incision for the treatment of ureterocele in children at a single institution. *J. Urol.* 2015; 193(2): 662—7.
4. Castagnetti M., El-Ghoneimi A. Management of duplex system ureterocele in neonates and infants. *Nat. Rev. Urol.* 2009; 6(6): 307—15.
5. You D., Bang J. K., Shim M. et al. Analysis of the late outcome of laparoscopic heminephrectomy in children with duplex kidneys. *BJU Int.* 2009; 106(2): 250—4.
6. Steyaert H., Lauron J., Merrot T. et al. Functional ectopic ureter in case of ureteric duplication in children: initial

- experience with laparoscopic low transperitoneal ureteroureterostomy. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2009; 19(Suppl. 1): S245—7.
7. Rickwood A. M., Reiner I., Jones M., Pournaras C. Current management of duplex-system ureterocele: experience with 41 patients. *Br. J. Urol.* 1992; 70(2): 196—200.
8. Jordan G. H., Winslow B. H. Laparoendoscopic upper pole partial nephrectomy with ureterectomy. *J. Urol.* 1993; 150(3): 940—3.
9. Каганцов И. М., Сизонов В. В., Дубров В. И. и др. Лапароскопическая геминефрэктомия при удвоенной почке у детей. *Урология.* 2017; 5: 63—8. [Kagantsov I. M., Sizonov V. V., Dubrov V. I. i dr. Laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney in children. *Urologiya.* 2017; 5: 63—8. (in Russian)]
10. Husmann D., Strand B., Ewalt D. et al. Management of ectopic ureterocele associated with renal duplication: A comparison of partial nephrectomy and endoscopic decompression. *J. Urol.* 1999; 162(4): 1406—9.
11. Каганцов И. М., Сизонов В. В., Дубров В. И. и др. Уретероуретероанастомоз (уретеропиелоанастомоз) при удвоении верхних мочевых путей у детей. *Урология.* 2018; 2: С. 69—74. [Kagantsov I. M., Sizonov V. V., Dubrov V. I. i dr. Ureteroureteroanastomosis (ureteropyeloanastomosis) for duplex system of the upper urinary tract in children. *Urologiya.* 2018; 2: 69—74. (in Russian)]
12. Kim K. S., Kim Y., Oh S. J. Natural history of refluxing distal ureteral stumps following upper tract surgery in children with ectopic ureter or ureterocele. *Urol. Int.* 2001; 67: 142—6.
13. Lewis J. M., Cheng E. Y., Campbell J. B. et al. Complete excision or marsupialization of ureteroceles: does choice of surgical approach affect outcome? *J. Urol.* 2008; 180(4 Suppl.): 1819—22.
14. Shimada K., Matsumoto F., Matsui F. Surgical treatment for ureterocele with special reference to lower urinary tract reconstruction. *Int. J. Urol.* 2007; 14(12): 1063—7.
15. Gomez F., Stephens F. D. Cecoureterocele: Morphology and clinical correlations. *J. Urol.* 1983; 129(5): 1017—19.
16. Caldamone A. A., Snyder H. M., Duckett J. W. Ureterocele in children: Follow-up of management with upper tract approach. *J. Urol.* 1984; 131(6): 1130—2.
17. Scherz H. C., Kaplan G. W., Packer M. G. et al. Ectopic ureterocele: Surgical management with preservation of continence: Review of 60 cases. *J. Urol.* 1989; 142(2 Pt 2): 538—41.
18. de Jong T. P., Dik P., Klijn A. J. et al. Ectopic ureterocele: Results of open therapy in 40 patients. *J. Urol.* 2000; 164(6): 2040—43.
19. Abrahamsson K., Hansson E., Sillen U. et al. Bladder dysfunction: an integral part of the ectopic ureterocele complex. *J. Urol.* 1998; 160(4): 1468—70.
20. Coplen D. E., Austin P. F. Outcome analysis of prenatally detected ureterocele associated with multicystic dysplasia. *J. Urol.* 2004; 172(4 Pt 2): 1637—9.
21. Han M. Y., Gibbons M. D., Belman A. B. et al. Indications for nonoperative management of ureterocele. *J. Urol.* 2005; 174(4 Pt 2): 1652—5.
22. Gran C. D., Kropp B. P., Cheng E. Y., Kropp K. A. Primary lower urinary tract reconstruction for nonfunctioning renal moieties associated with obstructing ureterocele. *J. Urol.* 2005; 173(1): 198—201.

Поступила 13.04.2020.

Принята к печати 23.04.2020.



Т. М. СТУДЕНИКИНА, Н. А. ЮЗЕФОВИЧ

## ГИСТОГЕНЕЗ И РАННИЙ ОРГАНОГЕНЕЗ СЕРДЦА, МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Статья посвящена гистогенезу и раннему органогенезу сердца. Охарактеризованы источники развития сердца, формирование сердечной трубки, сердечной петли и закладка основных камер сердца на ранних этапах эмбрионального развития, описан гистогенез сократительных и проводящих кардиомиоцитов, миокарда как многокомпонентной структуры на протяжении пренатального развития, обсуждаются некоторые из механизмов регуляции ранних этапов развития сердца. Изучение гистогенеза и органогенеза сердца позволяет понять механизмы развития врожденных пороков этого органа, определить морфологическую основу формирования его заболеваний.

**Ключевые слова:** гистогенез миокарда, дифференцировка кардиомиоцитов, эмбриональные кардиомиоциты, ранний эмбриогенез.

The article is dedicated to the heart histogenesis and early organogenesis. The origins of the heart development, formation of the heart tube, of the heart loop and the primordia of the heart chambers are characterized, the histogenesis of contractile and conductive cardiomyocytes, the multitissue myocardium during embryogenesis are described, some mechanisms of regulation of the early stages of the heart development are discussed. The heart histogenesis and organogenesis learning helps understand the mechanisms of heart congenital malformation and to detect the morphological base of heart diseases development.

**Key words:** histogenesis of myocardium, cardiomyocytes differentiation, embryonal cardiomyocytes, early embryogenesis.

HEALTHCARE. 2020; 9: 12—24.

HEART HISTOGENESIS AND EARLY ORGANOGENESIS, MORPHOGENESIS MECHANISMS AND REGULATION

T. M. Studenikina, N. A. Uzefovich

Сердце начинает развиваться в середине 3-й недели эмбриогенеза, когда процессы диффузии перестают удовлетворять постоянно растущие метаболические потребности развивающегося зародыша и появляется необходимость доставки кислорода и питательных веществ другим способом.

### Источники развития сердца

На 3-й неделе гестации эмбрион представляет собой плоский зародышевый диск, состоящий из двух слоев: эпи- и гипобласта (рис. 1, а). В эпибласте формируются первичная полоска — узкий возвышающийся над поверхностью эпибласта клеточный тяж, лежащий по срединной линии зародышевого диска в его каудальной части, и первичный узелок — возвышение краниального конца первичной полоски, в центре которого образуется углубление — первичная ямка (рис. 1, б, в).

Первичный узелок и первичная полоска считаются зародышевыми организаторами — структурами, детерминирующими возникнове-

ние определенного типа клеток эпибласта, которые непрерывным потоком перемещаются через эти образования. Так, клеточные потоки, мигрирующие через первичный узелок, движутся вперед по срединной линии между эпи- и гипобластом и образуют хорду (рис. 2, а). Клетки, перемещающиеся через первичную полоску, распространяются латерально между эпи- и гипобластом по всей площади зародышевого диска и образуют мезодерму (рис. 2, б).

К концу 3-й недели зародышевый диск состоит из трех зародышевых листков: эктодермы (клетки, оставшиеся в эпибласте после миграции), мезодермы и энтодермы (листок, сформированный клетками, мигрирующими из первичной полоски и вытесняющими гипобласт). В эктодерме начинаются процессы нейруляции — клетки, расположенные над хордой, преобразуются в нервную пластинку (рис. 3, а) [1—3].

Клетки, формирующие закладку сердца, в начале 3-й недели лежат в эпибласте краниальнее первичного узелка (см. рис. 1, в). Отсюда

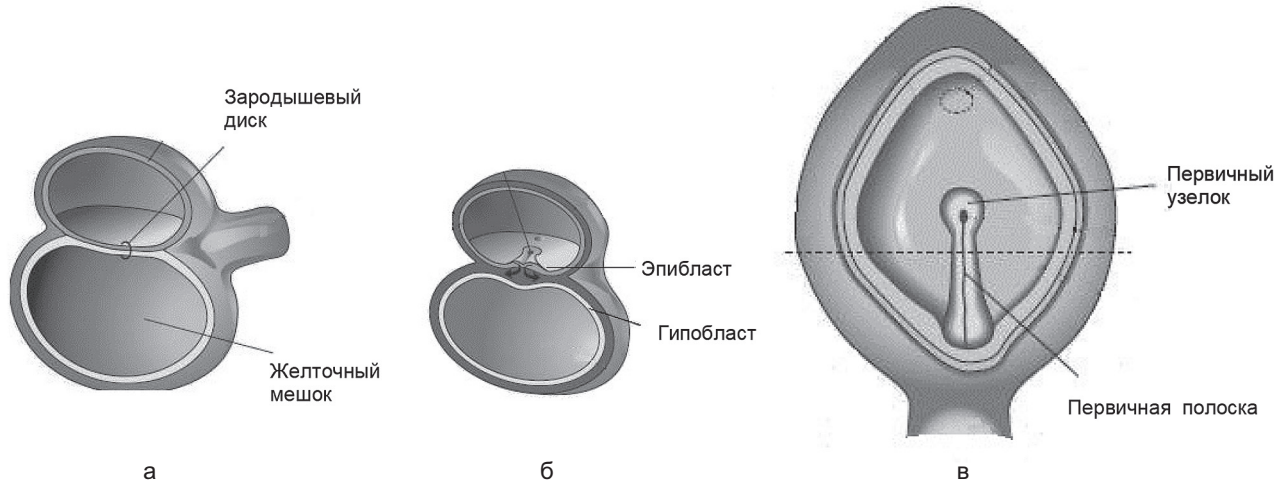


Рис. 1. Зародышевый диск, расположенный между амниотической полостью и желточным мешком, 13—15-е сутки эмбриогенеза: а — сагиттальный срез; б — поперечный срез; в — зародышевый диск после удаления амниотической оболочки (вид сверху) [4]

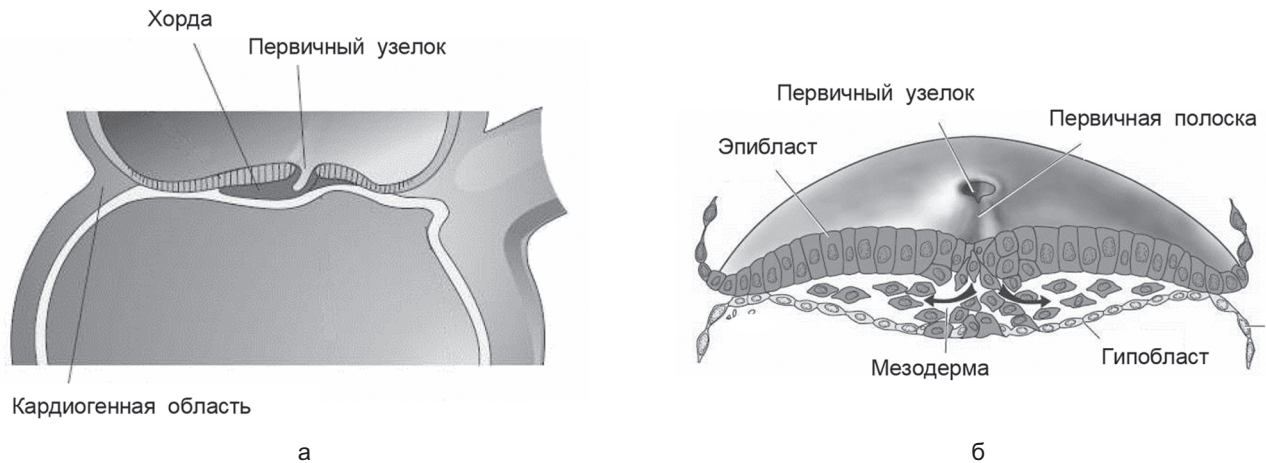


Рис. 2. Зародышевый диск, 16-е сутки эмбриогенеза: а — сагиттальный срез; б — поперечный срез [4]

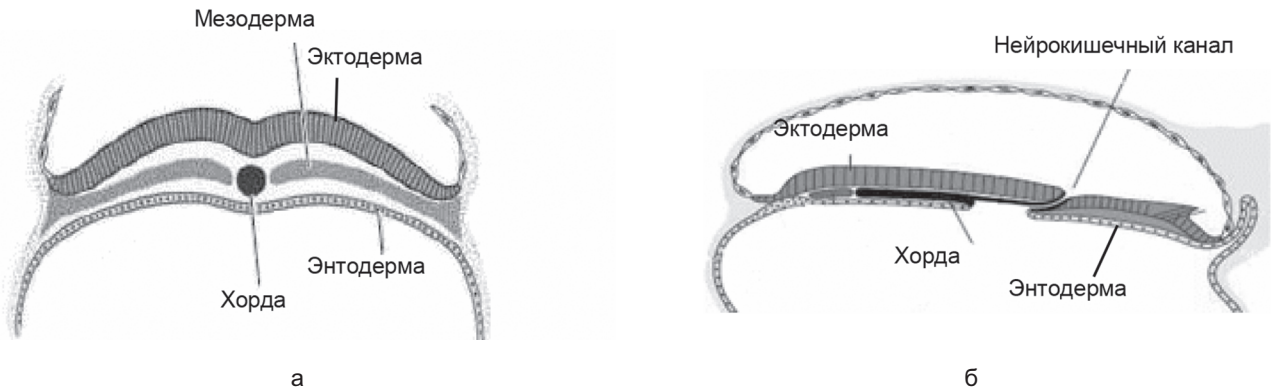


Рис. 3. Эмбриональный диск, 17-е сутки эмбриогенеза: а — поперечный срез; б — сагиттальный срез [3]

на 16-е сутки гестации они мигрируют через первичную полоску, входят в состав мезодермы и формируют две различные клеточные популяции. Клетки первой из них располагаются в составе мезодермы и подлежащей мезенхимы по периферии краниального конца эмбрионального диска. Эта клеточная популяция формирует подковообразный кластер, называемый «пер-

вичное сердечное поле» (PHF) (рис. 4, а). Клетки первичного сердечного поля принимают участие в формировании предсердий, левого желудочка и части правого. Остальная часть правого желудочка и пути оттока (артериальный конус и артериальный ствол) развиваются из второй популяции — вторичного сердечного поля (SHF), которое также представлено клетками

мезодермы, но располагается медиальнее первичного (рис. 4, б) [2, 3].

Клетки первичного сердечного поля индуцируются подлежащей энтодермой и образуют кардиогенный регион — источники развития стенки сердца (рис. 5, г, д): ангиобласт — участок мезенхимы, расположенный между энто- и мезодермой, из которого образуется эндокард; участок висцерального листка мезодермы — миоэпикардиальная пластинка — источник развития миокарда и эпикарда; и интраэмбриональная щель между париетальным и висцеральным листками мезодермы поверх миоэпикардиальной пластинки, формирующая перикардиальную полость [1, 3, 4].

### Формирование и расположение сердечной трубки

Вначале первичное сердечное поле располагается по периферии эмбрионального диска и перед орофарингеальной мембраной (рис. 5, а). В середине 3-й недели начинает формироваться туловищная складка и плоский зародышевый диск складывается: края диска подворачиваются книзу в переднезаднем и боковых направлениях (рис. 5). Вместе с периферическими участками зародышевого диска центральная часть первичного сердечного поля смещается по направлению к грудной полости, боковые части сближаются друг с другом.

К этому времени (около 18 сут эмбриогенеза) мезенхимальные клетки ангиобласта формируют островки с полостями внутри; затем их клетки уплощаются, формируют контакты и превращаются в эндотелиоциты. Эти выстланные эндотелием полости образуют парные эндокардиальные сердечные трубки (рис. 5, д), окруженные миоэпикардиальными пластинками [2, 4, 5].

К концу 3-й недели (на 20—21-е сутки внутриутробного развития) происходит замыкание энтодермы в области глотки, при этом левая и правая закладки эндокарда сближаются и сливаются в единую трубку. Чуть позже объединяются левая и правая миоэпикардиальные пластинки (рис. 5, е). Сердечная трубка занимает свое положение в будущей грудной полости [2, 4].

### Регуляция раннего развития сердца

По современным данным, в формировании закладки сердца млекопитающих и человека и его дальнейшем развитии принимают участие около 500 генов. Роль не всех из них ясна. Достаточно подробно изучены механизмы, определяющие миграцию закладки сердца, в частности, его левостороннюю локализацию.

Оси симметрии (краниокаудальная, дорсовентральная и лево-правая) устанавливаются очень рано. Детерминация этого процесса происходит, видимо, еще на стадии морулы (около 4 сут после оплодотворения). На стадии бластоцисты

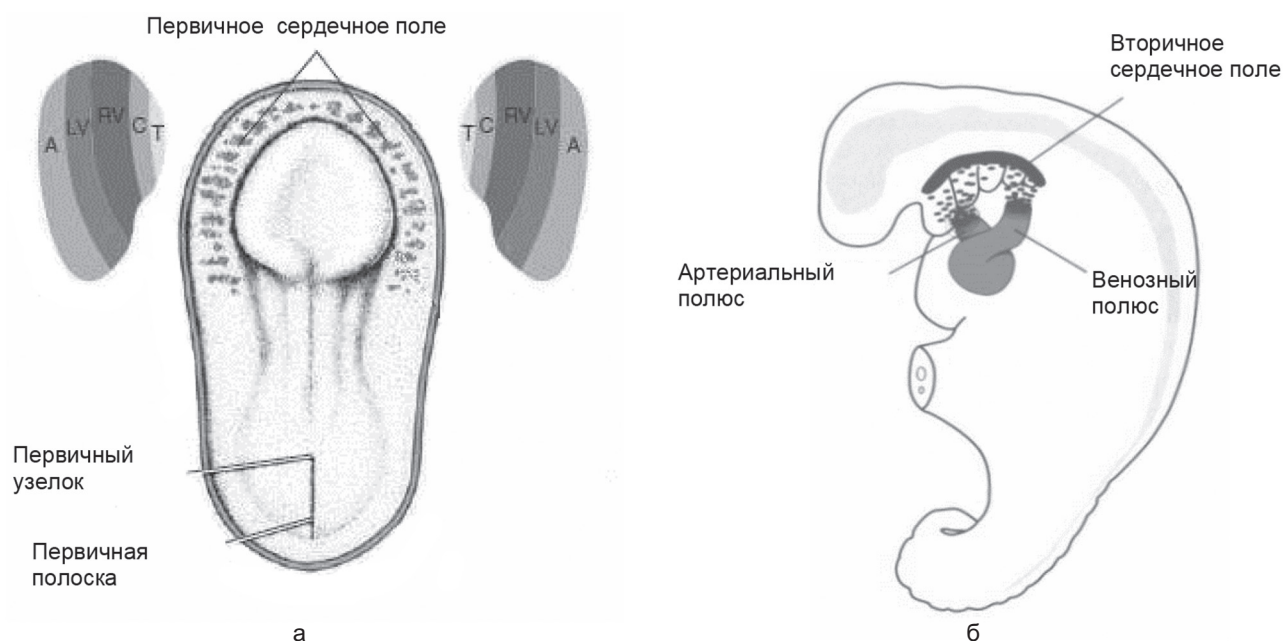


Рис. 4. Место локализации первичного сердечного поля (а). Вид сверху на зародышевый диск, 18-е сутки эмбриогенеза. Мигрирующие клетки формируют: Т — артериальный ствол;

С — артериальный конус; RV и LV — правый и левый желудочки; А — предсердия.

Место локализации вторичного сердечного поля (б). Сагиттальный срез зародыша, 26-е сутки эмбриогенеза [3]

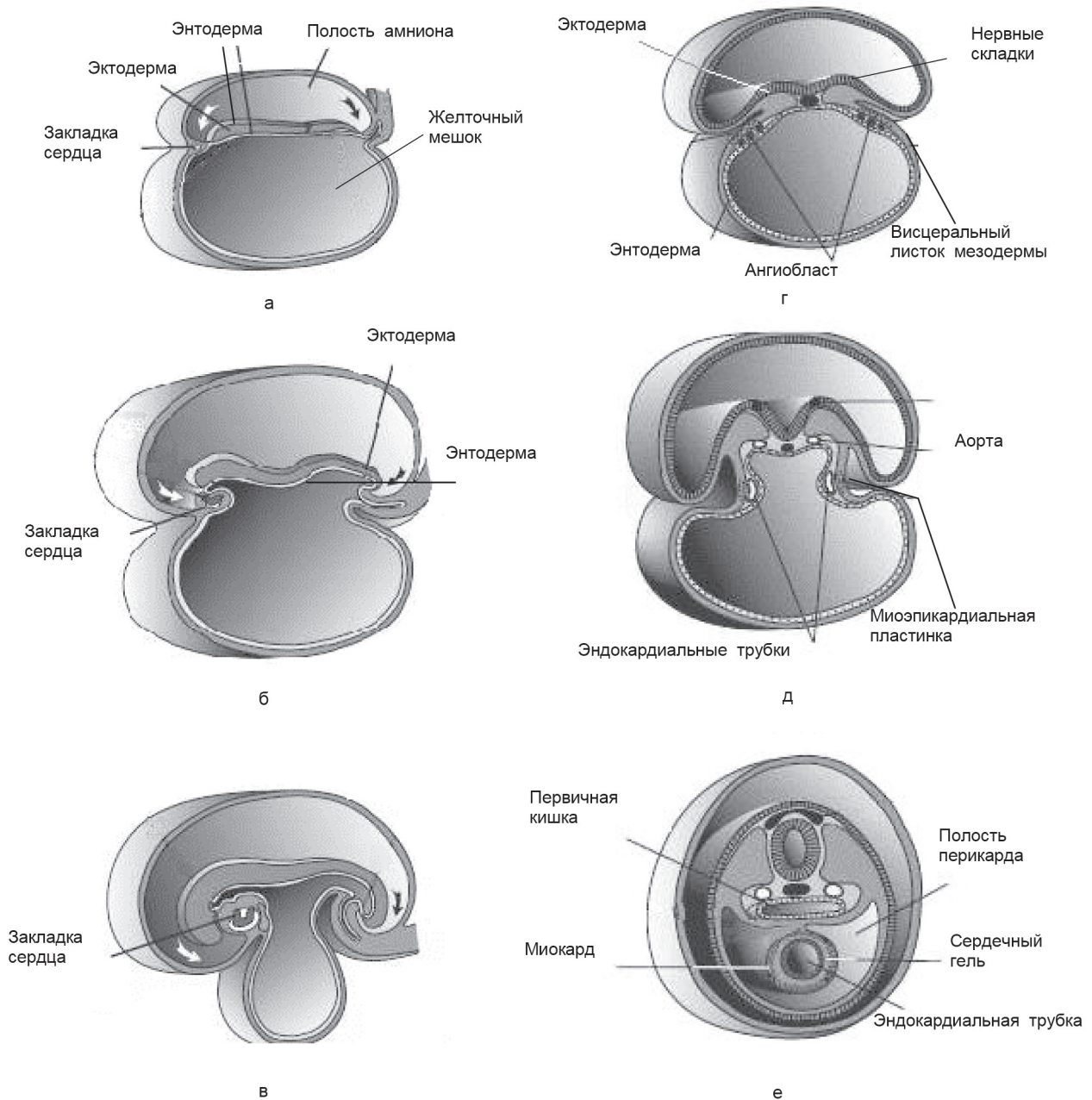


Рис. 5. Складывание зародышевого диска и формирование тела зародыша на 17—22-е сутки эмбриогенеза.

Перемещение закладки сердца: а, б, в — сагиттальный срез; г, д, е — поперечный срез [4]

(6-е сутки развития) инициируется установление краниокаудальной оси. На стадии двухслойного диска (8—9-е сутки) клетки переднего отдела гипобласта (*anterior visceral endoderm, AVE*, рис. 6, а), экспрессируют транскрипционные факторы *OTX2*, *LIM1*, *HESX1*, необходимые для формирования краниального отдела. Они инициируют образование белков *serberus* и *lefty1* (членов TGF- $\beta$  семейства), которые ответственны за развитие определенных структур в головном отделе [3, 4, 6].

Белком, ответственным за формирование каудального отдела зародышевого диска, счи-

тают *nodal*. Предполагается, что *serberus* и *lefty1* ингибируют его экспрессию в краниальной части, но поскольку в каудальном регионе зародышевого диска *serberus* и *lefty1* отсутствуют, то в этом регионе активность *nodal* высокая (см. рис. 6, а). *Nodal* на 13-е сутки гестации обеспечивает появление, а затем и существование первичной полоски. После ее формирования *nodal* участвует в регуляции деятельности большого количества генов, ответственных за дифференцировку структур в зависимости от их положения относительно краниокаудальной и дорсовентральной осей. Детерминация

последней происходит в то же время (рис. 6, б, в) [3, 7].

Так, на 14—15-е сутки начинается миграция клеток через первичный узелок и первичную полосу. В области первичного узелка активируется каскадный механизм, запускающийся транскрипционным фактором *GOOSECOID*, который приводит к активации *CORDIN* и появлению *noggin* и *follistatin*. Результатом их активности является дорсализация клеток, мигрирующих через первичный узелок и полосу, а именно: образование хорды и выделение дорсальной части формирующейся мезодермы — сомитов. Позднее в каскадный механизм включается еще один фактор транскрипции *BRACHYURY*, который вместе с *GOOSECOID* и *CORDIN* обеспечивает дорсализацию в каудальной части эмбриона [3, 4, 8].

*BMP4* — еще один член  $TGF-\beta$  семейства, который секретируется по всей поверхности зародышевого диска, ответственен за вентрализацию структур зародышевого диска. На дорсальной поверхности *noggin*, *follistatin* и продукты *BRACHYURY* ингибируют его активность, но на вентральной поверхности она не подавляется. В присутствии *BMP4* и *FGF* происходит вентрализация формирующейся мезодермы — образуются ее промежуточная часть (нефроглотом) и листки спланхнотома [3, 4, 9].

Установление лево-правой полярности в процессе развития организма обозначают термином «латерализация». Детерминация латерализации наступает чуть позже детерминации дорсовентральной и краниокаудальной

осей. Множество органов имеют право-левую асимметрию (сердце, легкие, кишечник, селезенка, желудок, печень). Позиция этих органов и существование асимметрии также устанавливаются каскадом сигнальных молекул и генов.

Когда появляется первичная полоска, клетками первичного узелка и первичной полоски секретируется *FGF8*, данный фактор роста поддерживает дальнейшую активность *nodal*. Но экспрессия *nodal* впоследствии ограничивается левой стороной. Механизм этого явления не совсем понятен. В процессе гаструляции по мере миграции клеток через первичный узелок происходит углубление и прорыв центра первичного узелка — первичной ямки — сквозь толщу зародышевого диска. Формируется нейрокишечный канал (см. рис. 3, б). Клетки, выстилающие канал, содержат реснички, и активность генов *KIF3* в этих клетках обеспечивает образование гетеродимерного *KIF3*-комплекса, ответственного за правильное формирование микротубулярного аппарата в ресничках. Предполагается, что мерцание ресничек на клетках первичного узелка создает левонаправленный ток жидкости и градиент *nodal*. Косвенным подтверждением этой гипотезы является тот факт, что большая часть пациентов с *situs transversus* и декстракардией (проявлениями нарушения процесса латерализации) имеют и нарушения формирования ресничек эпителия дыхательных путей, сопровождающиеся бронхоэктазиями (например, синдром Картагенера) [3, 4, 10, 11].

Формирующийся мерцанием ресничек градиент *nodal*, в свою очередь, повышает градиент

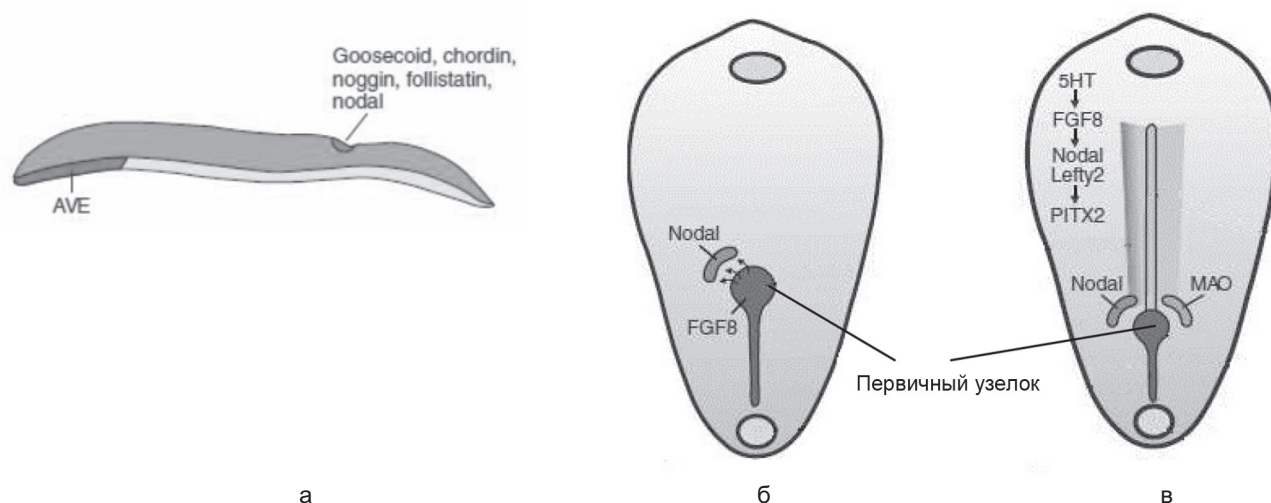


Рис. 6. Сагиттальный срез зародышевого диска (а). Показана активность генов, ответственных за установление краниокаудальной оси. Вид сверху на зародышевый диск (б, в). Показана активность генов, ответственных за установление латерализации [3]



левосторонних морфогенов. Одним из таких морфогенов считают нейротрансмиттер серотонин (5-НТ). Аккумуляция 5-НТ слева активирует экспрессию транскрипционного фактора *MAD3*, который ограничивает экспрессию *nodal* только левой стороной первичного узелка. Дополнительно факторы *SONIC HEDGEHOG (SHH)*, *LEFTY1*, *ZIC3*, участвующие в установлении средней линии, также препятствуют экспрессии *nodal* на правой стороне [3, 4, 12, 13].

В конечном счете белок *nodal* в левой части висцеральной мезодермы инициирует сигнальный каскад, который начинается с *LEFTY2*, регулирующего активность *PITX2*. *PITX2* — гомеобоксодержащий транскрипционный фактор, который является активатором мастер-гена *pitx2*, ответственного за установление левосторонней позиции в эмбриональном диске, миграции закладки сердца в левую часть грудной клетки и поворот закладки во время формирования сердечной петли [3, 4, 14].

Гены, регулирующие правостороннее развитие, четко не определены, хотя экспрессия транскрипционного фактора *SNAIL* ограничена правой частью висцерального листка мезодермы и, возможно, регулирует эффекторные гены, ответственные за установление правой стороны [3, 15].

Установление осей симметрии — очень важный этап развития эмбриона. Сигнальные пути, ответственные за этот процесс, активно взаимодействуют и нарушение формирования хотя бы одной из осей влияет на формирование других. Так, основные дефекты плода, связанные с нарушениями установления краниокаудальной оси — это нарушения замыкания нервной трубки, расщелина неба; в эксперименте — нарушение формирования переднего и среднего мозга [3, 4].

В ходе латерализации устанавливается позиция асимметричных органов. Особенно важен процесс латерализации для формирования сердца, поскольку установление этой оси симметрии детерминирует не только позицию сердца, но и перемещение и дифференцировку клеток в направлении левой или правой стороны сердца. Нарушениями латерализации закладок сердца являются гетеротопия, декстракардия, желудочковые и предсердные септальные дефекты, выход двух сосудов из правого желудочка (аорты и легочной артерии), транспозиция крупных сосудов, стеноз легочной артерии, предсердный или желудочковый изомеризм

(когда предсердия или желудочки похожи друг на друга вместо нормальной лево-правой дифференциации) и инверсии (внешний вид предсердий или желудочков заменен на противоположный). Даже изолированные дефекты сердца могут иметь причиной нарушение латерализации [3, 6].

Связь сигнальных молекул, детерминирующих оси симметрии, доказывается частым сочетанием латеральных и краниокаудальных дефектов, например, пациенты с гетеротопией имеют высокий риск возникновения дефектов нервной трубки, расщелины неба, атрезии ануса и пр.

Важность латерализации для нормального развития сердца подтверждается в экспериментальных работах: увеличение концентрации *nodal* или экспрессия *PITX2* на правой стороне приводит к развитию гетеротопии, *situs transversus* и декстракардии. Кроме того, дети, рожденные от матерей, принимающих антидепрессанты из класса селективных ингибиторов серотонина, имеют повышенный риск развития дефектов сердца и другие пороки развития, что является дополнительным свидетельством важности серотонина в установлении латерализации [3, 16].

#### Формирование сердечной петли. Начало гистогенеза

В начале 4-й недели эмбрионального развития сердце представляет собой широкую трубку. Весьма характерным для ранних этапов развития сердца является быстрый рост сердечной трубки, удлиняющейся быстрее, чем полость, в которой она расположена. Это обуславливает образование ряда характерных изгибов и расширений, поворотов сердечной трубки.

Так, расширенный каудальный участок движется налево, загибаясь кзади, смещается краниально и охватывает по бокам артериальный конус, образуя общее предсердие. Краниальная часть трубки — артериальный ствол и артериальный конус — перемещается вентрально, каудально и направо (рис. 7). Средняя, наиболее широкая часть трубки — эмбриональный желудочек — смещается вниз. Этот поворот заканчивается к 28-м суткам, сформированная структура называется сердечной петлей, которая в результате поворота занимает свое дефинитивное положение слева в грудной полости [1, 3].

В это же время происходит миграция клеток из вторичного сердечного поля, которое располагается в составе висцерального листка

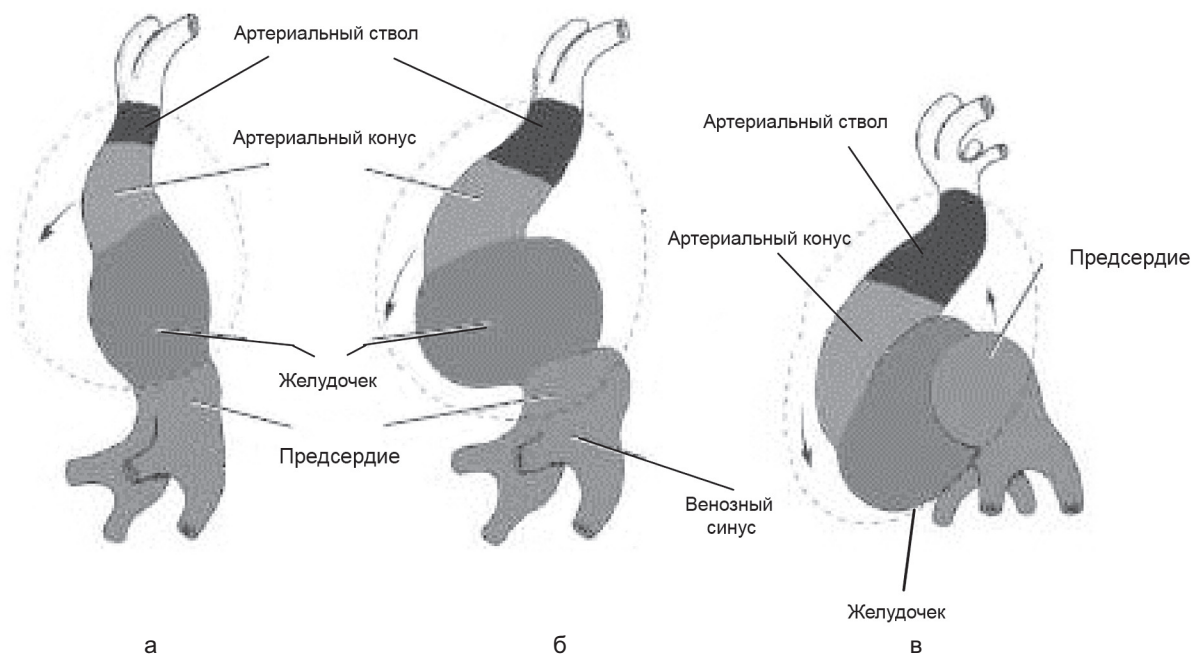


Рис. 7. Формирование сердечной петли (вид слева): а — 22-е сутки; б — 23-е сутки; в — 24-е сутки эмбриогенеза [3]

мезодермы позади фарингеальных дуг (см. рис. 4, б). За счет клеток вторичного сердечного поля происходит удлинение концевых отделов сердечной петли: артериального полюса (артериального конуса и артериального ствола) с одной стороны и венозного полюса (материала предсердий и венозного синуса) — с другой [3, 5].

К концу 4-й недели определяются основные части будущего сердца (рис. 8, а, б). Венозный полюс сердечной петли образует общее предсердие. Атриовентрикулярное соединение остается узким и образует атриовентрикулярный канал, который соединяет общее предсердие с эмбриональным желудочком. По мере роста примитивных камер сердца общее предсердие разделяется на левое и правое (рис. 8, в). Проксимальная расширенная часть артериального полюса сердечной петли — артериальный конус — перемещается на место будущего правого желудочка, а дистальная часть — артериальный ствол — формирует пути оттока для обоих желудочков: проксимальную часть аорты и легочной артерии. Эмбриональный желудочек занимает положение будущего левого желудочка (рис. 8, в, г) [3, 4].

В удлинении, повороте сердечной трубки и формировании сердечной петли принимают участие сигнальные пути и сигнальные молекулы, упомянутые выше: BMP, Notch, Wnt, SHH [3, 4, 17, 18].

Артериальный ствол соединяется аортальными дугами с дорсальными аортами (рис. 8, г),

а венозный синус получает кровь от общей кардинальной вены, которая несет кровь от пупочной вены, желточной вены, передней и задней кардинальных вен (рис. 9). Таким образом, сердечная петля объединяется с сосудистой системой зародыша и внезародышевых органов. На 4-й неделе эмбриогенеза впервые регистрируются сокращения сердца и начинается ток крови по сосудам [3, 19].

В сердечной петле, состоящей из внутренней эндокардиальной трубки и наружной миоэпикардиальной пластинки, активно начинаются процессы гистогенеза.

Вначале миоэпикардиальная пластинка отделяется от эндокардиальной трубки широкой щелью, заполненной желеобразной субстанцией — кардиогелем, веществом богатым гликозаминогликанами. Впоследствии происходит их сближение: миоэпикардиальная пластинка вплотную соединяется с эндокардиальной закладкой сначала в области венозного синуса, затем предсердий и, наконец, желудочков. Только в тех участках, где впоследствии образуются клапаны, желеобразная субстанция сохраняется относительно долго [1, 2, 20].

В раннем трубчатом сердце эндокард представлен одним слоем рыхло расположенных эндотелиальных клеток. Из окружающей мезенхимы к эндотелиальной трубке присоединяются соединительнотканые элементы — фибробласты,

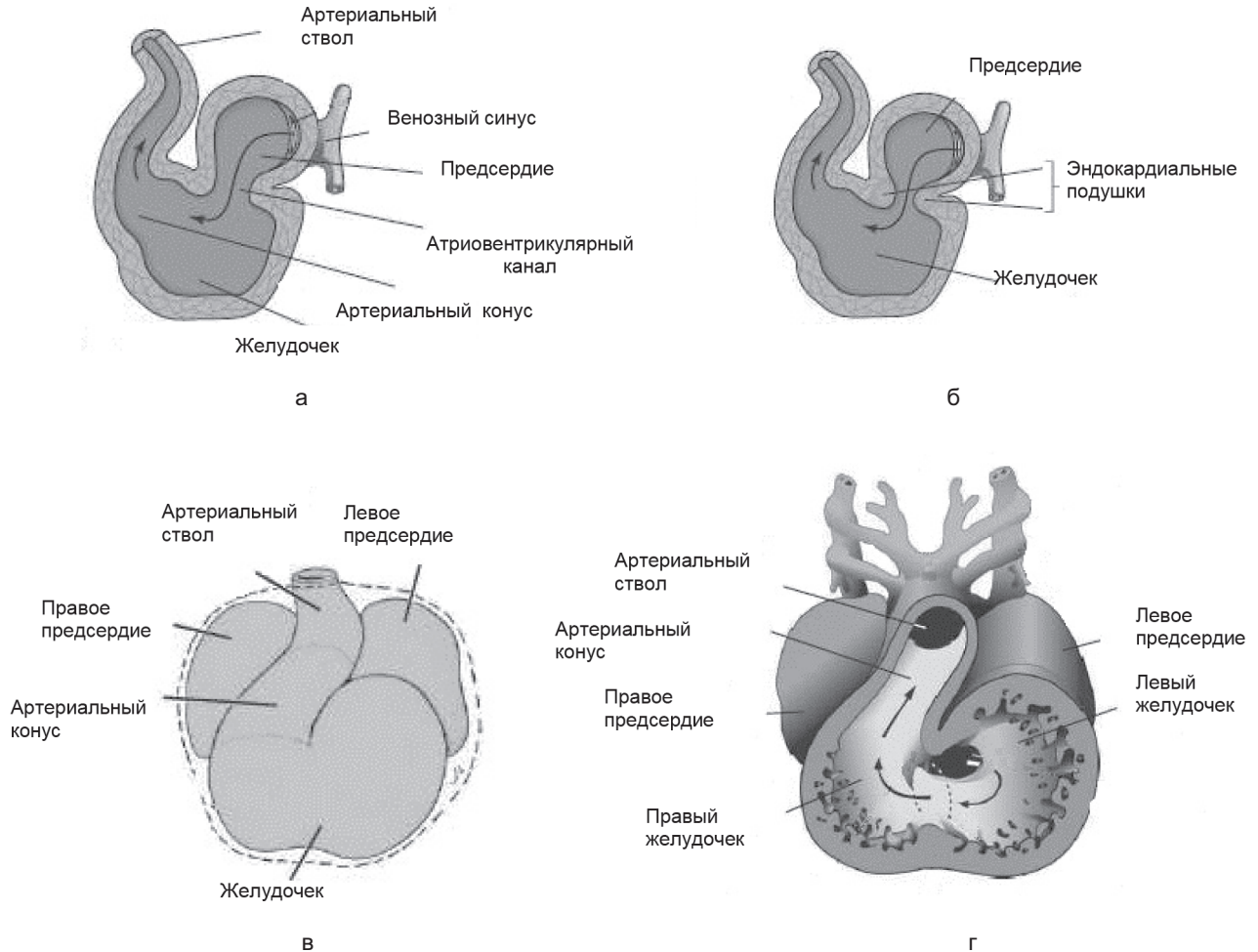


Рис. 8. Органогенез сердца на 4—5-й неделе эмбриогенеза: а — сагиттальный срез, 26-е сутки; б — сагиттальный срез, 27—28-е сутки; в — вид спереди, 28-е сутки; г — фронтальный срез, 30-е сутки [3]

образующие элементы межклеточного вещества, адвентициальные клетки и гладкие миоциты. Таким образом формируются субэндотелий, эластический аппарат, коллагеновые волокна [1, 2, 20].

Формирование клапанного аппарата также начинается рано с участков разрастания субэндотелиального слоя и формирования эндокардиальных подушек (см. рис. 8, б), которые отмечаются у 4-недельного эмбриона. Впоследствии рыхлая соединительная ткань замещается плотной, в основании клапанов формируется фиброзный каркас [1, 2, 20].

В миоэпикардиальной пластинке дифференцировка заметнее на ее наружной поверхности, обращенной к полости перикарда. Там возникает эпителиоподобный слой клеток с расположенной под ним соединительной тканью: происходит закладка эпикарда. Только после этого активизируются процессы гистогенеза миокарда.

### Дифференцировка кардиомиоцитов

Вначале миокард состоит из рыхло расположенных полигональных, слабоотросчатых или веретеновидных миобластов, образующих слой в 2—3 клетки. Миобласты лежат рыхло, на довольно значительном расстоянии друг от друга [1, 2, 20].

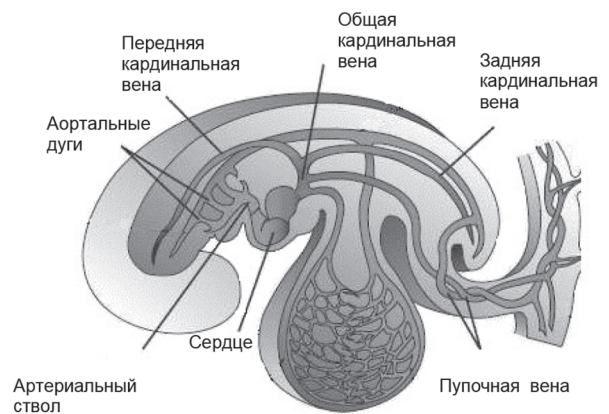


Рис. 9. Сагиттальный срез эмбриона на 4-й неделе эмбриогенеза. Начало кровообращения [4]

Одними из первых органелл обнаруживаются рибосомы, митохондрии, элементы эндоплазматической сети, диктиосомы комплекса Гольджи, гранулы, предположительно содержащие гликоген, РНК. Эндоплазматическая сеть и комплекс Гольджи участвуют в синтезе и секреции кардиогея, а также компонентов базальной мембраны сарколеммы, которая покрывает свободные поверхности клеток. Ядра светлые, содержат 2—5 ядрышек, с многочисленными ядерными порами в нуклеолемме. Идентифицируются микротрубочки, хаотично ориентированные филаменты. В несокращающейся сердечной трубке обнаруживаются актиновые (5—6 нм) и промежуточные (8—11 нм) филаменты. Основным морфологическим проявлением процесса дифференцировки кардиомиобластов в малодифференцированные кардиомиоциты является появление миозиновых (15—16 нм) миофиламентов. По мере их формирования происходит гексагональная упаковка с актиновыми миофиламентами и образование примитивных Z-линий, то есть отмечается процесс миофибриллогенеза. Первые миофибриллы образуются по периферии клеток. С их появлением начинаются сокращения миокардиального слоя трубчатого сердца.

С началом синтеза миозиновых миофиламентов в цитоплазме увеличивается количество полисом, которые обеспечивают синтез не только сократительных белков, но и белков цитоскелета. Первые миофибриллы достаточно однородны, но по мере образования материала Z- и M-линий миофибриллы приобретают четкую поперечную исчерченность [1, 2, 20].

Одновременно с развитием сократительного аппарата формируются элементы саркоплазматического ретикулума, увеличивается количество митохондрий. Вначале митохондрии мелкие, бедны кристами, рассеяны в клетке диффузно. В дальнейшем они удлиняются, уплотняется их матрикс и возрастает число крист, располагаются параллельно миофибриллам. Первоначально неупорядоченно расположенные тубулярные и везикулярные компоненты саркоплазматического ретикулума вытягиваются вдоль миофибрилл и образуются L-трубочки и терминальные цистерны. Везикулы, возникающие в области Z-линий, сливаются с клеточной поверхностью и образуют T-трубочки. Система T-трубочек формируется последней в ходе дифференцировки кардиомиоцита.

В результате увеличения размеров миобластов, которое связано, главным образом, с формированием миофибрилл, а также благодаря митотическому делению клеток, происходит увеличение массы миокарда. В результате этих процессов клетки сближаются и начинают устанавливать контакты друг с другом (рис. 10) [1, 2, 20].

В местах контактов миобластов их мембраны утолщаются за счет скопления электронноплотного материала. Эти участки связаны с промежуточными тонофиламентами и образуют десмосомоподобные структуры, необходимые для прочного механического сцепления клеток. В местах прикрепления актиновых миофиламентов к мембране формируются пятна сцепления, чья роль заключается в закреплении миофиламентов концевой саркомера в плазматической мембране и передаче тянущего усилия с сократительного аппарата на мембрану. В конце 2-го — начале 3-го месяца обнаруживаются структуры, сходные с нексусами, необходимые для электротонического распространения импульсов между клетками миокарда. Таким образом, на 3-м месяце эмбрионального развития формируются три типа межклеточных соединений, характерных для вставочных дисков. На протяжении всего внутриутробного периода вставочные диски представляют собой довольно просто устроенные структуры, ориентированные косо по отношению к миофибриллам (см. рис. 10) [1, 2, 20].

При изучении гистогенеза скелетной мышечной ткани показано, что синтез ДНК, а значит, пролиферативная активность, прекращается

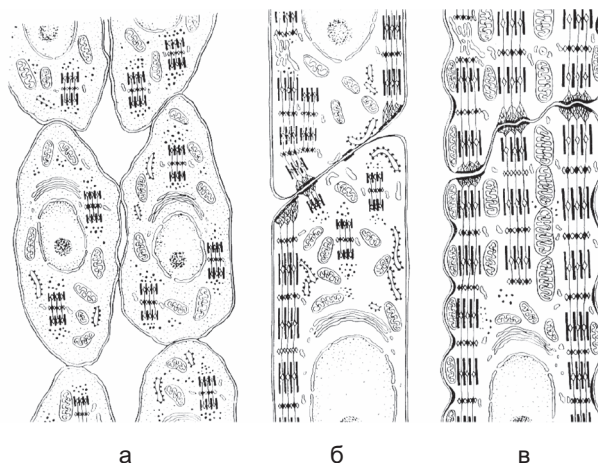


Рис. 10. Формирование миофибрилл и контактов между кардиомиоцитами: а — эмбрион; б — плод; в — новорожденный [2]

с началом синтеза сократимых белков. Но при развитии сердечной мышечной ткани этого не наблюдается. Синтез сократительных белков начинается рано в онтогенезе, но идет не так интенсивно, как в скелетной мышечной ткани. Замедленная дифференцировка миофибрилл обеспечивает возможность протекания митозов. По ходу прогрессирующей дифференцировки сердечных мышечных клеток с накоплением «критической» массы белков сократительного аппарата, организацией ультраструктур (нексусов, L- и T-трубочек), которые отсутствуют в пролиферативно-активных кардиомиоцитах, количество митозов снижается и практически прекращается к началу постнатальной жизни [1, 2, 20].

Довольно рано происходит дивергентная дифференцировка всех кардиомиоцитов на предсердные и желудочковые. Они отличаются по размерам, форме, развитию саркомерной системы, в состав их сократительного аппарата входят различные изоформы актина, миозина и других белков. Все кардиомиоциты примитивного миокарда являются сократительно-секреторными, но к концу первой половины эмбриогенеза секреторная функция у желудочковых кардиомиоцитов угасает [20].

Установлено, что первые сокращения сердечной трубки начинаются на 4-й неделе эмбриогенеза. В это время все малодифференцированные клетки обладают пейсмейкерной активностью, способны к спонтанной деполяризации своей мембраны и генерации импульсов, а чуть позже — к передаче их посредством нексусов. Однако по мере дифференцировки большая часть кардиомиоцитов утрачивают эту способность и дифференцируются в направлении сократительных кардиомиоцитов, а другие, не теряющие эту способность, — в направлении проводящей системы сердца [2, 21].

В вопросах развития проводящей системы сердца остается много неясного. В современной литературе превалирует точка зрения о том, что развитие проводящей системы сердца происходит путем дивергентного развития мультипотентных кардиомиобластов, а не является результатом миграции клеток-derivатов нервного гребня или эпикарда [22].

Развитие проводящей системы начинается на 4-й неделе эмбриогенеза с обособления закладки синоатриального узла, атриовентрикулярный узел закладывается в конце 5-й недели, внутрисердечные пути формируются на

6—8-й неделе, а атриовентрикулярный пучок — на 6—7-й. Большая часть элементов проводящей системы сердца определяется к 9-й неделе, только наиболее дистальные отделы в предсердиях и желудочках развиваются после 12-й недели, параллельно со структурами эндокарда [1, 2, 20].

Так, в проспективных проводящих кардиомиоцитах на определенном этапе уменьшается количество митозов, прекращается образование миофибрилл и развитие митохондрий, постепенно уменьшается количество рибосом и полисом, исчезают гранулы гликогена, увеличивается объем цитоплазмы. Незначительная часть клеток (будущие клетки пучка Гиса и его ножек) активно мигрируют к месту дефинитивной локализации, соединяя предсердную и желудочковую части проводящей системы сердца. Клеточные отростки редуцируются, а межклеточные контакты объединяют клетки в кластеры и непрерывные пучки. Неизменной остается способность к спонтанной деполяризации. Таким образом происходит дифференцировка проводящих кардиомиоцитов. Специфика гистогенеза проводящей системы сердца заключается в том, что эти клетки быстро достигают структуры, близкой к дефинитивной, как будто останавливаясь в своем развитии. Поэтому в зрелом сердце при нарушении проведения возникают эктопические очаги генерации импульса как в желудочках, так и в предсердиях, то есть нельзя исключать существования «генетической памяти» у кардиомиоцитов, которая может активироваться [1, 2, 20, 22].

В целом, установление природы эктопических очагов генерации импульсов является в современной кардиологии достаточно актуальным. Одна из теорий — это наличие дизэмбриогенетических предпосылок возникновения подобных источников аритмий. Действительно, наличие эктопических очагов импульсации связано с остановкой гистогенеза рабочих кардиомиоцитов, персистенцией эмбрионального миокарда. Кроме того, возможно и формирование дополнительных проводящих путей, которые также могут стать источником эктопической импульсации. Стоит отметить, что в проводящих кардиомиоцитах существуют структуры, отличающие их от остальной части миокарда. В частности, для проводящих кардиомиоцитов характерны иные изоформы белков коннексинов (C×40, C×43, C×45), входящих в состав клеточной мембраны

в области нексуса. А чрезмерная экспрессия изоформы  $S_{\times 40}$  на мембране рабочего кардиомиоцита также создает предпосылки к развитию аритмий [21—23].

### Дифференцировка миокарда

Описанные процессы в разных участках миокарда происходят неодновременно, с разной скоростью, поэтому выявляется выраженная картина мозаичности в степени дифференцировки разных участков миокарда. Первоначально тонкая стенка миокарда утолщается и образует выросты, вдающиеся в полость сердца — трабекулы. Формирующийся эндокард плотно облегает трабекулы — образуется трабекулярный миокард. В наружной части миокарда, прилежащей к эпикарду, клетки располагаются плотно — компактный миокард (рис. 11) [1, 2, 20].

В клетках трабекулярного миокарда миофибриллы толще, многочисленнее, более правильно ориентированы, обладают более четкой исчерченностью. Эта часть миокарда васкуляризована плохо, но питание идет за счет крови, находящейся в камерах сердца между трабекулами. Трабекулярный миокард — это провизорная структура. До завершения васкуляризации миокарда трабекулярное строение наилучшим образом обеспечивает трофику миобластов. По мере васкуляризации компактный миокард вытесняет трабекулярный, и все же в дефинитивном сердце участки, прилежащие к эндокарду, некоторое время остаются близки по строению к трабекулярному миокарду [1, 2, 20].

Во второй половине внутриутробного периода средняя оболочка стенки сердца представлена компактным миокардом, в котором обнаруживается значительное количество капилляров, хотя полностью процесс его васкуляризации завершается после рождения. Сосудистая система сердца эмбриона относится к рассыпному типу [1, 2, 20].

Миокард является многотканевой структурой. Он содержит небольшое количество соединительной ткани. Коллагеновые волокна отмечаются лишь вблизи сосудов. Эластических волокон мало [2].

Нервных элементов в миокарде эмбриона много. Вростание нервных волокон начинается на 5-й неделе развития, нейробласты описаны в стенке сердца у 7-недельных эмбрионов. Синтез медиаторов отмечается в холинергических, а затем в адренергических сплетениях 9—11-недельных зародышей. Дифференцировка части интрамуральных нейробластов отмечена на 9—10-й неделе, с 12-й недели обнаруживаются первые синапсы. Развитие нейронов протекает неравномерно и характеризуется волнообразностью. К рождению дифференцировка ганглиев не завершена, они находятся на разных стадиях развития, зрелые нейроны единичны [1, 2, 20].

Стоит отметить, что развитие проводящей системы происходит параллельно с формированием периферической нервной системы, что говорит о взаимном индукционном влиянии элементов вегетативной нервной системы и проводящей

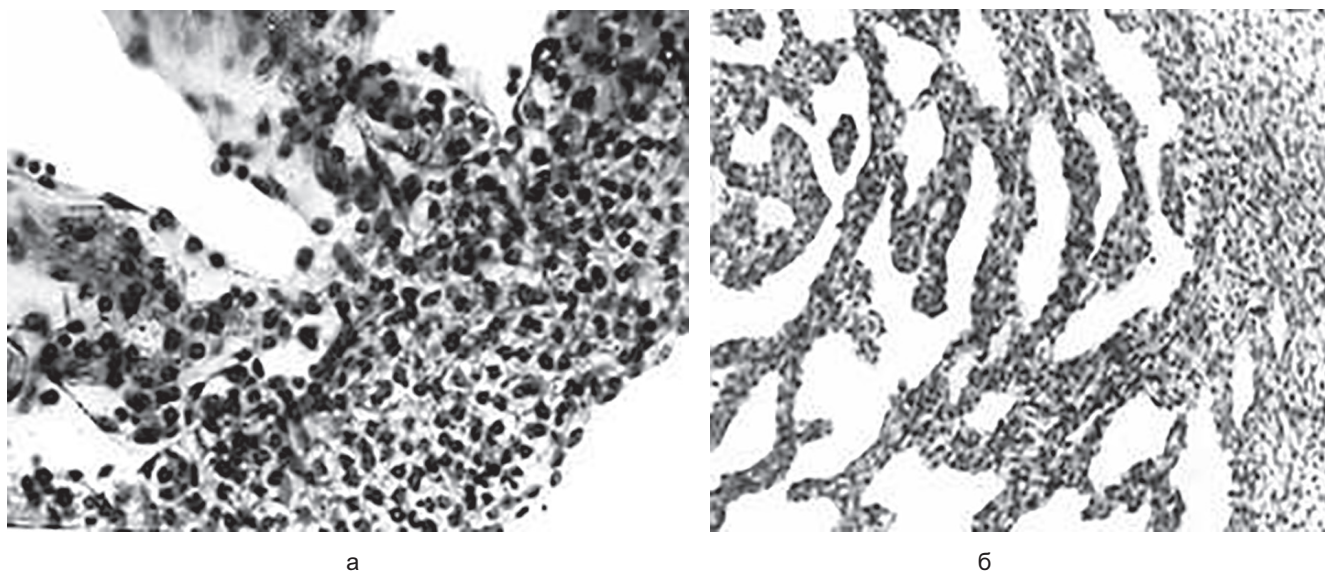


Рис. 11. Гистогенез миокарда: а — 4-я неделя; б — 7-я неделя эмбриогенеза; трабекулярный и компактный миокард [2]

системы сердца. Так, на 4-й неделе эмбриогенеза обособляется закладка синоатриального узла и одновременно в зоне его формирования появляются нервные элементы. В дальнейшем направление роста волокон в составе пучка Гиса зависит от вектора распространения нервных волокон. А клетки волокон Пуркинью экспрессируют нейрегулин, который паракринно регулирует развитие нервных элементов [23].

### Молекулярная регуляция развития сердца

Краниальная энтодерма участвует в индукции кардиогенного региона посредством секреции белков BMP2 и BMP4, которые влияют на вышележащую висцеральную мезодерму, где активируется транскрипционный фактор *NRX2.5*. Одновременно должна быть заблокирована активность WNT3а- и WNT8-белков, секреторируемых нервной трубкой, поскольку они в норме ингибируют развитие сердца. Ингибиторы (*CRESCENT* и *CERBERUS*) WNT3а- и WNT8-белков продуцируются энтодермальными клетками непосредственно по соседству с миоэпикардиальной пластинкой в передней части эмбриона. Комбинация BMP-активирования и WNT-ингибирования посредством *CRESCENT* и *CERBERUS* ведет к экспрессии *NRX2.5* — мастер-гена развития сердца. Экспрессия *BMP* также регулируется экспрессией фактора роста фибробластов *FGF8*, который необходим для формирования кардиоспецифических белков. *TBX5* — другой транскрипционный фактор, который содержит ДНК-связывающий мотив, известный как *T-box*. Экспрессируемый позже, чем *NRX2.5*, он играет важную роль в формировании перегородок [3, 4, 9, 24, 25].

Как только формируется сердечная трубка, развитие венозной части специфицируется ретиноидной кислотой RA — биологически активным метаболитом ретинола (витамин А), которая продуцируется мезодермой, расположенной по соседству с венозным синусом и презумптивными предсердиями. Вслед за этим начальным воздействием RA данные структуры экспрессируют гены для ретинальдегид дегидрогеназы, которые позволяют сердечной трубке синтезировать собственную RA, что способствует ее гистогенезу. Более низкая концентрация RA в противоположном кардиальном регионе (пути оттока) приводит к несколько иному гистогенезу и спецификации этих структур — желудочков. Важность RA в сердечной сигна-

лизации объясняет, почему нарушение концентрации этого вещества может вызывать развитие различных дефектов сердца [3, 4].

Формирование сердечной петли зависит от нескольких факторов, включая факторы латерализации и экспрессии транскрипционного фактора *PITX2* в листках мезодермы на левой стороне. *PITX2* может играть роль в формировании и функционировании молекул экстрацеллюлярного матрикса, которые принимают участие в формировании петли. Кроме того, *NRX2.5* регулирует экспрессию транскрипционных факторов *HAND1* и *HAND2*, которые экспрессируются в примитивной сердечной трубке и позже ограничиваются будущими левым и правым желудочком соответственно. Эффекторы этих генов участвуют в феномене формирования петли. *HAND1* и *HAND2* под регуляцией *NRX2.5* также участвуют в дифференцировке желудочков [3, 4, 12, 26].

Удлинение путей оттока вторичным сердечным полем частично регулируется *SHH*. *SHH*, экспрессируемый фарингеальными дугами через свой рецептор PTC, который расположен на поверхности клеток вторичного сердечного поля, стимулирует пролиферацию этих клеток. *NOTCH*-сигнал через лиганд *JAG1* отвечает за регуляцию FGF во вторичном сердечном поле, который в свою очередь регулирует миграцию и дифференцировку клеток нервного гребня, важных для формирования перегородок между легочной артерией и аортой, для развития дуг аорты. Мутации *SHH*, *Notch*, *JAG1* ответственны за дефекты крупных сосудов, дуг аорты и сердца [3, 4, 7, 19].

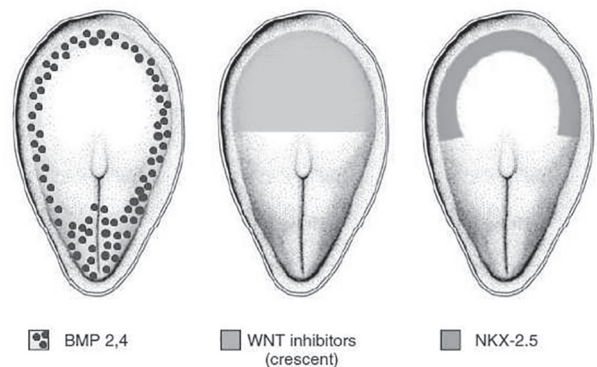


Рис. 12. Зародышевый диск (вид сверху). Индукционные воздействия, необходимые для формирования сердца. BMP-белки, секреторируемые энтодермой и листками мезодермы, в комбинации с ингибирующим влиянием WNT, секреторируемого *CRESCENT* в передней части эмбриона, индуцируют экспрессию *NKX-2,5* висцеральным листком мезодермы в области первичного сердечного поля. *NKX-2,5* ответственен за гистогенез сердца [3]

Таким образом, процесс закладки сердца и его гистогенез — сложные многокомпонентные процессы. Эти процессы отличаются такой точностью, что даже незначительное отклонение приводит в последующем к грубым нарушениям. Для развития сердца характерна не только ранняя закладка, но и раннее включение в функционирование, что, в свою очередь, приводит к довольно медленной дифференцировке основных структур миокарда, сохранению на протяжении всего эмбриогенеза способности к пролиферации его клеток.

**Контактная информация:**

Студеникина Татьяна Михайловна — к. м. н., доцент, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.  
Сл. тел +375 17 277-14-65.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Т. М. С., Н. А. Ю.  
Сбор и обработка материала: Т. М. С., Н. А. Ю.  
Статистическая обработка данных: И. В. О.  
Написание текста: Т. М. С., Н. А. Ю.  
Редактирование: Т. М. С.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Валькович Э. И. *Общая и медицинская эмбриология*. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ»; 2003. 320 с. [Valkovich E. I. *General and Medical Embryology*. SPb.: FOLIANT Publishing House LLC; 2003. 320 s. (in Russian)]
2. Волкова О. В., Пекарский М. И. *Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека*. М.: «Медицина»; 1976. 415 с. [Volkova O. V., Pekarskiy M. I. *Embryogenesis and Age-Associated Histology of Human Viscera*. Moscow: Medicine; 1976. 415 s. (in Russian)]
3. Sadler T. W. *Lagman's Medical Embryology*. Wolters Klumer. 13-th edition; 2015. 407 p.
4. Moore K. L. *The Developing Human*. W. B. Saunders Company. 10-th edition; 2016. 462 p.
5. Гилберт С. *Биология развития*. Пер. с англ. Москва: Мир; 1993. Т. 1, 228 с. [Gilbert S. *Developmental Biology*. Moscow: Mir; 1993. Т. 1, 228 s. (in Russian)].
6. Gunthel M., Barnett P., Chrisoffels V. *Development, proliferation and growth of mammalian heart*. *Mol. Ther.* 2018; 26(7): 1599—609.
7. MacGrogan D., Munch J., Pompa J. L. *Notch and interacting signaling pathways in cardiac development, disease and regeneration*. *Nature Rev. Cardiol.* 2018; 15: 685—704.
8. Hu Wenyu, Xin Yanguo et al. *Inhibitor of DNA binding in heart development and cardiovascular diseases*. *Cell Commun. Signal.* 2019; 17: 51—62.
9. Schlange T., Andree B., Hans-Henning A., Brand T. *BMP2 is required for early heart development during a distinct time period*. *Mechan. Develop.* 2000; 91: 259—70.
10. Hubert F., Payan S., Rochais F. *FGF10 signaling in heart development, homeostasis, disease and repair*. *Front. Gen.* 2018; 9: art. 599.
11. Shigenory Nonaha, Yosuke Tanaka, Yasushi Okada et al. *Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein*. *Cell.* 1998; 95: 829—37.
12. Firulli B. A. et al. *HAND1 loss-of-function within the embryonic myocardium reveals survivable congenital cardiac defects and adult heart failure*. *Cardiovasc. Res.* 2019; 116: 605—18.
13. Man J., Barnett P., Chrisoffels V. *Structure and function of the Nppa-Nppb cluster locus during heart development and disease*. *Cell. Mol. Life Sci.* 2018; 75: 1435—44.
14. Saliba A., Figueiredo A. C. V., Baroneza J. E. et al. *Genetic and genomic in congenital heart disease*. *J. Pediatr.* 2019: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.004>.
15. Cui Miao, Wang Zhaoning, Bassel-Duby R. *Genetic and epigenetic regulation of cardiomyocytes in development, regeneration and disease*. *Development.* 2018; 145: dev171983.
16. Dorr K., Conlon F. *Proteomic-based approaches to cardiac development and disease*. *Cur. Opin. Chem. Biol.* 2019; 48: 150—7.
17. Mia M., Singh M. *The Hippo-signaling pathway in cardiac development and diseases*. *Front. Cell Develop. Biol.* 2019; 7: art. 211.
18. Naomi D. Chrispijn, Dei M. Elurbe, Michaela Mickoleit, Marco Aben. *Loss of Polcomb group protein Rnf2 results in depression of tbx-transcription factors and defects in embryonic and cardiac development*. *Sci. Rep.* 2019; 9: 4327 [<https://doi.org/10.1038/s41598-019-40867-1>].
19. Iman A. Mohamed, Nagwa El-Bardy, Amr Zaher. *Wnt-Signaling: The double-edged sword diminishing the potential of stem cell therapy in congenital heart disease*. *Life Sci.* 2019; 239/116937: 1—11.
20. Данилов Р. К., Быков В. Л., Одинцова И. А., ред. *Руководство по гистологии*. СПб.: СпецЛит.; 2001. Т. 2, 259—61. [Danilov R. K., Bykov V. L., Odintsova I. A. *Histology Manual*. SPb: Spetslit; 2001. Т. 2, 259—61. (in Russian)]
21. Силкина Ю. В., Хмель С. И., Козлова Ю. В. *Характеристика гистогенетических процессов проводящих кардиомиоцитов эмбрионального сердца человека. Світ медицини та біології*. 2013; 4: 93—5. [Silkina Yu. V., Khmel S. I., Kozlova Yu. V. *Characteristics of conductive cardiomyocytes histogenesis in embryonal human heart*. *Svit meditsiny ta biologii.* 2013; 4: 93—5. (in Russian)]
22. Сергуладзе С. Ю., Темботова Ж. Х., Суладзе В. Г. *Дизэмбриогенетические предпосылки развития эктопических предсердных тахикардий*. *Анналы аритмологии*. 2019; 16(1): 47—57. [Serguladze S. Yu., Tembotova Zh. Kh., Suladze V. G. *Disembryogenetic prerequisites of ectopic atrium tachycardia development*. *Annaly aritmologii.* 2019; 16(1): 47—57. (in Russian)]
23. Силкина Ю. В. *Некоторые аспекты сопряженного развития нервной и проводящей систем сердца. Світ медицини та біології*. 2013; 3: 17—9. [Silkina Yu. V. *Some aspects of joint development of the nervous and heart conductive systems*. *Svit meditsiny ta biologii.* 2013; 3: 17—9. (in Russian)]
24. Wu Mingfu. *Mechanisms of trabecular formation and specification during cardiogenesis*. *Pediatr. Cardiol.* 2018; 39, Is. 6: 1082—9.
25. Yuguang Zhao, Wenjing Song, Lizhe Wang et al. *Multiple roles of KLF15 in the heart: underlying mechanisms and therapeutic implications*. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2019; 129: 193—6.
26. Hong Zhu. *Forkhead box transcription factors in embryonic heart development and congenital heart disease*. *Life Sci.* 2016; 144: 194—201.

Поступила 20.02.2020.

Принята к печати 27.02.2020.





Т. В. МОХОРТ

## ГИНЕКОМАСТИЯ: ПРИЧИНЫ, ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

В обзоре на основании современных литературных данных приводится информация о причинах развития физиологической и патологической гинекомастии (ГМ). Подробно рассматриваются особенности возникновения патологии в различных клинических ситуациях. Важное место отводится алгоритму последовательной диагностики различных форм ГМ, включая гормональное тестирование, инструментальные исследования и кариотипирование. Отдельно обсуждается проблема лекарственной ГМ. Дифференциация форм ГМ позволяет определить тактику ведения пациентов с этим заболеванием.

**Ключевые слова:** физиологическая гинекомастия, патологическая гинекомастия, тестостерон, диагностика, рак грудной железы у мужчин, ведение гинекомастии.

*Gynecomastia (GM) is a polyetiological syndrome characterized by hyperplastic breast glands in men. Basing on current literature data, the review provides facts on the causes of GM development including physiological and pathological ones. The features of pathology development in various clinical situations including hormone testing, instrumental examinations and karyotyping are considered in detail. An important place is given to the algorithm of GM different forms consistent diagnosis. The problem of the GM medications is discussed separately. The GM various forms differentiation allows determine those patients differentiated management tactics.*

**Key words:** physiological gynecomastia, pathological gynecomastia, testosterone, diagnosis, male breast cancer, management of gynecomastia.

HEALTHCARE. 2020; 9: 25—32.

GYNECOMASTIA: CAUSES, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

T. V. Mokhort

Гинекомастия (ГМ) — полиэтиологический синдром, характеризующийся односторонним или двухсторонним увеличением грудных желез у мужчин. Клиницистам для определения тактики лечения важно понимать, что ГМ может быть:

- проявлением физиологического периода жизни;
- результатом нарушения гормональной регуляции и баланса андрогенов и эстрогенов;
- следствием опухоли грудной железы.

Пациенты рассматривают данное состояние как косметическую проблему, вызывающую дискомфорт, в том числе психологический, однако потенциально он может приводить к социальной и сексуальной дезадаптации.

### Классификация форм и причин ГМ

Согласно современной классификации, выделяют истинные формы ГМ, характеризующиеся доброкачественной пролиферацией железистой ткани, и ложные (псевдогинекомастия), являющиеся следствием увеличения объема мышечной и жировой ткани, расположенной в проекции грудной железы.

В настоящее время в соответствии с этиологической классификацией, предложенной Американским обществом андрологов (American Society of Andrology) и Европейской академией андрологии (European Academy of Andrology), выделяют следующие причины, приводящие к развитию ГМ.

#### 1. Физиологическая ГМ:

- неонатальный (младенческий) возраст;
- пубертатный период;
- средний или пожилой возраст.

#### 2. Патологическая ГМ:

- ятрогенное влияние (лекарственные препараты);
  - первичный (в частности, синдром Клайнфельтера) или вторичный гипогонадизм;
  - гипертиреоз;
  - новообразования (тестикулярные: происходят из зародышевых (секреторных) форм, клеток Лейдига или Сертоли);
    - надпочечниковые опухоли, секретирующие андроген или эстроген;
    - эктопическая продукция хорионического гонадотропина человека;

- отмена анаболических стероидов;
- нарушение функции печени;
- длительное голодание;
- нарушение функции почек;
- редкие причины (ферментативные дефекты синтеза тестостерона, синдром нечувствительности к андрогенам, истинный гермафродитизм, чрезмерная экстрагандулярная ароматазная активность);

- загрязнение окружающей среды [1].

Соотношение долей различных причин, вызывающих ГМ, приведено на рис. 1 [1].

В зависимости от этиологического фактора Н. Е. Carlson и соавт. классифицируют причины, приводящие к возникновению патологической ГМ, следующим образом.

#### I. Избыток эстрогенов:

А. экзогенных, включая терапевтические и неумышленные причины (спортсмены);

#### В. эндогенных:

- повышенная секреция в яичках (опухоли клеток Лейдига или Сертоли, стимуляция нормальных клеток Лейдига лютеинизирующим гормоном или хорионическим гонадотропином);
- избыточная секреция в надпочечниках (феминизирующие адренокортикальные опухоли);
- повышение ароматизации андрогенов в эстрогены (старение, ожирение, алкогольный цирроз, гипертиреоз, лекарства, секретирующий хорионический гонадотропин опухоли, синдром избытка ароматазы).

II. Дефицит андрогенов (первичный и вторичный гипогонадизм).

III. Нарушение соотношения андрогенов и эстрогенов в сыворотке крови (пубертат, старение, цирроз печени, хроническая болезнь почек и почечно-заместительная терапия, лекарства, гипертиреоз).

IV. Снижение действия андрогенов по причине:

А. приема лекарственных средств (антагонисты рецепторов андрогенов: *spironolactone*, *cimetidine*, *bicalutamide*, *flutamide*);

В. отсутствия или дефекта андрогеновых рецепторов;

С. изменения количества CAG-повторов гена андрогенового рецептора [2].

#### Факторы, приводящие к развитию ГМ

Физиологическая ГМ является весьма распространенным состоянием. Так, младенческая ГМ, которая обычно разрешается спонтанно, как правило, в течение первого года жизни, выявляется у 60—95% младенцев. Пубертатная ГМ регистрируется приблизительно у 50% мальчиков, находящихся на среднем этапе пубертатного периода, и у 90% — на раннем этапе. Аналогично младенческой ГМ она также разрешается спонтанно в течение 24 мес. С возрастом распространенность ГМ увеличивается, и у пожилых она достигает 40—50%. Рак молочной железы у мужчин встречается редко, и в подавляющем большинстве

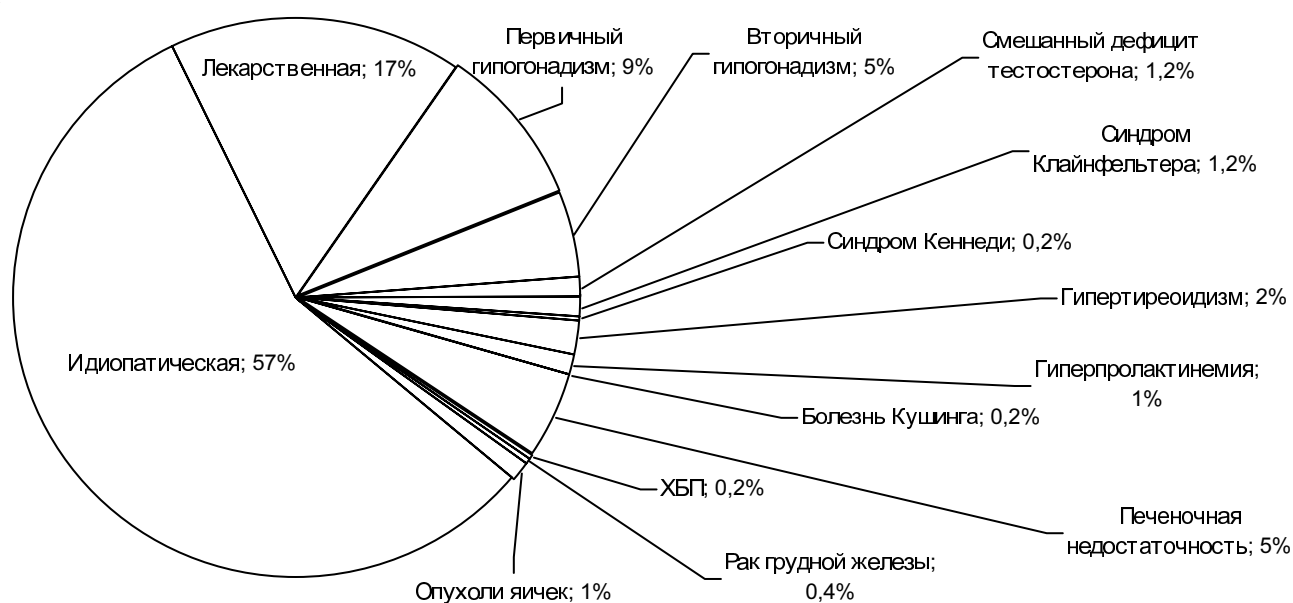


Рис. 1. Причины истинной ГМ

случаев ГМ не следует рассматривать как предракое состояние [3].

Ткань грудной железы содержит рецепторы эстрогенов и андрогенов. При этом эстрогены стимулируют пролиферацию, а андрогены подавляют рост и дифференцировку молочной железы. Развитие молочных желез, начинающееся в пубертате, зависит от соотношения андрогенов и эстрогенов [4]. В случае относительного или абсолютного преобладания в пубертатном периоде эстрогенов и низкой активности андрогенов инициируется развитие и дифференцировка железистой ткани молочных желез. При преобладании андрогенов железистая ткань не развивается. Именно нарушение соотношения эстрогенов и андрогенов определяет возникновение ГМ у новорожденных, в начальном периоде пубертата, у пожилых, а также при развитии соматической патологии или приеме ряда лекарственных препаратов. Кроме того, активность рецепторов эстрогенов и андрогенов может зависеть от изменений гормональных рецепторных сигналов и приводить к ГМ [5]. Примером развития такой патологии является редкое проявление врожденной нечувствительности к андрогенам — синдром Морриса, или тестикулярной феминизации (*androgen insensitivity syndrome, AIS*).

Хорошо известным механизмом, потенциально приводящим к развитию ГМ, является нарушение активности ароматазы, которая катализирует реакцию конверсии андрогенов в эстрогены в гонадах, жировой ткани и ткани молочной железы [6]. Активность ароматазы повышается в результате стимуляции лютеинизирующим гормоном, при ожирении, употреблении алкоголя. Изменение активности фермента может быть следствием редких синдромов, в основе которых лежит избыток ароматазы, что изменяет баланс эстрогенов и андрогенов системно или локально в ткани молочной железы.

Еще одной причиной избытка эстрогенов может быть гиперпродукция эстрогенов в гонадах или коре надпочечников, повышенная периферическая конверсия андрогенов в эстрогены или введение экзогенных эстрогенов [4]. В патогенезе развития ГМ играют роль:

- отрицательная обратная связь эстрогенов и секреции лютеинизирующего гормона гипофизом, усугубляющие вторичный дефицит тестостерона;

- изменение продукции секс-стероид-связывающего глобулина и снижение концентрации свободных фракций тестостерона (свТ);

- длительное голодание и значительная потеря веса, которые могут вызвать вторичный дефицит тестостерона и включают в патофизиологический механизм гиперлептемию;

- гиперпролактинемия, которая также может быть инициирующим фактором нарушения соотношения половых гормонов;

- инсулиновый фактор роста-1 и прогестерон, имеющие экспрессированные рецепторы в ткани грудной железы.

Ниже рассмотрим наиболее типичные заболевания и состояния, которые приводят к истинной ГМ посредством задействования различных патофизиологических механизмов.

**1. Физиологическая ГМ** (у новорожденных, подростков и пожилых мужчин). У новорожденных мальчиков ГМ является следствием проникновения через плаценту материнских эстрогенов. В подавляющем большинстве случаев она, как указывалось выше, регрессирует в течение 12 мес и поэтому не требует лечения.

В подростковом возрасте ГМ обусловлена нестабильностью гипоталамо-гипофизарной системы, колебаниями соотношения андрогенов и эстрогенов и скачком роста вследствие активной секреции гормона роста и повышения уровня инсулиноподобного фактора роста-1. В большинстве случаев с завершением полового созревания, если исключены дополнительные факторы, пубертатная ГМ спонтанно регрессирует (рис. 2).

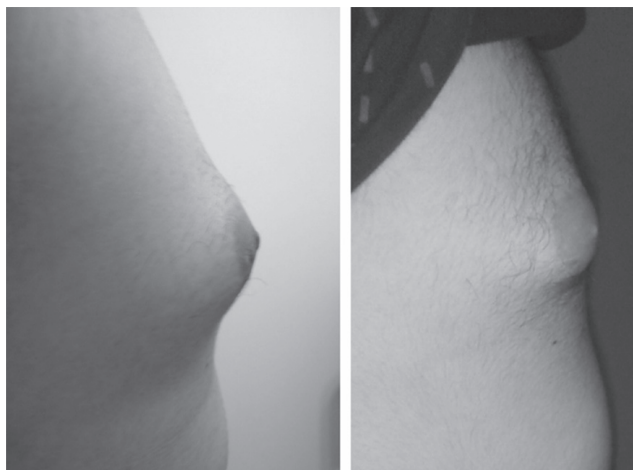


Рис. 2. Спонтанное разрешение пубертатной ГМ — разница в 1,5 года

### Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием ГМ

Препараты	Связь
<b>Антиандрогены:</b>	
флутамид, бикалутамид	A
финастерид, дутистерид	A
спиронолактон	A
эплеренон	B
кетоканазол	B
масло лаванды	C
<b>Антибиотики:</b>	
изониазид	B
метро니다зол	B
<b>Противоязвенные:</b>	
циметидин, ранитидин, ингибиторы протонной помпы	C
<b>Химиотерапевтические:</b>	
иматиниб, метотексат, алкилирующие агенты	B
<b>Психоактивные:</b>	
галоперидол, фенотиазин	B
диазепам	C
<b>Гормоны:</b>	
эстрогены, кломифен	A
хорионический гонадотропин	B
анаболические стероиды	C
гормон роста	C
<b>Кардиоваскулярные:</b>	
блокаторы кальцевых каналов	C
амиодарон, ИАПФ, дигоксин	C
<b>Лекарства отмены:</b>	
алкоголь	B
амфетамин, героин, марихуана, метадон	C
<b>Другие:</b>	
метоклопрамид	A
высоко активная противовирусная терапия	B
фенитоин, пенициллин, теофиллин	C

Примечания: А — доказана причинная связь;  
 В — связь весьма вероятна;  
 С — ассоциация есть, но не очевидна.

Возникновение ГМ у мужчин зрелого возраста обусловлено снижением секреции андрогенов по мере старения и усугубляется наличием системных заболеваний, факторами среды (лекарственные препараты, контакт с поллютантами и др.). Мужчины со смешанным генезом ГМ требуют внимательного обследования для исключения большинства потенциальных этиологических факторов и разработки взвешенного подхода к лечению.

**2. Лекарственная ГМ.** В таблице приведен перечень лекарственных средств, прием которых в разной степени связан с вероятностью возникновения ГМ.

В связи с этим для определения тактики ведения пациентов с ГМ особую значимость

приобретает лекарственный анамнез пациентов. В настоящее время широкое распространение получило спортивное питание, которое в некоторых случаях содержит анаболические стероиды и андрогены, поэтому при сборе лекарственного анамнеза необходимо уделить внимание этому вопросу. Тактика ведения пациентов должна быть направлена на потенциальное исключение агента, прием которого мог вызвать ГМ с учетом соотношения «вред — польза».

Механизм действия лекарственных препаратов разнообразен и включает прямое (кетоканазол, марихуана) и неспецифическое (цитостатики) токсическое действие на тестикулы, угнетение функции гипоталамо-гипофизарной системы (опиаты). Поскольку лекарственные препараты могут играть большую роль в возникновении ГМ, сбор лекарственного анамнеза занимает важное место в диагностике и определении тактики лечения таких пациентов.

**3. ГМ, обусловленная патологией эндокринной системы.** Основная причина такой ГМ — дефицит андрогенов (относительный или абсолютный) или нарушение механизма их действия. Поэтому мужской гипогонадизм, развивающийся при различных патологических состояниях (синдромы Клайнфельтера, Каллмана, Рейфенштейна и др.), может стать причиной возникновения ГМ.

Кроме того, к развитию ГМ могут привести гиперэстрогения, эстрома надпочечника либо конверсия андрогенов в эстрогены в жировой ткани. Причиной гиперэстрогении могут быть повышенное содержание хорионического гонадотропина человека, который может вырабатываться злокачественными опухолями APUD-системы (бронхов, печени, яичек (опухоли из клеток Сертоли — Лейдига)), а также заболевания, обусловленные повышенной активностью ароматазы, генетически детерминированные и наследуемые по аутосомно-доминантному типу. Под действием ароматазы андростендион и тестостерон превращаются соответственно в эстрон и эстрадиол, что характерно для врожденной дисфункции коры надпочечников с недостаточностью 21-гидроксилазы и андрогенсекретирующих опухолей надпочечников.

У трети мужчин с тиреотоксикозом регистрируется повышенный уровень синтеза сексостероид-связывающего глобулина, что приводит к снижению концентрации свободных

фракций тестостерона. Данное проявление постепенно регрессирует после нормализации функции щитовидной железы.

ГМ при гиперпролактинемии любой этиологии является следствием не прямого действия на железистую ткань грудных желез, как это воспринимается большинством пациентов, а гиперпролактиемического гипогонадизма.

Патологические состояния (например, почечная, печеночная недостаточность) и некоторые лекарственные вещества могут приводить к развитию ГМ даже на фоне неизменного соотношения андрогенов и эстрогенов. Причина пролиферации ткани молочных желез в этих случаях остается неясной. Более того, у пациентов с различными соматическими заболеваниями и симптоматической ГМ бывает трудно разграничить влияние самой болезни и действие лечебных средств.

### Алгоритм обследования пациентов с ГМ

План обследования включает мероприятия, направленные на уточнение причины возникновения ГМ и состояния грудных желез для исключения малигнизации. До начала лабораторного и инструментального тестирования оценивается возраст пациента и длительность ГМ, данные анамнеза, в том числе лекарственного (включая БАДы), одно- или двухсторонность ГМ, состояние гонад (крипторхизм), статус фертильности, симптомы гипоандрогенизма, гипертиреоза, системных болезней.

На рис. 3 приведен метод пальпации грудной железы у мужчин. Цель пальпации — определение потенциальной структуры железистой ткани, которая имеет более плотную консистен-

цию, чем жировая, и дольчатое строение. Кроме того, оцениваются ее концентрическое расположение под ареолой и периферический рост железистой ткани. Плотная железистая ткань, расположенная не в проекции ареолы, ассоциирована с высоким риском развития рака.

1. Традиционно обследование включает ультразвунографическое исследование грудных желез, которое позволяет отличить истинную ГМ от ложной (липомастия) и подтвердить или опровергнуть данные пальпации. С повышенным риском развития рака грудной железы у мужчин связаны:

- синдром Клайнфельтера (риск повышается в 20 раз по сравнению с общей популяцией мужчин);
- облучение грудной клетки;
- семейный анамнез рака грудной железы, в том числе у женщин первой линии родства (мутации гена *BRCA2*) [7, 8].

Для определения необходимости проведения пункционной аспирационной биопсии оценивают факторы риска, одно- или двухсторонность ГМ, а также неконцентрическое расположение железистой ткани и ее плотность (кальцификаты).

2. Следующим блоком идут исследования, направленные на выявление причины ГМ, последовательность которых определяется возрастом манифестации патологии, данными анамнеза, в том числе лекарственного, и осмотра. Необходимо учитывать, что при опросе пациенты часто дают недостоверную информацию, касающуюся использования лекарственных средств, особенно наркотических, и анаболических стероидов [9].

Объем гормонального тестирования (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, тестостерон, свободные фракции тестостерона, адростендион, эстрадиол, сексостероид-связывающий глобулин, хорионический гонадотропин, тиреотропный гормон, пролактин, дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон-сульфат) определяется на основании клинических проявлений и данных анамнеза.

Дополнительные исследования включают оценку функции печени (гамма-глутамилтранспептидаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, альбумин) и почек (креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации), а также ультразвунографическое

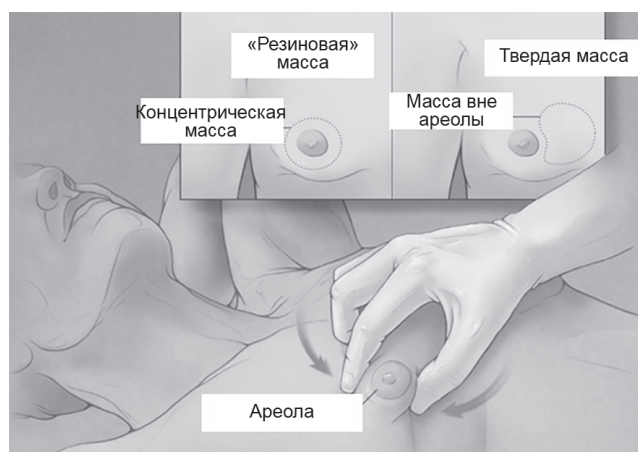


Рис. 3. Пальпация грудной железы мужчин (большой и указательный пальцы сводятся под ареолой в положении пациента лежа)

исследование яичек, кариотипирование и генетическое тестирование. ГМ в сочетании с гипогонадизмом является показанием для обязательного кариотипирования. Алгоритм последовательности тестирования приведен на рис. 4 [1]. В качестве дополнительных альтернатив могут быть использованы инсулиноподобный фактор роста-3, антимюллеров гормон и ингибин В.

Результаты гормонального обследования позволяют направить диагностический поиск для уточнения причины патологии и ограничить общий перечень потенциальных исследований. Так, повышение или снижение уровня лютеинизирующего гормона позволяет ограничить поиск причин первичного или вторичного гипогонадизма. Повышение уровня хорионического гонадотропина определяет фокус на состоянии яичек и необходимость исключения тестикулярной опухоли (герминомы). Определение повышенного уровня эстрадиола также фокусирует внимание на состоянии яичек (опухоли клеток Лейдига или Сертоли). При исключении патологии яичек у пациентов с гиперэстрогенией показано проведение визуализации надпочечников с целью верификации адреналовой неоплазмы. Выявление гиперпролактинемии диктует необходимость визуализации гипофиза.

### Тактика лечения

Завершенный диагностический поиск приводит к выбору тактики дальнейшего ведения пациента. Первоочередной мерой является отмена фармацевтических субстанций, способных вызвать истинную ГМ, и устранение (при его установлении) фактора, который привел к возникновению ГМ, если это представляется возможным.

При выборе лечебной тактики врачебное сообщество основывается на следующих положениях:

- лечение препаратами, вызывающими повышение уровня тестостерона, назначается только мужчинам с доказанным дефицитом тестостерона (гипогонадизм);
- селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERMs) и ингибиторов ароматазы (ИАр) не используются;
- хирургическое лечение назначается только пациентам с длительно сохраняющейся ГМ, которая не регрессирует спонтанно или после медикаментозной терапии (выбор объема хи-

рургического вмешательства зависит от степени увеличения грудной железы и количества жировой ткани) [1, 10].

Ложная ГМ в подавляющем большинстве случаев проявляется на фоне ожирения, не представляет опасности для здоровья мужчины и является исключительно эстетическим дефектом. В этом случае выбор хирургической тактики следует признать нецелесообразным.

При лечении истинной ГМ используются SERMs (тамоксифен, ралоксифен и кломифена цитрат), поскольку они оказывают ингибирующее действие на рецепторы эстрогенов, экспрессированных в ткани молочной железы [11]. Применение тамоксифена (20 мг в 2 приема в сутки) при лечении постпубертатной ГМ продемонстрировало частичный эффект у подавляющего большинства пациентов (90%), но полный ответ с редукцией железистой ткани отмечался менее чем в 10% случаев [12]. Аналогичный результат был продемонстрирован у взрослых: при уменьшении размеров железистой ткани полной ремиссии достичь не удавалось [13, 14].

В качестве альтернативных методов лечения, в частности при повышении активности ароматазы, рассматриваются ИАр, которые обеспечивают снижение уровня эстрогенов и последующее повышение уровней тестостерона и гонадотропинов. Такой механизм действия обусловил использование этого класса препаратов (летрозол, анастрозол, эксеместан) в спортивной медицине и бодибилдинге. Одним из первых препаратов, используемых для этой цели, был аминоклутетимид. Он обладает высокой токсичностью и негативно влияет на многие физиологические характеристики: резко угнетает функцию надпочечников, ухудшает функцию щитовидной железы, оказывает влияние на гемопоэз, может приводить к появлению сыпи, обладает седативным эффектом, поэтому мало применим там, где требуется острота реакции и хорошая координация движений. В то же время опубликованы результаты многочисленных исследований применения анастразола (1 мг/сут) для лечения ГМ у мужчин на фоне терапии тестостероном с редукцией размеров железистой ткани [15, 16]. Следует понимать, что основное показание для назначения ИАр — рак молочной железы, то есть это химиотерапевтические препараты с достаточно выраженным токсическим эффектом. Второе поколение ИАр, представителями которого

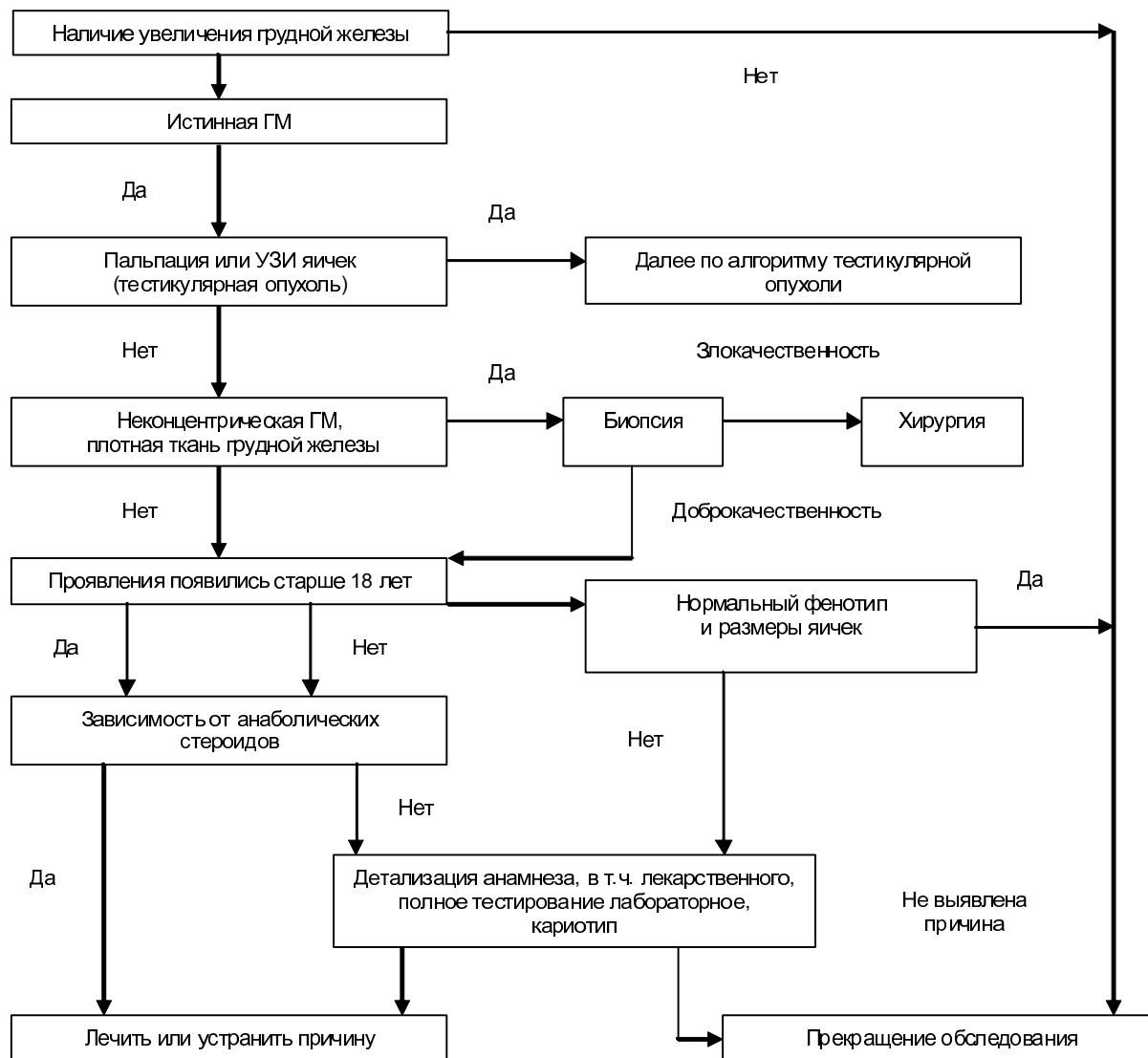


Рис. 4. Алгоритм обследования при ГМ

являются фазрозол, роглетимид и форместан, менее токсично и обладает более выраженным антиароматазным эффектом, но данные по лечению ГМ этими препаратами весьма ограничены.

Таким образом, эффективного, безопасного и специфического метода лечения ГМ неуточненной этиологии не существует. Нельзя забывать о том, что, хотя хирургическое лечение истинной ГМ носит косметический характер, психологический дискомфорт, возникающий у этой группы пациентов, может быть причиной тяжелых психосоматических расстройств и сексуальной дезадаптации [17]. Психокоррекционные мероприятия или даже просто доверительная беседа, направленная на разъяснение пациенту, что ГМ не оказывает негативного влия-

ния на его здоровье, позволяют не предпринимать никакого лечения и продолжать наблюдение. Это важно также потому, что хирургическое лечение не является безопасным и, как любое другое хирургическое вмешательство, чревато осложнениями. Наиболее частыми из них являются онемение соска и адгезия ареолы к грудной мышце вследствие фиброза [18]. В то же время при планировании хирургического лечения ГМ следует учитывать общее состояние пациента и риски оперативного вмешательства.

В заключение следует отметить, что ГМ — частое состояние, которое ассоциировано с различными физиологическими и патологическими процессами, оно требует внимательного, взвешенного и взвешенного отношения.

**Контактная информация:**

Мохорт Татьяна Вячеславовна — д. м. н., профессор,  
зав. кафедрой эндокринологии.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 292-04-87.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Kanakis G. A., Nordkap L., Bang A. K. et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019; 7(6): 778—93.
2. Carlson H. E. Approach to the patient with gynecomastia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(1): 15—21.
3. Yu X.-F., Yang H.-J., Yu Y. et al. A prognostic analysis of male breast cancer (MBC) compared with post-menopausal female breast cancer (FBC). *PLoS ONE*. 2015; 10(8): e0136670.
4. Narula H. S., Carlson H. E. Gynaecomastia — pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10(11): 684—98.
5. Hellmann P., Christiansen P., Johannsen T. H. et al. Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynaecomastia. *Arch. Dis. Child.* 2012; 97(5): 403—9.
6. Mathur R., Braunstein G. D. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm. Res.* 1997; 48(3): 95—102.
7. Brinton L. A. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011; 100(6): 814—8.
8. Laitman Y., Keinan Boker L., Liphshitz I. et al. Cancer risks in Jewish male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015; 150(3): 631—5.
9. Christou M. A., Christou P. A., Markozannes G. et al. Effects of anabolic androgenic steroids on the reproductive system of athletes and recreational users: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2017; 47(9): 1869—83.
10. Braunstein G. D. Clinical practice. Gynecomastia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(12): 1229—37.
11. Lawrence S. E., Faught K. A., Vethamuthu J., Lawson M. L. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J. Pediatr.* 2004; 145(1): 71—6.
12. Derman O., Kanbur N. O., Kutluk T. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int. J. Adolesc. Med. Health.* 2003; 15(4): 359—63.
13. James R., Ahmed F., Cunnick G. The efficacy of tamoxifen in the treatment of primary gynecomastia: an observational study of tamoxifen versus observation alone. *Breast J.* 2012; 18: 620—1.
14. Khan H. N., Rampaul R., Blamey R. W. Management of physiological gynaecomastia with tamoxifen. *Breast.* 2004; 13(1): 61—5.
15. Mauras N., Bishop K., Merinbaum D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 94(8): 2975—8.
16. Riepe F. G., Baus I., Wiest S. et al. Treatment of pubertal gynecomastia with the specific aromatase inhibitor anastrozole. *Horm. Res.* 2004; 62(3): 113—8.
17. Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., Кузнецов Н. С., Кац Л. Е. Гинекомастия. Эндокринная хирургия. 2012; 1: 18—23. [Beltsevich D. G., Vanushko V. E., Kuznetsov N. S., Katz L. E. Gynecomastia. *Endokrinnyaya khirurgiya*. 2012; 1: 18—23. (in Russian)]
18. Rahmani S., Turton P., Shaaban A., Dall B. Overview of gynecomastia in the modern era and the leeds gynaecomastia investigation algorithm. *Breast J.* 2011; 17(3): 246—55.

Поступила 02.04.2020.

Принята к печати 14.05.2020.

**Читайте в следующих номерах:****Клиническая медицина**

- ✓ Павлова О. С. и соавт. Полигенные взаимодействия, ассоциированные с гипертрофией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией

**Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология**

- ✓ Колодкина В. Л. и соавт. Эпидемический процесс коклюша в республике Беларусь: анализ результатов восьми лет наблюдения (2012—2019 гг.)

**Фундаментальная наука — клинической медицине**

- ✓ Кубарко А. И. Системные, тканевые и клеточные реакции, предотвращающие и/или уменьшающие нарушения при недостатке кислорода

**Лекции и обзоры**

- ✓ Маркевич В. Ю. Экстрасклеральное пломбирование с использованием эндоиллюминации



Е. В. МИЛОШЕВСКИЙ

**ЦИКЛОДЕСТРУКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ: ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ**

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

*В обзоре представлены основные этапы развития циклодеструкции, от зарождения идеи до современных лазерных методов, рассмотрены их преимущества и недостатки. Анализируется эффективность и безопасность использования различных видов лазеров, способов доставки энергии. Отдельно рассмотрен метод микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции, который позволяет значительно расширить показания к применению, по сравнению с классическим методом, благодаря высокой эффективности и отсутствию серьезных осложнений.*

**Ключевые слова:** глаукома, циклофотокоагуляция, микроимпульсная циклофотокоагуляция.

*The review presents the main stages in the cyclodestruction development beginning from the ideas origination up to the current laser methods and considers the methods advantages and disadvantages. The efficiency and safety of using various types of lasers, energy delivery methods are analyzed. The method of micropulse transscleral cyclophotocoagulation allowing versify significantly the indications for use comparing with the classical method due to its high efficiency and absence of serious complications is discussed separately.*

**Key words:** glaucoma, cyclophotocoagulation, micropulse cyclophotocoagulation.

HEALTHCARE. 2020; 9: 33—38.

CYCLODESTRUCTIVE METHODS OF GLAUCOMA MANAGEMENT: STAGES OF PROGRESS

Ya. V. Milasheuski

Глаукома — одна из основных причин безвозвратной потери зрения в мире. По данным, опубликованным ВОЗ в 2019 г. во «Всемирном отчете по зрению», число пациентов с глаукомой составляет 76 млн., а к 2030 г. это число увеличится до 96 млн. [1, 2].

Нормализация уровня внутриглазного давления (ВГД) является приоритетной задачей в лечении глаукомы.

Циклофотокоагуляция в режиме непрерывного импульса из-за непредсказуемости гипотензивного эффекта и высокого риска осложнений применяется в случаях лечения терминальной болящей глаукомы, а также, когда другие методы неэффективны.

В режиме непрерывного импульса, помимо пигментных клеток цилиарного эпителия, выраженное термическое воздействие оказывается на прилегающие ткани, вызывая их повреждение и воспалительную реакцию.

Вершиной развития циклодеструктивных вмешательств является микроимпульсная циклофотокоагуляция. В микроимпульсном режиме, за счет чередования активного и неактивного циклов, излучение поглощается в основном пигментными клетками, близлежащие ткани не успевают достигнуть температуры коагуляции, что позволяет минимизировать их повреждение и воспалительную реакцию. Высокий профиль безопасности метода позволя-

ет значительно расширить область его применения при различных формах и стадиях глаукомы.

В 1933 г. немецкий офтальмолог Н. Weve впервые представил концепцию циклодеструктивной хирургии: он использовал диатермокоагуляцию для прицельного разрушения ресничных отростков.

А. Фогт предложил проникающую методику диатермоциклодеструкции. Суть метода заключалась в пункции склеры специальной иглой с последующей диатермокоагуляцией отростков [3]. F. Stocker подтвердил эффективность метода и предложил формулу расчета количества необходимых пункций: к цифре исходного давления добавлялось 30, но не более 80 пункций на одном глазу [4].

Оценка опыта проникающей циклодиатермии на ранних этапах была обнадеживающей [3, 4], и она оставалась циклодеструктивной процедурой выбора в течение многих лет. Однако последующая оценка результатов ее применения в отдаленном периоде наблюдения показала низкий процент успешных попыток и значительное повышение риска развития осложнений [5, 6], что привело к постепенному снижению популярности процедуры [7].

В 1950 г. G. Bietti и соавт. предложили использовать криодеструкцию цилиарного тела [8]. Сначала ученые провели экспериментальное

исследование на кроликах, по результатам которого зафиксировано снижение уровня давления относительно исходного. Результаты гистологического исследования, проведенного через несколько недель после операции, позволили выявить умеренную атрофию цилиарного тела, особенно в его плоской части, нарушение в распределении пигмента и изменение цилиарного эпителия. Затем криодиструкцию цилиарного тела осуществляли у пациентов с различными формами вторичной глаукомы. У 16 из 21 пациента давление было достоверно ниже изначального, и только у 12 удалось достигнуть полного контроля уровня ВГД. В 2 случаях наблюдалась стойкая гипотензия. Среди других осложнений отмечались умеренная болезненность в гипертензивной фазе, умеренный ирит.

Впоследствии различные авторы публиковали результаты своих исследований [9, 10], наиболее масштабным из них было исследование А. J. De Roett [7]. Лечение выполнялось на 165 глазах пациентов с различными формами глаукомы, часть из них (32 глаза) не была включена в исследование по причине малого периода наблюдения. Ранние результаты были обнадеживающими, но с течением времени у большинства пациентов уровень ВГД становился равен дооперационному, наилучшие результаты получены у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

В дальнейшем были предприняты попытки усовершенствовать технику, в частности за счет снижения температуры и уменьшения времени воздействия [11, 12]. Однако из-за высокой частоты осложнений метод использовался лишь в случаях неэффективного лечения другими методами, часто у пациентов с терминальной (абсолютной болящей) глаукомой с целью уменьшения боли [13, 14].

В 1961 г. R. Weekers и соавт. представили концепцию использования света в качестве циклодеструктивного элемента. Они впервые применили ксеноновую дуговую фотокоагуляцию. Снижение ВГД было достигнуто как в здоровых глазах кроликов, так и у пациентов с глаукомой, однако они не доказали, что при применении данного метода риск развития осложнений меньше, чем при выполнении циклодиатермии [15].

Новый этап развития методов циклодеструкции наступил в 1969 г., когда появились первые исследования о возможности применения лазеров [16, 17].

Н. Beckman и соавт. одними из первых провели лазерную циклофотокоагуляцию (ЦФК). В своих исследованиях они применяли рубиновый и неодимовый лазеры [18, 19]. У всех пациентов (36 глаз), входивших в эти исследования, отсутствовал болевой синдром, ни одному из пациентов энуклеация не потребовалась. У 19% пациентов сохранялось повышенное давление, однако оно было ниже дооперационного. Согласно данным, которые привели Н. Beckman и Н. S. Sugar, неодимовый лазер был более эффективным в снижении уровня ВГД [19].

В дальнейшем Н. Beckman и соавт. провели масштабное исследование, которое длилось 10 лет. За это время ЦФК рубиновым лазером был пролечен 241 глаз, средний период наблюдения составлял 24 мес. Давление цели в 22 мм рт. ст. было достигнуто у 62% пациентов. В послеоперационном периоде имели место следующие осложнения: умеренная гипотония, гифема, единичные случаи ирита, катаракты и буллезной кератопатии. В отдаленном периоде наблюдения самым частым осложнением была хроническая гипотония (41 глаз), которая в 17 случаях привела к субатрофии глазного яблока. У большинства пациентов удалось сохранить прежний уровень остроты зрения. Данное исследование показало относительную безопасность и контролируемость по сравнению с другими методами, применявшимися в то время. Кроме того, были отмечены техническая простота процедуры и возможность ее проведения в амбулаторных условиях [20].

В 1990-х гг. было установлено, что лазеры с длиной волны ближнего инфракрасного диапазона, которыми являются диодный и неодимовый, проникают в склеру с наиболее низким уровнем абсорбции по сравнению с другими видами [21, 22].

М. В. Shields и соавт. провели долгосрочное наблюдение за 500 пациентами, пролеченными бесконтактной транссклеральной Nd:YAG ЦФК. В результате после первой операции давление цели было достигнуто у 68% пациентов, после повторной — у 87%. По сравнению с циклодиатермией и циклокриотерапией метод транссклеральной Nd:YAG ЦФК продемонстрировал высокий профиль безопасности [23]. Эти результаты авторы объяснили тем, что вызванный лазером эффект является более очаговым

и вызывает меньшее повреждение близлежащих тканей, чем циклодиатермия или циклокриотерапия [23], что впоследствии было подтверждено гистопатологическими исследованиями [24, 25].

В 1984 г. R. Pratesi представил диодный лазер, работающий в инфракрасном спектре, отличительными особенностями которого по сравнению с применяемым тогда Nd:YAG лазером, были компактность системы и предполагаемая дешевизна [26].

В 1992 г. H. L. Hennis и W. C. Stewart впервые использовали диодный лазер для циклодеструкции. Было достигнуто статистически достоверное снижение уровня ВГД, в отдаленном периоде осложнений отмечено не было [27].

Результаты сравнительных исследований методов ЦФК, выполняемых диодным и неодимовым лазерами, показали отсутствие разницы в их эффективности [28, 29]. Гистологические изменения, выявленные в структурах глаза, вызванные диодным и неодимовым лазерами, были одинаковыми в обеих группах. Был выявлен коагуляционный некроз с фрагментацией и отслоением эпителия цилиарного тела [30]. Однако по сравнению с Nd:YAG лазером диодный имел технологические преимущества: несмотря на свою портативность, он обеспечивал эквивалентное послеоперационное изменение ВГД и остроты зрения, в связи с чем получил большее распространение [28, 26]. Кроме того, было установлено, что инфракрасное излучение диодного лазера с длиной волны 810 нм лучше поглощается меланином цилиарных отростков, чем излучение неодимового лазера с длиной волны 1064 нм, что позволяет использовать меньшую суммарную энергию [31].

Существуют различные методы доставки лазерной энергии, которые можно разделить на три группы: транспупиллярный, эндоскопический (транспупиллярный и трансвitreальный) и транссклеральный.

Транспупиллярная ЦФК предполагает прохождение луча лазера через зрачок и фотокоагуляцию видимых ресничных отростков. Визуализация отростков требует максимальной дилатации зрачка, что при глаукоме в далекозашедшей стадии не представляется возможным. По этой причине данный метод применяется для лечения пациентов с аниридией или со смещением радужки кпереди, вызванным широкой периферической синехией [32].

Эндоскопическую технику проведения ЦФК (ЭЦФК) впервые предложил M. Uram в 1992 г. В исследование были включены пациенты с неоваскулярной глаукомой, которым предстояла витреоретинальная операция. После проведения витреэктомии с помощью эндоскопа визуализировались цилиарные отростки и проводилась ЦФК [33]. Получил развитие вариант транспупиллярной ЭЦФК как этап комбинированной хирургии катаракты [34—36].

При сравнительном гистологическом исследовании состояния двух групп цилиарных тел, подвергнутых транссклеральной (ТС) ЦФК и ЭЦФК, были выявлены схожие эффекты деструкции цилиарного эпителия, отмечалось меньшее повреждение стромы цилиарного тела, цилиарной мышцы и близлежащих тканей при ЭЦФК [37]. Сравнительный анализ двух методов показал, что при использовании транссклеральной техники повышается риск возникновения таких осложнений, как гипотония, колебания уровня ВГД, геморрагии [38], однако клинические результаты были сопоставимы [39].

Отличительной особенностью ЭЦФК является техническая сложность выполнения: требуется вскрытие глазного яблока, что само по себе может привести к развитию осложнений, а также исключает возможность его применения в амбулаторной практике. В связи с этим наибольшее распространение в настоящее время получил метод ТС ЦФК.

ТС ЦФК представлена двумя техниками: контактной и бесконтактной. Проведя сравнительное исследование обеих техник, H. C. Agarwal пришел к выводу, что статистически достоверной разницы в уровнях снижения ВГД при их использовании не наблюдается, однако пациентам после проведения бесконтактной ТС ЦФК статистически достоверно чаще требовалось повторное лечение [40].

В целом, по данным разных ученых, снижение ВГД ниже 22 мм рт. ст. отмечалось в 63 — 86% случаев [41, 42]. R. E. Bendel и соавт. показали, что количество осложнений было значительно ниже у пациентов, лечение которых проводилось в условиях операционной [43]. По их мнению, это связано с возможностью проведения более глубокой анестезии и, соответственно, лучшей переносимостью пациентом болезненной процедуры.

Традиционно ЦФК, во всех ее разновидностях, применяется для лечения пациентов

с далекозашедшей и терминальной (болящей) глаукомой ввиду высокого риска развития осложнений и возможной утраты остаточных зрительных функций. Существуют исследования, в которых были предприняты попытки лечения пациентов с достаточно высокими зрительными функциями. Так, А. Р. Rotchford и соавт. провели ТС ЦФК у пациентов с острой зрениа 0,3 и более. Согласно результатам 5-летнего наблюдения, у 30,6% пациентов острота зрения снизилась на 2 и более строчки, что сопоставимо с результатами после проведения традиционной синустрабекулэктомии [43]. У 73,5% пациентов врачам удалось достигнуть снижения ВГД до 16 мм рт. ст. и менее [44].

Несмотря на значительный прогресс в развитии методов циклодеструкции за последние 50 лет, ЦФК остается методом последнего выбора у пациентов с терминальной глаукомой из-за достаточно высокого риска развития осложнений (снижение зрительных функций, прогрессирование катаракты, гипотония, фтизис), а также наличия большого выбора менее травматичных и более предсказуемых методов лечения глаукомы, таких как различные вариации микроинвазивной, непроникающей, фильтрационной и дренажной хирургии [27—31, 41, 42].

При традиционной ТС ЦФК используют воздействие непрерывной волны лазерного излучения на цилиарное тело. В этом режиме работы лазерное излучение, помимо клеток-мишеней цилиарного эпителия, оказывает сильное термическое воздействие на близлежащие структуры, с чем часто и связано развитие тяжелых осложнений. В микроимпульсном режиме волна разбивается на серию повторяющихся коротких активных циклов, чередующихся с более продолжительными неактивными, что дает возможность пигментным клеткам поглотить энергию, в близлежащих непигментированных тканях температура коагуляции не достигается [45]. Впервые эту методику применил в 2004 г. V. L. Laurssen для лечения диабетического макулярногo отека [46]. В 2005 г. была проведена первая антиглаукомная операция в микроимпульсном режиме — микроимпульсная трабекулопластика. Она показала результаты, сопоставимые с таковыми после выполнения аргон-лазерной трабекулопластики, не вызывая при этом видимых повреждений трабекулярной сети [47].

Первые результаты применения микроимпульсной транссклеральной (МТ) ЦФК опубликовали А. М. Тап и соавт. в 2010 г. [45]. Лечение проводилось специальным наконечником, позволяющим легко установить его в 3 мм от лимба. Воздействие проводилось в двух полусферах, исключая зоны 3 и 9 часов. Суммарное время воздействия составляло 100 с на один глаз при суммарной энергии 62,6 Дж. В исследование вошли 38 пациентов (40 глаз). Критериями успешного лечения авторы считали снижение ВГД до 21 мм рт. ст., или на 30% относительно дооперационного. Средний период наблюдения составил 17,3 мес. Успешный результат был достигнут у 32 (80%) пациентов, у 6 из них после проведения повторной процедуры. Ни у одного пациента не было отмечено снижения остроты зрения, у 4 пациентов острота зрения улучшилась. Случаев гипотонии также отмечено не было. Среднее количество применяемых антиглаукомных препаратов снизилось с 2,1 до 1,3 [45].

Вскоре новая методика привлекла внимание множества офтальмологов по всему миру. В рандомизированном исследовании М. С. Aquino и соавт. сравнивали эффективность и безопасность МТ ЦФК с ЦФК с непрерывной волной в лечении тяжелых форм глаукомы. Через 1 год наблюдений в группе пациентов, которым проводилась МТ ЦФК, в 75% случаев было достигнуто давление цели; через 18 мес после лечения результат значительно снизился — до 52%, но он был значительно выше, чем в группе пациентов, которым проводилась классическая ЦФК (30%). Авторы пришли к выводу, что МТ ЦФК обеспечивает более стабильный и предсказуемый результат с минимальным количеством осложнений [48].

Серия исследований, проведенных различными авторами в 2016 г. [49—51], показала схожие результаты через 1 год наблюдения: ВГД снижалось в среднем на 29—40% от исходного. Среднее количество антиглаукомных препаратов, применяемых пациентами, снижалось с 3,3 до 1,8. Острота зрения сохранялась на прежнем уровне, в единичных случаях отмечалось улучшение остроты зрения на 1—2 строчки. Авторы не наблюдали серьезных осложнений [49—51], что способствовало дальнейшей популяризации метода как безопасной альтернативы при лечении пациентов не только с терминальной глаукомой, но и с более ранними

стадиями заболевания [49, 52]. Авторы считали, что снижение ВГД было связано только с уменьшением выработки внутриглазной жидкости из-за коагуляции цилиарных отростков. Ультразвуковая биомикроскопия цилиарного тела, проводимая S. Lin и соавт. у пациентов до и после лечения МТ ЦФК, не выявила значительных морфологических отличий в структуре тканей [53].

Существовало предположение, что значительную роль в снижении ВГД играло увеличение увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости [45, 48]. Эта теория нашла подтверждение в работе группы румынских авторов, во главе с R. Varas. При измерении толщины хориоидеи было выявлено, что она увеличивается у пациентов, у которых было достигнуто снижение ВГД, и не изменяется либо уменьшается у пациентов, у которых не было отмечено снижение ВГД [54].

Таким образом, МТ ЦФК показала многообещающие результаты в лечении различных форм глаукомы. Высокая эффективность, низкое количество осложнений, предсказуемость результата позволяют значительно расширить показания к применению метода. Однако стоит отметить, что максимальный период наблюдения в исследованиях составлял 18 мес и делать выводы о долгосрочной эффективности преждевременно.

#### Контактная информация:

Милошевский Евгений Валентинович — ст. преподаватель кафедры офтальмологии.  
Белорусская медицинская академия последипломного образования.  
Ул. П. Бровки д. 3, к. 3, 220013, г. Минск.  
Сл. тел. +375 (17) 340-02-51.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tham Y. C., Li X., Wong T. Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11): 2081—90.
2. World Health Organization. *World Report on Vision*. 2019; 42.
3. Vogt A. Cyclodiathermy puncture in cases of glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1940; 24(6): 288—97.
4. Stocker F. W. Response of chronic simple glaucoma to treatment with cyclodiathermy puncture. *Arch. Ophthalmol.* 1945; 34: 181—9.
5. Marr W. G. The treatment of glaucoma with cyclodiathermy. *Am. J. Ophthalmol.* 1949; 32(2): 241—7.
6. Scheie H. G., Frayer W. C., Spencer R. W. Cyclodiathermy; a clinical and tonographic evaluation. *AMA Arch. Ophthalmol.* 1955; 53(6): 839—46.
7. De Roett A. J. Cryosurgery for the treatment of glaucoma. *Trans. Am. Ophthalmol.* 1965; 63: 189.
8. Bietti G. Surgical intervention on the ciliary body: new trends for the relief of glaucoma. *J. Am. Med. Assoc.* 1950; 142(12): 889—97.
9. Polack F. M., De Roett A. Jr. Effect of freezing on the ciliary body (cyclocryotherapy). *Invest. Ophthalmol.* 1964; 3(2): 164—70.
10. McLean J. M., Lincoff H. A. Cryosurgery of the ciliary body. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1964; 62: 385—407.
11. Вьюнова Д. М. Циклокриотерапия при болящей глаукоме. *Офтальм. журнал*. 1972; 2: 133—4. [Viyunova D. M. Cyclocryotherapy for painful glaucoma. *Oftalm. Zhurnal*. 1972; 2: 133—4. (in Russian)]
12. Егорова Э. В. Гипотензивный эффект криоаппликации склеры в области цилиарного тела. *Офтальм. журнал*. 1969; 1: 59—63. [Egorova E. V. Antihypertensive effect of cryoapplication of the sclera in ciliary body area. *Oftalm. Zhurnal*. 1969; 1: 59—63. (in Russian)]
13. Feibel R. M., Bigger J. F. Rubeosis iridis and neovascular glaucoma: Evaluation of cyclocryotherapy. *Am. J. Ophthalmol.* 1972; 74(5): 862—7.
14. Shields M. B. Cyclodestructive surgery for glaucoma: past, present, and future. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1985; 83: 285—303.
15. Weekers R., Lavergne G., Watillon M. et al. Effects of photocoagulation of ciliary body upon ocular tension. *Am. J. Ophthalmol.* 1961; 52: 156—63.
16. Smith R. S., Stein M. N. Ocular hazards of transscleral laser adiation. II. Intraocular injury produced by ruby and neodymium lasers. *Am. J. Ophthalmol.* 1969; 67(1): 100—10.
17. Vucicevic Z. M., Tsou K. Z., Nazarian I. H. et al. A cytochemical approach to the laser coagulation of the ciliary body. *Bibl. Ophthalmol.* 1969; 79: 467—78.
18. Beckman H., Kinoshita A., Rota A. N., Sugar H. S. Transscleral ruby laser irradiation of the ciliary body in the treatment of intractable glaucoma. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1972; 76(2): 423—36.
19. Beckman H., Sugar H. S. Neodymium laser cyclocoagulation. *Arch. Ophthalmol.* 1973; 90: 27—8.
20. Beckman H., Waeltermann J. Transscleral ruby laser cyclocoagulation. *Am. J. Ophthalmol.* 1984; 98: 788—95.
21. Rol P., Niederee P., Durr U. et al. Experimental investigations of the light scattering properties of the human sclera. *Lasers Light Ophthalmol.* 1990; 3: 201—12.
22. Vogel A., Dlugos C., Nuffer R. et al. Optical properties of human sclera, and their consequences for transscleral laser applications. *Lasers Surg. Med.* 1991; 11(4): 331—40.
23. Shields M. B., Shields S. E. Noncontact transscleral Nd: YAG cyclophotocoagulation: A long-term follow-up of 500 patients. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1994; 92: 271—87.
24. Hampton C., Shields M. B. Transscleral neodymium-YAG cyclophotocoagulation. A histologic study of human autopsy eyes. *Arch. Ophthalmol.* 1988; 106(8): 1121—3.
25. Blasini M., Simmons R., Shields M. B. Early tissue response to transscleral neodymium: YAG cyclophotocoagulation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1990; 31(6): 1114—8.
26. Pratesi R. Diode lasers in photomedicine. *IEEE J. Quantum Electron.* 1984; 20: 1433—9.
27. Hennis H. L., Stewart W. C. Semiconductor diode laser transscleral cyclophotocoagulation in patients with glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1992; 113(1): 81—5.

28. Youn, J., Cox T. A., Herndon L. W. et al. A clinical comparison of transscleral cyclophotocoagulation with neodymium: YAG and semiconductor diode lasers. *Am. J. Ophthalmol.* 1998; 126(5): 640—7.
29. Gupta N., Weinreb R. N. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation. *J. Glaucoma.* 1997; 6(6): 426—9.
30. Assia E. I., Hennis H. L., Stewart W. C. A comparison of neodymium: yttrium aluminum garnet and diode laser transscleral cyclophotocoagulation and cyclocryotherapy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1991; 32(10): 2774—8.
31. Pastor S. A., Singh K., Lee D. A. et al. Cyclophotocoagulation: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2001; 108(11): 2130—8.
32. Roberto G. C. Cyclophotocoagulation. In: Spaeth G., Danesh-Meyer H., Goldberg I., Kampik A., eds. *Ophthalmic Surgery: Principles and Practice.* 4th ed. Saunders; 2012: 318—25.
33. Uram M. Ophthalmic laser microendoscope ciliary process ablation in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmology.* 1992; 99(12): 1823—8.
34. Lima F. E., Carvalho D. M., Avila M. P. Phacoemulsification and endoscopic cyclophotocoagulation as primary surgical procedure in coexisting cataract and glaucoma. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2010; 73(5): 419—22.
35. Yip L. W., Yong S. O., Earnest A. et al. Endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma: an Asian experience. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009; 37(7): 692—7.
36. Yu M. B., Huang S. S., Ge J., Fang M. The clinical study of endoscopic cyclophotocoagulation on the management of refractory glaucoma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2006; 42(1): 27—31.
37. Pantcheva M. B., Kahook M. Y., Schuman J. S., Noecker R. J. Comparison of acute structural and histopathological changes in human autopsy eyes after endoscopic cyclophotocoagulation and trans-scleral cyclophotocoagulation. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91(2): 248—52.
38. Ishida K. Update on results and complications of cyclophotocoagulation. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2013; 24(2): 102—10.
39. Yang Y., Zhong J., Dun Z. et al. Comparison of efficacy between endoscopic cyclophotocoagulation and alternative surgeries in refractory glaucoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(39): e1651.
40. Agarwal H. C., Gupta V., Sihota R. Evaluation of contact versus non-contact diode laser cyclophotocoagulation for refractory glaucomas using similar energy settings. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2004; 32(1): 33—8.
41. Frezzotti P., Mittica V., Martone G. et al. Longterm follow-up of diode laser transscleral cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(1): 150—5.
42. Murphy C., Burnett C., Spry P. et al. A two centre study of the dose-response relation for transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87(10): 1252—7.
43. Bendel R. E., Patterson M. T. Observational report: Improved outcomes of transscleral cyclophotocoagulation for glaucoma patients. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(23): e6946.
44. Rotchford A. P., Jayasawal R., Madhusudhan S. et al. Transscleral diode laser cycloablation in patients with good vision. *Br. J. Ophthalmol.* 2010; 94(9): 1180—3.
45. Tan A. M., Chockalingam M., Aquino M. C. et al. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010; 38(3): 266—72.
46. Laursen M. L., Moeller F., Sander B., Sjoelie A. K. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88(9): 1173—9.
47. Ingvoldstad D., Krishna R., Willoughby L. Micropulse diode laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in the treatment of open angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 123—33.
48. Aquino M. C., Barton K., Tan A. M. et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 43(1): 40—6.
49. Kuchar S., Moster M. R., Reamer C. B. et al. Treatment outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. *Lasers Med. Sci.* 2016; 31(2): 393—6.
50. Toyos M., Toyos R. Clinical outcomes of micropulsed transscleral cyclophotocoagulation in moderate to severe glaucoma. *J. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016; 7(6): 620—2.
51. Radcliffe N. M. Redefining cyclophotocoagulation with modified laser delivery. *Ophthalmol. Times Europe.* 2016; 12(1): 34—6.
52. Aquino M. C., Lim D., Chew P. T. K. Micropulse P3™ (MP3) laser for glaucoma: an innovative therapy. *J. Curr. Glaucoma Pract.* 2018; 12(2): 51—2.
53. Lin S., Babic K., Masis M. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation: short-term results and anatomical defects. *Am. Glaucoma Soc.* 2016. Poster Presentation.
54. Barac R., Vuzitas M., Balta F. et al. Choroidal thickness increase after micropulse transscleral cyclophotocoagulation. *Rom. J. Ophthalmol.* 2018; 62(2): 144—8.

Поступила 01.04.2020.

Принята к печати 06.04.2020.

<sup>1</sup>И. П. КЛИМЧУК, <sup>2</sup>В. А. ЯНУШКО, <sup>1</sup>Г. Э. КОРДЗАХИЯ

## МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ: ПРОБЛЕМА СОЧЕТАННОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ НЕСКОЛЬКИХ АРТЕРИАЛЬНЫХ БАССЕЙНОВ

<sup>1</sup>4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих лет остаются основной причиной смертности во всем мире. В Европейском союзе, несмотря на недавнее снижение уровня смертности во многих странах, на ССЗ все еще приходится около половины (46%) всех смертей, большинство из которых обусловлены атеросклерозом. Атеросклероз — это хроническое прогрессирующее заболевание, которое может поражать любой сосудистый бассейн (коронарные, сонные, висцеральные и периферические артерии нижних конечностей) как изолированно, так и несколько артериальных зон одновременно. Наличие атеросклеротического поражения одного сосудистого бассейна часто может свидетельствовать о повышенном риске вовлечения другого. Распространенность мультифокального атеросклеротического поражения в популяции варьирует от 6 до 71%, в зависимости от возрастной группы населения, в которой проводилось исследование, а также дизайна исследования. Пациенты с мультифокальным атеросклерозом имеют высокий профиль риска и худший прогноз течения заболевания, чем пациенты с поражением одного сосудистого бассейна.

**Ключевые слова:** мультифокальный атеросклероз, стеноз коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, перемежающаяся хромота.

Cardiovascular diseases (CVD) have been the major cause of deaths in the World for many years. In Europe, despite recent decreases in mortality rates in many countries, CVD is still responsible for about half (46%) of all deaths. Atherosclerosis is a chronic progressive disease able affect any vascular bed (coronary, cerebrovascular, visceral, peripheral arterial) as a single disease but can occur as well in more than one territory as polyvascular disease. Presence of atherosclerotic disease in one vascular bed frequently indicates at an increased risk for its presence in another. The prevalence of polyvascular disease varies from 6% to 71% depending on the population the study in was performed as well as on the study design. Polyvascular disease patients have higher risk profile and worse prognosis than patients with the disease in a single arterial territory and the detection and consequent treatment of these patients improvement have been claimed as necessary.

**Key words:** multifocal atherosclerosis, ischemic heart disease, carotid stenosis, claudication.

HEALTHCARE. 2020; 9: 39—47.

**MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS: PROBLEM OF COMBINED ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF SEVERAL ARTERIAL TERRITORIES**

I. Klimchuk, V. Yanushko, G. Kordzakhia

По данным статистического отчета Министерства здравоохранения Республики Беларусь, численность населения Беларуси за последние 18 лет сократилась более чем на полмиллиона человек, с 10 002,5 тыс. человек на начало 2000 г. до 9 408,4 тыс. человек на начало 2020-го [1]. Причинами этого являются миграция населения, снижение рождаемости и рост смертности среди населения, особенно среди старших возрастных групп. При этом отмечается старение населения: так, доля лиц старше 60 лет в 2000 г. составляла 19%, а в 2019 г. — 22,1%. Основной причиной смертности и инвалидизации как в Беларуси, так и в странах Европейского союза являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Однако доля ССЗ в структуре летальности в нашей стране составляет 55—60%, в Ев-

росоюзе — 46%. Среди 54 868 человек старше 18 лет, которые впервые были признаны инвалидами в 2018 г., почти половину (23 058 человек) составляют лица с болезнями системы кровообращения, из них 9 816 (43,5%) — с ишемической болезнью сердца (ИБС), 10 481 (54,3%) — с цереброваскулярной болезнью (ЦВБ). При этом 2 390 случаев первичного выхода на инвалидность по причине болезней системы кровообращения не классифицированы и не внесены ни в одну из нозологических форм статистической отчетности, в данную группу вошли в том числе лица с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК).

В основе большинства ССЗ лежит атеросклеротическое поражение аорты и магистральных артерий. Классификация МКБ-10 включает

в себя следующие клинические проявления атеросклероза: ИБС (I20—I25); ЦВБ (I60—I69); болезни артерий, артериол и капилляров (I70—I79) [2]. Отличительными признаками атеросклероза являются тенденция к постоянному прогрессированию и множественность поражения магистральных артерий различных бассейнов, что и нашло свое отражение в МКБ-10. По данным Фремингемского исследования, распространенность ЗАНК составляет 5% от общей популяции. За последнее десятилетие общее количество пациентов с ЗАНК увеличилось на 23% [3]. Это связано со старением населения, со значительным распространением курения, ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД). Наличие СД повышает вероятность развития ЗАНК в 2—4 раза [4]. Причем клиническая манифестация ЗАНК обычно начинается с 50-летнего возраста с экспоненциальным ростом после 65 лет, к 80 годам распространенность ЗАНК в популяции достигает 20% [5].

В большинстве случаев даже выраженное атеросклеротическое поражение магистральных артерий нижних конечностей (МАНК) клинически себя не проявляет, остается недиагностированным и не попадает в фокус внимания медицинских работников вплоть до момента развития сосудистых катастроф. Так, в когортном исследовании, включавшем 6880 пациентов в возрасте старше 65 лет, обратившихся первично за медицинской помощью по разному поводу, ЗАНК были выявлены у 18% на основании скрининговой оценки лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ $\leq$ 0,9). При этом только у 1 из 10 пациентов ЗАНК проявлялись типичной перемежающейся хромотой (ПХ) [6, 7], которая представляет собой мышечный дискомфорт в нижних конечностях, возникающий при нагрузке и требующий остановки при ходьбе. По данным других эпидемиологических исследований, распространенность ЗАНК в возрастной группе 60—90 лет составляет 10—18%, при этом наличие ПХ отмечается у каждого третьего пациента с ЗАНК [8, 9]. По результатам исследования COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), включавшего более 27 000 пациентов, ЗАНК были выявлены у 20,3% [10].

В Беларуси до настоящего времени не проводились эпидемиологические исследования распространенности атеросклероза различных локализаций. Поэтому при экстраполяции данных эпи-

демиологических исследований на популяцию нашей республики в настоящее время можно говорить о наличии в Беларуси более чем 350 000 пациентов с ЗАНК, из них симптомы ПХ имеются более чем у 100 000 пациентов. В то же время в 2018 г. было проведено только 9237 открытых операций на магистральных артериях, что, согласно эпидемиологическим данным, значительно меньше требующегося количества, послеоперационная летальность на госпитальном этапе составила 2,76%. Данные об отдаленных результатах сосудистых реконструкций в республике носят эпизодический характер и не систематизированы.

Течение атеросклероза любой локализации, в том числе ЗАНК, характеризуется неуклонным прогрессированием с развитием сосудистых осложнений: инфаркта миокарда, инфаркта мозга, гангрены конечностей. Наиболее драматичным исходом прогрессирования ЗАНК является развитие критической ишемии нижних конечностей (КИНК) или гангрены, приводящее к большим ампутациям конечностей. КИНК представляет собой ишемические боли в покое, длящиеся более 3 нед, и/или трофические нарушения, которые самостоятельно или при присоединении инфекции могут вести к большой ампутации нижней конечности. Частота развития КИНК составляет от 500 до 1000 новых случаев в год на 1 млн населения. При этом результат лечения данной категории пациентов является неудовлетворительным даже после выполнения реваскуляризирующих процедур. В течение первого года после операции симптомы КИНК купированы только у 25% пациентов, у 20% — КИНК сохраняется, 25% пациентов погибают и 30% пациентов подвергаются ампутации в связи с прогрессированием КИНК [12, 13]. В странах Европейского союза ежегодное количество больших ампутаций, несмотря на очевидный прогресс в диагностике и лечении ЗАНК, находится в диапазоне от 120 до 500 случаев на 1 млн населения [14]. В 2018 г. в Минске это количество составило 135 случаев на 1 млн жителей.

Таким образом, проблема лечения ЗАНК имеет большое значение не только в медицинском, но и социально-экономическом контексте. Причем расходы на лечение пациентов с ЗАНК, а также социальную адаптацию и реабилитацию пациентов после ампутации составляют значительную долю в бюджете на здравоохранение.

Наиболее сложной для выбора лечебной тактики является группа пациентов с ЗАНК



и сочетанным атеросклеротическим поражением других артериальных бассейнов. По данным популяционного исследования, проведенного в США среди 3,6 млн здоровых добровольцев на основании ультразвукового скрининга, выявление поражения 2 и более артериальных бассейнов увеличивается с возрастом с 0,04% в 40—50 лет до 3,6% в 80—90 лет [15]. При этом результаты лечения и прогноз у этих пациентов гораздо хуже, чем у лиц с изолированным поражением только одного сосудистого бассейна. В 2003—2004 гг. в международный регистр REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) было включено 68 236 пациентов из 44 стран, из них 55 814 пациентов с атеросклерозом различных локализаций (ИБС, ЦВБ, ЗАНК) и 12 422 пациента с минимум 3 факторами риска. Среди пациентов с диагностированной ИБС 24,7% имеют сопутствующие ЗАНК и ЦВБ, а 61,5% пациентов с ЗАНК — ИБС и ЦВБ.

Анализ конечных точек исследования (инфаркт миокарда, инсульт, смерть, госпитализация по поводу острых атеросклеротических событий) выявил значительно худший 12-месячный результат у пациентов с сочетанным поражением нескольких артериальных бассейнов. Частота неблагоприятных исходов возросла с 5,31% у пациентов только с факторами риска атеросклероза до 12,58% у пациентов с поражением одного сосудистого бассейна, 21,14% — с вовлечением двух бассейнов, 26,27% — трех [16].

Наиболее значимыми в прогностическом плане сочетаниями локализаций атеросклероза являются сочетания ЗАНК: со стенозом сонных артерий (ЗАНК+ССА); с ишемической болезнью сердца (ЗАНК+ИБС); с поражением мезентериальных артерий; со стенозом почечных артерий. У 20% пациентов отмечаются сочетанные поражения двух и более артериальных бассейнов, и в 2% случаев выявляются поражения 3 и более сосудистых зон, что представляет собой несомненную проблему в современной ангиохирургии [17].

**ЗАНК в сочетании со стенозом сонных артерий.** За прошедшие годы проведено достаточно большое количество исследований, направленных на изучение особенностей течения атеросклероза в бассейне сонных и артерий нижних конечностей. Так, по данным E. Ballota и соавт., ССА $\geq$ 30% был выявлен у 60,5% пациентов с ЗАНК, при этом 70% из них

были асимптомны и 50% асимптомных пациентов имели стеноз 65—99% [18].

Результаты многих исследований весьма противоречивы. R. V. Klop и соавт., проведя ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий у 416 пациентов с ЗАНК, выявили наличие ССА $\geq$ 70% у 18% пациентов [19]. C. S. Cina и соавт. обследовали 620 пациентов с ЗАНК, при этом у 33% пациентов они обнаружили наличие ССА $\geq$ 50%, у 4,8% — окклюзию внутренней сонной артерии [20]. По результатам метаанализа 19 исследований, включавшего данные 4573 пациентов с ЗАНК, наличие ССА $\geq$ 70% было выявлено в 14% случаев [21]. При этом была отмечена четкая взаимосвязь увеличения встречаемости ССА у пациентов с ЗАНК. Так, на основании анализа данных 3,2 млн участников программы скрининга в США в 2004—2008 гг. наличие ССА $\geq$ 50% было установлено у 18,8% пациентов с ЗАНК и только у 3,3% участников программы без ЗАНК, критерием наличия которого являлось значение ЛПИ $\leq$ 0,9 [22].

Таким образом, ССА чаще встречается у пациентов с ЗАНК, чем у лиц, не имеющих этой патологии, и, несмотря на отсутствие данных о влиянии ССА на исходы, связанные именно с конечностью, данное сочетание значительно ухудшает прогноз и повышает летальность от церебральных и коронарных событий.

По данным регистра REACH, включавшего 23 364 пациента с ССА, относительное увеличение у них риска коронарных осложнений при сочетании ЗАНК и ССА составило 37% по сравнению с лицами, имевшими только изолированное ЗАНК [23]. По этой причине оценка наличия ССА у пациентов с ЗАНК является важным компонентом диагностического алгоритма, хотя обязательность и целесообразность целенаправленного выявления ССА у асимптомных пациентов до сих пор остаются спорными в связи с недостаточным количеством данных о клинической пользе полученной информации.

По информации ряда авторов при вмешательствах на брюшном отделе аорты и артериях нижних конечностей у пациентов с мультифокальными атеросклеротическими поражениями в 4,2—17,0% случаев возникают ишемические неврологические осложнения (ИНО) [24]. При этом частота развития ИНО пропорциональна степени ССА. Так, по данным I. Z. Gutierrez и соавт., частота развития ИНО после реконструктивных операций на аорте

при наличии значимого ССА составила 16% (из 94 пациентов), причем ИНО не наблюдались у пациентов без значимого ССА [25].

В настоящее время общепризнанным является существование нескольких механизмов развития ИНО. Главный из них связан с наличием нестабильной гемодинамики вследствие снижения артериального давления во время операции и в раннем послеоперационном периоде по причине пуска кровотока в дистальное сосудистое русло, особенно при реконструкциях аорто-подвздошного сегмента; по причине вазодилатации и увеличения объема дистального сосудистого русла за счет повышения активности тканевых медиаторов (простаглин, брадикинин, оксид азота) в ответ на предшествующую ишемию; вследствие снижения концентрации вазоактивных и кардиодепрессивных веществ после пуска кровотока [26]. Интраоперационная и послеоперационная гиповолемия и гиперкоагуляция также могут привести к возникновению локального тромбоза в области ССА и развитию ИНО [27].

Таким образом, имеется реальная угроза периоперационного развития ИНО у пациентов, подвергающихся периферическим реконструкциям, однако не существует единой тактики хирургического лечения таких пациентов, не выработан четкий алгоритм лечебных мероприятий при выявлении значимого ССА у пациентов с ЗАНК, особенно у неврологически асимптомных. Отсутствуют обоснованные рекомендации по поводу этапности коррекции сосудистых бассейнов (одно- или двухэтапная) и того, какой этап должен выполняться первым: коррекция ССА или ЗАНК в случае наличия КИНК? Кроме того, данные последних исследований весьма сдержанно оценивают результаты коррекции асимптомного ССА по сравнению с оптимальной лекарственной терапией. Так, исследование SPACE-2 (Stent-protected Angioplasty in Asymptomatic Carotid Artery Stenosis versus Carotid Endarterectomy-2) продемонстрировало преимущество оптимальной лекарственной терапии у асимптомных пациентов при сравнении с каротидной эндартерэктомией и каротидным стентированием в 30-дневный период наблюдения.

Так, в группе пациентов после каротидной эндартерэктомии клинические исходы в виде инсульта/смерти отмечены у 2,0%, после каротидного стентирования — у 2,5% пациентов, в группе получавших оптимальную лекарствен-

ную терапию такие исходы не были зарегистрированы. Всего в исследование было включено 513 пациентов. По причине небольшого количества участников и короткого срока наблюдения ценность этого исследования снижается и не позволяет в полной мере обосновать лечебную тактику у асимптомных пациентов [28]. Публикация результатов проходящего в настоящее время исследования The Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2), в котором сравнивается эффективность профилактики инфаркта мозга путем проведения каротидной эндартерэктомии, каротидного стентирования и оптимальной лекарственной терапии у асимптомных пациентов с выраженным ССА, может внести определенность в выборе лечебной тактики у данной когорты пациентов [29].

**ЗАНК в сочетании со стенозом коронарных артерий.** От 25 до 75% пациентов с ЗАНК страдают ИБС [30]. В то же время только 7—16% пациентов с ИБС имеют ЗАНК. Так, по данным Е. К. Kim и соавт. [31], ЗАНК выявлены у 12,11% пациентов с ИБС, причем наличие ЗАНК у пациентов с ИБС более чем в 2 раза увеличивает вероятность поражения ствола левой коронарной артерии и многососудистого поражения коронарного русла. Кроме того, по данным А. А. Hussein [32], полученным на основании обследования 3479 пациентов с ИБС, наличие ЗАНК является предиктором более выраженного кальциноза и значимых атеросклеротических изменений коронарных артерий в целом, что может негативно влиять на исходы лечения. Основанием для оптимизации лечебного подхода и выработки алгоритма работы с этой группой пациентов послужили данные ретроспективных анализов периферических сосудистых реконструкций [33]. Было продемонстрировано, что причиной летального исхода у 4,1—15,0% пациентов после реконструктивных сосудистых операций является острая коронарная недостаточность и инфаркт миокарда. Кроме того, наличие ИБС у пациентов с ЗАНК значительно ухудшает прогноз и исход заболевания даже у лиц, которые не подвергались операциям на периферических артериях [33]. В связи с этим можно говорить о том, что профилактика коронарных осложнений занимает центральное место в снижении летальности и улучшении результатов сосудистых реконструкций у пациентов с ЗАНК. В то же время существует проблема ранней диагностики и прогнозирования исходов лечения у этой группы пациентов.

Ключевым диагностическим критерием у пациентов с ЗАНК и ИБС является оценка резерва миокардиального кровотока. Сложность вопроса заключается в том, что данное сочетание поражения часто протекает асимптомно и не манифестирует клиническими проявлениями. С одной стороны, стенокардия ограничивает проявления ЗАНК, в частности ПХ, с другой — она не проявляется из-за ПХ. Диагностическая ценность специфических тестов (велозерометрия, тредмил-тест) снижена из-за невозможности получения объективных данных о состоянии коронарного кровотока по причине ПХ, которая проявляется раньше, чем диагностируются ишемические изменения в миокарде. Низкая физическая активность пациентов с ЗАНК также снижает чувствительность холтеровского мониторирования при выявлении ишемии миокарда до 50% [33].

По мнению ряда авторов, альтернативой физической нагрузки как провоцирующего ишемию миокарда фактора, является чреспищеводная электрическая стимуляция сердца, которая позволяет создать селективную нагрузку на миокард без увеличения сердечного выброса, в том числе у пациентов с нарушением сердечного ритма [34]. При этом достижение диагностических критериев при такой стимуляции сердца возможно с чувствительностью 75—85% у 90—100% пациентов.

Информативным методом диагностики ИБС является стресс-эхокардиография, которая дает возможность оценить фракцию сердечного выброса, наличие нарушений локальной сократимости миокарда, размеры полостей сердца — показатели, являющиеся важными предикторами коронарных осложнений [34]. Кроме того, существуют фармакологические стресс-тесты (дипиридамовый, добутаминовый) и радионуклидные стресс-тесты (с таллием-201 или технецием-99), которые также позволяют выявить «немую» ишемию миокарда. Стоимость радиофармпрепаратов, возможность развития аритмий при введении препаратов, сопутствующая тяжелая форма артериальной гипертензии, наличие артефактов при визуализации задней стенки, переднебоковых сегментов лимитируют применение этих методов у пациентов с ЗАНК [34].

Таким образом, у большинства пациентов на основании данных анамнеза, результатов неинвазивных исследований может быть установле-

но наличие ИБС и в определенной степени стратифицированы риски развития осложнений. Однако указанные недостатки этих методов, а также оценка возможности и необходимости коронарной реваскуляризации требуют выполнения коронароангиографии (КАГ). Показания к выполнению КАГ у пациентов с ИБС хорошо отработаны, а при сочетании ИБС с ЗАНК отсутствует четкая система обоснования ее выполнения. При этом мнения авторов диаметрально противоположны: от выполнения тотальной КАГ всем пациентам с ЗАНК до отрицания ее необходимости и оценки поражения коронарных артерий только на основании неинвазивных тестов [37]. Риск развития серьезных осложнений катетеризации бедренной артерии при проведении КАГ составляет около 2%, что также лимитирует рутинное выполнение КАГ у пациентов с ЗАНК [38]. Установлено, что наличие ЗАНК при проведении КАГ увеличивает риск развития осложнений процедуры более чем в 2 раза [39]. В связи с этим рекомендуется проведение пункции под ультразвуковым контролем.

Несмотря на традиционный приоритет кардиохирургии, проведение первичной коронарной реваскуляризации у пациентов с ИБС и ЗАНК сопряжено с рядом сложностей. Использование аппарата искусственного кровообращения во время кардиохирургических вмешательств связано с отсутствием пульсирующего кровотока и снижением перфузионного давления, что может привести к ухудшению течения ЗАНК и развитию острой или критической ишемии конечностей [40]. Требующиеся при этом экстренные ангиохирургические вмешательства в значительной степени ухудшают прогноз течения заболевания, что ставит под сомнение целесообразность выбранной тактики. Кроме того, ключевым вопросом, возникающим при проведении коронарных реконструкций у данной категории пациентов, является сохранение большой подкожной вены для последующих периферических вмешательств. Наличие пригодной для использования большой подкожной вены во многом определяет успех дистальных реконструкций у пациентов с ЗАНК [41].

Альтернативой операций на открытом сердце являются чрескожные вмешательства. Очевидными преимуществами таких вмешательств у пациентов с ЗАНК, которым требуется коррекция коронарных атеросклеротических поражений, являются: сохранение большой подкожной

вены, отсутствие необходимости в применении аппарата искусственного кровообращения, использование местной анестезии. Однако чрескожные вмешательства у пациентов с мультисосудистым поражением коронарных артерий и ЗАНК характеризуются худшим отдаленным результатом, чем аортокоронарное шунтирование [42, 43].

Таким образом, в настоящее время, несмотря на накопленный значительный опыт и полученные результаты множества исследований, выбор хирургической тактики у пациентов с ЗАНК и ИБС не является очевидным и представляет собой серьезную проблему, далекую от своего решения. При этом существует необходимость в выработке универсального алгоритма выбора последовательности и вида реваскуляризации с учетом всех значимых индивидуальных особенностей пациента.

**ЗАНК в сочетании с атеросклеротическим поражением висцеральных артерий (мезентериальных и почечных).** Поражение мезентериальных артерий чаще всего протекает бессимптомно [44]. Симптоматический стеноз мезентериальных артерий встречается редко, однако, возможно, он не всегда диагностируется. Стеноз одного или даже двух висцеральных сосудов обычно хорошо переносится вследствие наличия многочисленных коллатералей между чревным стволом, верхней и нижней брыжеечными артериями; последняя соединяется с ветвями внутренних подвздошных артерий. Атеросклероз — это ведущая причина поражения мезентериальных артерий (95%). В типичных случаях у таких пациентов наблюдается мультифокальный атеросклероз с поражением коронарных и периферических артерий [45]. Неатеросклеротические заболевания мезентериальных артерий, такие как фибромышечная дисплазия, синдром Данбара (компрессия чревного ствола дугообразной связкой) и васкулит в данной статье не рассматриваются.

Заболеваемость стенозом мезентериальных артерий в общей популяции составляет около 1 на 100 000 в год [46]. У пациентов с атеросклерозом частота поражения мезентериальных артерий варьируется от 8 до 70%, а частота стеноза более 50%, по крайней мере двух мезентериальных артерий, достигает 15% [47, 48]. У пациентов с аневризмой абдоминальной аорты, окклюзирующим поражением подвздошной артерии и артерий нижних конечностей выраженный

стеноз, по крайней мере одной из трех висцеральных артерий, обнаруживали в 40, 29 и 25% случаев соответственно [49]. К факторам риска развития атеросклероза мезентериальных артерий относят артериальную гипертензию, сахарный диабет, курение и гиперхолестеринемию. Нелеченое поражение мезентериальных артерий может привести к истощению, инфаркту кишечника и смерти. Пятилетняя смертность у пациентов с бессимптомным стенозом мезентериальных артерий составляет 40% и достигает 86% при поражении всех трех основных артерий [50]. Диффузное сужение мезентериальных артерий считают маркером повышенной сердечно-сосудистой смертности, обосновывающим агрессивную модификацию факторов риска.

Стеноз почечных артерий является главной причиной развития вазоренальной гипертензии и атрофии почек с нарушением их функции. По данным J. Moawad и соавт., распространенность окклюзивно-стенотических поражений почечных артерий среди пациентов, страдающих артериальной гипертензией, составляет 3—10% [50]. Поражение почечных артерий в сочетании с окклюзией артерий аорто-подвздошного сегмента наблюдается у 12—38% пациентов [52]. По данным Е. Г. Тутова, при высокой окклюзии брюшной аорты у 57,5% пациентов имеются гемодинамически значимые нарушения проходимости почечных артерий [53]. До настоящего времени остается спорным вопрос выбора объема и метода операции при сочетанных атеросклеротических поражениях почечных артерий и брюшной аорты. Имеются сторонники как одновременного восстановления кровотока в этих двух бассейнах [54], так и поэтапных реконструкций [55]. Результаты исследований показывают, что хирургическое лечение вазоренальной гипертензии дает стойкий гипотензивный эффект у 46—82% пациентов [56]. У пациентов с исходной хронической почечной недостаточностью реваскуляризирующие вмешательства на почечных артериях улучшают функцию почек в 25—78% случаев [57]. Выявление у пациента вазоренальной гипертензии является важным прогностическим фактором.

Установлено, что выживаемость пациентов с заболеваниями периферических артерий и наличием значимого стеноза или окклюзии почечной артерии в отдаленные сроки наблюдения в 2 раза меньше, чем среди лиц с нормальным кровоснабжением почек [58]. Частота

поражения почечной артерии при атеросклерозе увеличивается с возрастом, а также на фоне артериальной гипертензии, сахарного диабета, заболевания почек, окклюзирующего поражения подвздошной артерии и ИБС [59—61]. У пожилых людей доля атеросклероза в этиологии стеноза почечной артерии составляет около 90%. Обычно отмечается поражение устья и проксимальной трети ствола почечной артерии и периренальной аорты. Более редкими причинами стеноза почечной артерии являются фибромышечная дисплазия и артериит. Скрининговая ангиография у потенциальных доноров почки свидетельствует о том, что стеноз почечной артерии может протекать бессимптомно, а частота его достигает 3—6% у пациентов с нормальным АД [62]. Среди пациентов с терминальной почечной недостаточностью у лиц со стенозом почечной артерии ожидаемая продолжительность жизни самая низкая. Однако она значительно снижается и у пациентов со стенозом почечной артерии без терминальной почечной недостаточности. Двухлетняя смертность у пациентов с исходной концентрацией креатинина в сыворотке крови перед реваскуляризацией менее 1,2, 1,2—2,5 и более 2,5 мг/дл составляет 5, 11 и 70% соответственно [62]. Более 80% пациентов умирают от сердечно-сосудистых осложнений.

Решение о реваскуляризации принимают с учетом особенностей пациента, в том числе ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующих заболеваний, степени контроля АД и функции почек. Польза «агрессивной» диагностики и своевременной реваскуляризации почечной артерии окончательно не установлена. У пациентов, получающих только медикаментозную терапию, существует угроза ухудшения функции почек и увеличения заболеваемости и смертности. Реваскуляризация почечной артерии может привести к немедленному улучшению функции почек и снижению АД, однако, как и любое инвазивное вмешательство, она может быть причиной смерти и других осложнений у небольшой части пациентов. Этот риск имеет особое значение в тех случаях, когда поражение почечной артерии не представляет непосредственной угрозы и не прогрессирует. По общему мнению, реваскуляризацию почечной артерии следует проводить пациентам с анатомически и функционально значимым стенозом почечной артерии, в частности, при внезап-

ном развитии артериальной гипертензии или отека легких, наличии застойной сердечной недостаточности с сохранной функцией левого желудочка и острой олиго/анурической почечной недостаточности с ишемией почек [63].

Таким образом, на основании обзора доступных данных литературы можно утверждать, что до сих пор в зарубежных и отечественных источниках отсутствует однозначная оценка эффективности комбинированных (применение рентгенэндоваскулярных и открытых методов) операций у пациентов с сочетанным поражением нескольких артериальных бассейнов. Кроме того, не определена тактика в отношении очередности (одномоментные или поэтапные), сроков и объема комбинированных хирургических вмешательств у данной категории пациентов. В связи со сложностью отбора пациентов отсутствуют данные крупных контролируемых рандомизированных исследований. С учетом многообразия клинических проявлений решение о реваскуляризации нескольких артериальных бассейнов должно приниматься командой специалистов (сосудистый и рентгенэндоваскулярный хирурги, кардиохирург, невролог, кардиолог) с учетом индивидуальных особенностей и на основании оценки уровня риска для каждого пациента и опыта учреждения. Отсутствие четких диагностических алгоритмов обследования пациентов с мультифокальным поражением затрудняет выявление основных критериев, которые влияют на выбор хирургической тактики.

В настоящее время показания и объем операций при мультифокальном атеросклерозе определяются на основании анализа совокупности объективных и инструментальных данных, исходя из социально-экономических и психологических аспектов хирургического лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией, с обязательным учетом качества жизни. Данный подход не всегда является объективным и не учитывает все риски, связанные с мультифокальным атеросклеротическим процессом. Таким образом, очевидна необходимость выработки современных диагностических алгоритмов на основании детального изучения накопленного опыта и всестороннего анализа эффективности хирургических вмешательств у пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, коронарных, сонных и висцеральных артерий.

**Контактная информация:**

Кордзахия Георгий Элгудевич — врач-ангиохирург  
отделения сосудистой хирургии.  
4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко.  
Ул. Розы Люксембург, 110, 220036, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 286-19-52.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: И. П. К., В. А. Я., Г. Э. К.  
Сбор и обработка материала: И. П. К., В. А. Я., Г. Э. К.  
Статистическая обработка данных: И. П. К., Г. Э. К.  
Написание текста: И. П. К., Г. Э. К.  
Редактирование: В. А. Я.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Динамика численности населения Республики Беларусь: официальная статистика. Режим доступа: [https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/ssrd-mvf\\_2/natsionalnaya-stranitsa-svodnyh-dannyh/naselenie\\_6/dinamika-chislennosti-naseleniya/](https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/ssrd-mvf_2/natsionalnaya-stranitsa-svodnyh-dannyh/naselenie_6/dinamika-chislennosti-naseleniya/). [Population: Official Statistics. Available at: [https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/ssrd-mvf\\_2/natsionalnaya-stranitsa-svodnyh-dannyh/naselenie\\_6/dinamika-chislennosti-naseleniya/](https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/ssrd-mvf_2/natsionalnaya-stranitsa-svodnyh-dannyh/naselenie_6/dinamika-chislennosti-naseleniya/). (in Russian)]
2. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur. Heart J.* 2014; 35(42): 2950—9.
3. Ilic D., ed. Health Statistical Yearbook of Republic of Serbia 2013. Belgrade; 2014: 422—30. Available at: [www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2013.pdf](http://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2013.pdf) (accessed 20 February 2016).
4. Fowkes F. G. R., Low L.-P., Tuta S., Kozak J. AGATHA Investigators. Ankle-brachial index and extent of atherosclerosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur. Heart J.* 2006; 27(15): 1861—7.
5. Al Thani H., El-Menyar A., Alhabib K. F. et al. Polyvascular disease in patients presenting with acute coronary syndrome: its predictors and outcomes. *Sci. World J.* 2012; 2012: 284851.
6. Vidakovic R., Schouten O., Kuiper R. et al. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009; 38(4): 435—40.
7. Suarez C., Zeymer U., Limbourg T. et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc. Med.* 2010; 15(4): 259—65.
8. Fowkes F. G. R., Rudan D., Rudan I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013; 382: 1329—40.
9. Jude E. B., Oyibo S. O., Chalmers N., Boulton A. J. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabet. Care.* 2001; 24(8): 1433—7.
10. Bhatt D. L., Eikelboom J. W., Connolly S. J. et al. The role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes and cardiovascular disease: Insights From the COMPASS Trial. *Circulation.* 2020; 141(23): 1841—54.
11. Diehm C., Schuster A., Allenberg J. R. et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2004; 172(1): 95—105.
12. Sigvant B., Wiberg-Hedman K., Bergqvist D. et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J. Vasc. Surg.* 2007; 45(6): 1185—91.
13. Янушко В. А., Турлюк Д. В., Ладыгин П. А., Исачкин Д. В. Современные подходы диагностики и лечения многоуровневых поражений артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии. *Новости хирургии.* 2011; 19(6): 115—28. [Yanushko V. A., Turlyuk D. V., Ladygin P. A., Isachkin D. V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of multilevel lesions of the arteries of the lower extremities in the stage of critical ischemia. *Khirurgicheskie novosti.* 2011; 19 (6): 115—28. (in Russian)]
14. Гольбрайх В. А., Мозговой П. В., Скобельдина Т. А. Реваскуляризирующие операции у больных с синдромом диабетической стопы. В помощь практическому врачу. 2015; 2: 137—39. [Golbraikh V. A., Mozgovoy P. V., Skobeldina T. A. Revascularization surgery in patients with diabetic foot syndrome. *V pomoshch prakticheskomu vrachu.* 2015; 2: 137—9. (in Russian)]
15. Norgren L., Hiatt W. R., Dormandy J. A. et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 2007; 45(Suppl. S): S5—67.
16. Savji N., Rockman C. B., Skolnick A. H. et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61(16): 1736—43.
17. Steg Ph. G., Bhatt D. L., Wilson P. W. F. et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2007; 297(11): 1197—206.
18. Ballotta E., Da Giau G., Renon L. et al. Symptomatic and asymptomatic carotid artery lesions in peripheral vascular disease: a prospective study. *Int. J. Surg. Investig.* 1999; 1(4): 357—63.
19. Klop R. B., Eikelboom B. C., Taks A. C. Screening of the internal carotid arteries in patients with peripheral vascular disease by colour-flow duplex scanning. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1991; 5(1): 41—5.
20. Cina C. S., Safar H. A., Maggiano R. et al. Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J. Vasc. Surg.* 2002; 36(1): 75—82.
21. Ahmed B., Al-Khaffaf H. Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a meta-analysis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009; 37(3): 262—71.
22. Razzouk L., Rockman C. B., Patel M. R. et al. Co-existence of vascular disease in different arterial beds: peripheral artery disease and carotid artery stenosis—data from Life Line Screening®. *Atherosclerosis.* 2015; 241(2): 687—91.
23. Sirimarco G., Amarenco P., Labreuche J. et al. Carotid atherosclerosis and risk of subsequent coronary event in outpatients with atherothrombosis. *Stroke.* 2013; 44(2): 373—9.
24. Дюсупов А. А., Карпенко А. А., Дюсупов А. З. и др. Ранняя послеоперационная летальность после хирургического лечения больных с инфраренальной аневризмой брюшной аорты. *Наука и здравоохранение.* 2013; 1: 12—5. [Dyusupov A. A., Karpenko A. A., Dyusupov A. Z. i dr. Early postoperative mortality after surgical treatment of patients with infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Nauka i zdravookhranenie.* 2013; 1: 12—5. (in Russian)].
25. Gutierrez I. Z., Barone D. L., Makula P. A., Currier C. The risk of perioperative stroke in patients with asymptomatic carotid bruits undergoing peripheral vascular surgery. *Am. Surg.* 1987; 53(9): 487—9.
26. Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *J. Am. Soc. Anesthesiol.* 1995; 82(4): 1026—57.
27. Yamamoto K., Miyata T., Nagayoshi M. et al. Carotid endarterectomy may reduce the high stroke rate for patients with the disease of abdominal aorta and peripheral arteries. *Int. Angiol.* 2006; 25(1): 35—9.

28. Eckstein H.-H., Reiff T., Ringleb P. et al. SPACE-2: A missed opportunity to compare carotid endarterectomy, carotid stenting, and best medical treatment in patients with asymptomatic carotid stenoses. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016; 51(6): 761—5.
29. ACST-2 Collaborative Group; Halliday A., Bulbulia R., Gray W. et al. Status update and interim results from the asymptomatic carotid surgery trial-2 (ACST-2). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2013; 46(5): 510—8.
30. Aboyans V. Polyvascular disease: definition, epidemiology, relevance. In: Lanzer P, editor. *PanVascular Medicine*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2015. p. 4779e810.;
31. Kim E. K., Song P. S., Yang J. H. et al. Peripheral artery disease in Korean patients undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence and association with coronary artery disease severity. *J. Kor. Med. Sci.* 2013; 28(1): 87—92.
32. Hussein A. A., Uno K., Wolski K. et al. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 1220—5.
33. Grenon S. M., Vittinghoff E., Owens C. D. et al. Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. *Vasc. Med.* 2013; 18(4): 176—84.
34. Heim C., Geel A., Munzer T. et al. Perioperative myocardial infarction and cardiac complications after noncardiac surgery in patients with prior myocardial infarction. II: Perioperative long-term ECG—clinical relevance practicability. *Anaesthesist.* 1996; 45(3): 220—4.
35. Eikelboom J. W., Connolly S. J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(14): 1319—30.
36. Leischik R., Dworak B., Sanchis-Gomar F. et al. Echocardiographic assessment of myocardial ischemia. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4(13): 259.
37. Шестакова Н. В., Шестаков В. А. Методы диагностики переходящей ишемии миокарда у больных ИБС. *Русский медицинский журнал.* 1998; 14: 888—94. [Shestakova N. V., Shestakov V. A. Diagnostic methods for transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 1998; 14: 888—94. (in Russian)]
38. Tzemos N., Mordi I. Determination and management of a PAD patient's need for surgery. *E-Journal of Cardiology Practice.* 2014; 13(1). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/Determination-and-management-of-a-PAD-patient-s-need-for-surgery>.
39. Egplin T. K., O'Moore P. V., Feinstein A. R., Waltman A. C. Complications of peripheral arteriography: a new system to identify patients at increased risk. *J. Vasc. Surg.* 1995; 22(6): 787—94.
40. Dencker D., Pedersen F., Engstrum T. et al. Major femoral vascular access complications after coronary diagnostic and interventional procedures: A Danish register study. *Int. J. Cardiol.* 2016; 202: 604—8.
41. Островский Ю. П., ред. Сердечная недостаточность. Минск: Беларуская навука, 2016. 503 с. [Ostrovskiy Yu. P., red. *Heart Failure*. Minsk: Belaruskaya navuka, 2016. 503 s. (in Russian)]
42. Neufang A., Dorweiler B., Espinola-Klein C. et al. Outcomes of complex femorodistal sequential autologous vein and biologic prosthesis composite bypass grafts. *J. Vasc. Surg.* 2014; 60(6): 1543—53.
43. Hlatky M. A., Boothroyd D. B., Baker L. et al. Comparative effectiveness of multivessel coronary bypass surgery and multivessel percutaneous coronary intervention: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158(10): 727—34.
44. Thomas J. H., Blake K., Pierce G. E. et al. The clinical course of asymptomatic mesenteric arterial stenosis. *J. Vasc. Surg.* 1998; 27(5): 840—4.
45. Van Bockel J. H., Geelkerken R. H., Wasser M. N. Chronic splanchnic ischaemia. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2001; 15(1): 99—119.
46. Taylor L. M., Moneta G. L. Intestinal ischemia. *Ann. Vasc. Surg.* 1991; 5: 403—6.
47. Ghosh S., Roberts N., Firmin R. K. et al. Risk factors for intestinal ischaemia in cardiac surgical patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21(3): 411—6.
48. Wilson D. B., Mostafavi K., Craven T. E. et al. Clinical course of mesenteric artery stenosis in elderly Americans. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166(19): 2095—100.
49. Mensink P. B. F., van Petersen A. S., Geelkerken R. H. et al. Clinical significance of splanchnic artery stenosis. *Br. J. Surg.* 2006; 93(11): 1377—82.
50. Moawad J., Gewertz B. L. Chronic mesenteric ischemia. Clinical presentation and diagnosis. *Surg. Clin. N. Am.* 1997; 77(2): 357—69.
51. ASTRAL Investigators; Wheatley K., Ives N., Gray R. et al. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(2): 1953—62.
52. Bax L., Woittiez A.-J., Kouwenberg H. J. et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150(12): 840—8.
53. Тутов Е. Г. Хирургическое лечение окклюзий брюшной аорты и сочетанных поражений почечных артерий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1986. 21 с. [Tutov E. G. *Surgical management of abdominal aorta and combined lesions of renal artery: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow*; 1986. 21 s. (in Russian)]
54. Cooper C. J., Murphy T. P., Matsumoto A. et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am. Heart J.* 2006; 152(1): 59—66.
55. Lao D., Parasher P. S., Cho K. C., Yeghiazarians Y. Atherosclerotic renal artery stenosis—diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2011; 86: 649—57.
56. Seddon M., Saw J. Atherosclerotic renal artery stenosis: review of pathophysiology, clinical trial evidence and management strategies. *Can. J. Cardiol.* 2011; 27(4): 468—80.
57. Neymark E., LaBerge J. M., Hirose R. et al. Arteriographic detection of renovascular disease in potential renal donors: incidence and effect on donor surgery. *Radiology.* 2000; 214(3): 755—60.
58. De Bruyne B., Manoharan G., Pijls N. H. et al. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48(9): 1851—5.
59. Rimmer J. M., Gennari F. J. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118(9): 712—9.
60. Caps M. T., Zierler R. E., Polissar N. L. et al. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int.* 1998; 53(3): 735—42.
61. Gloviczki M. L., Glockner J. F., Lerman L. O. et al. Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension.* 2010; 55(4): 961—6.
62. Mailloux L. U., Napolitano B., Bellucci A. G. et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am. J. Kidney. Dis.* 1994; 24(4): 622—9.
63. Zeller T., Muller C., Frank U. et al. Survival after stenting of severe atherosclerotic ostial renal artery stenoses. *J. Endovasc. Ther.* 2003; 10: 539—45.

Поступила 25.03.2020.

Принята к печати 24.04.2020.

## БЕССИМПТОМНАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Приводятся основные сведения о развитии бессимптомной фибрилляции предсердий у особых категорий пациентов. Обсуждаются методы ее диагностики и лечения. Рассмотрены возможные перспективы лечения пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий.

**Ключевые слова:** бессимптомная фибрилляция предсердий, диагностика, лечение.

*Asymptomatic atrial fibrillation is presented in the review. The article discussed methods of diagnosis and treatment. Possible perspectives for the treatment of patients suffering from atrial fibrillation are considered.*

**Key words:** asymptomatic atrial fibrillation, diagnostics, treatment.

HEALTHCARE. 2020; 9: 48—57.

ASYMPTOMATIC ATRIAL FIBRILLATION

S. A. Kazakov

Фибрилляция предсердий — одна из часто встречающихся аритмий, характеризующаяся хаотичной электрической активностью вследствие феномена micro re-entry в предсердиях, что приводит к нерегулярной электрической систоле желудочков. Клинические проявления нарушения ритма сердца представлены сердцебиением, одышкой, головокружением, головной болью, синкопе, болью и/или дискомфортом в груди, утомляемостью, ощущаемой паци-

ентом нерегулярностью в работе сердца. Ишемический инсульт и системная эмболия — это осложнения, обусловленные коагулопатией. Для оценки клинической стадии прогрессирования патологии сердца пациента с формированием постоянной фибрилляции предсердий и кардиомиопатии, индуцированной тахикардией, следует использовать схему, представленную на рисунке. Ее применение позволит планировать обследование пациента и назначить

## Прогрессирование сердечно-сосудистой патологии

1	2	3	4	5	6
Рост выраженности предсердной экстрасистолии и неустойчивые предсердные тахикардии (АНРЕ) <sup>1</sup>	Бессимптомная фибрилляция предсердий <sup>2</sup>	Впервые диагностированная фибрилляция предсердий <sup>3</sup>	Пароксизмальная фибрилляция предсердий <sup>4</sup>	Персистирующая фибрилляция предсердий <sup>5</sup>	Постоянная фибрилляция предсердий <sup>6</sup>

## Увеличение выраженности тромбоземболического риска

Схема формирования постоянной фибрилляции предсердий и кардиомиопатии, индуцированной тахикардией [4, 36]

Примечания.

<sup>1</sup>АНРЕ (предсердные события высокой частоты) — предсердные эпизоды высокой частоты определяемые как эпизоды тахикардии в предсердиях с частотой более 190 уд/мин, детектируемые имплантируемым электронным устройством.

<sup>2</sup>Бессимптомная фибрилляция предсердий — документированная фибрилляция предсердий при отсутствии любых симптомов или первичный диагноз выявлен после диагностики уже случившихся у пациента осложнений, связанных с фибрилляцией предсердий: инсульт, хроническая сердечная недостаточность.

<sup>3</sup>Впервые диагностированная фибрилляция предсердий — фибрилляция предсердий ранее никогда не диагностировалась, независимо от продолжительности и тяжести симптомов, опосредованных фибрилляцией предсердий.

<sup>4</sup>Пароксизмальная фибрилляция предсердий — самопроизвольно прекращается в течение 48 ч, некоторые пароксизмы могут продолжаться до 7 сут. Все эпизоды фибрилляции предсердий, прекращенные кардиоверсией, при длительности до 7 сут расцениваются как пароксизмальные, различие между пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий проводится с использованием методов долговременного мониторинга.

<sup>5</sup>Персистирующая фибрилляция предсердий — фибрилляция предсердий, которая продолжается более 7 сут, включая эпизоды, прекращенные кардиоверсией, как лекарственными средствами, так и непосредственно кардиоверсией, после 7 сут продолжительности. Долговременно персистирующая фибрилляция предсердий — продолжительность существования фибрилляции предсердий 1 год и более, когда решено использовать стратегию контроля ритма.

<sup>6</sup>Постоянная фибрилляция предсердий — фибрилляция предсердий, при которой пациент и врач согласны не использовать лечение по принципу «контроль ритма» (восстановление синусового ритма не планируется), а пациент продолжает лечение для «контроля частоты» сердечных сокращений. Однако если решение пересматривается в пользу стратегии контроля ритма, то аритмию следует классифицировать как длительно персистирующую фибрилляцию предсердий.



адекватное лечение. Это инструмент обоснования клинической тактики врачей практического здравоохранения.

Эпидемиология бессимптомной фибрилляции предсердий находится на стадии изучения. Исследование Global Burden of Disease study выявило распространенность фибрилляции предсердий у 33,5 млн человек, поражается от 2,5 до 3,2% популяции всех стран и континентов. Ежегодно регистрируется 5 млн новых случаев фибрилляции предсердий, что позволяет утверждать, что формируется эпидемия по данному типу нарушения ритма сердца вследствие инверсии демографической пирамиды в современной популяции человечества. Наличие фибрилляции предсердий вызывает 5-кратный риск развития инсульта [1]. Опасность этого состояния связана прежде всего с тем, что у 15—30% пациентов фибрилляция предсердий протекает бессимптомно [2]. Относительный риск развития деменции у пациентов, имеющих инсульт при фибрилляции предсердий, составляет 2,43—2,70, а сочетание фибрилляции предсердий и деменции ассоциируется со смертностью при отношении шансов (ОШ) 1,38—1,45 [3].

**Выявление бессимптомной фибрилляции предсердий.** Для оценки выраженности симптоматики этой аритмии используется модифицированная шкала Европейской ассоциации ритма сердца (табл. 1) [4]. Следует отметить, что в ее первой строчке находится бессимптомная фибрилляция предсердий — у этих пациентов отсутствуют симптомы нарушения ритма сердца. По данным исследований, бессимптомная фибрилляция предсердий обнаруживается у 1,4% пациентов старше 65 лет при

ее скрининге, а ранее диагностированная фибрилляция предсердий достигает 13,3% [5, 6].

Использование шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc стало стандартным инструментом решения вопроса о целесообразности применения антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий (табл. 2) [7]. При оценке прогностической значимости этой шкалы для пациентов, не страдающих фибрилляцией предсердий, с учетом возможного бессимптомного ее течения выявлено учащение кардиологических событий, включая инсульт и смерть при 4 баллах и более, а при 6 баллах и более относительный риск неблагоприятных событий возрастает в 4,2 раза (95% ДИ (1,27—13,90)) [8].

К факторам риска бессимптомной фибрилляции предсердий относятся: возраст пациента старше 75 лет, наличие неврологического заболевания, криптогенного или ишемического инсульта, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, выполнение на сердце радиочастотной абляции, использование искусственного водителя ритма, кардиовертера-дефибриллятора, состояние после абляции в предсердиях, болезни митрального клапана, высокие значения по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [9].

Помимо кардиологических причин следует учитывать и влияние некардиальной патологии. Так, Т. Maruyama и соавт. [10] показали различие в отношении шансов появления фибрилляции предсердий при наличии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ОШ от 1,31 (95% ДИ (1,06—1,61)) до 1,94 (95% ДИ (1,35—2,78))). В свою очередь, фибрилляция предсердий повышает риск развития этой гастроэнтерологической патологии (ОШ 1,37 (95% ДИ (1,16—1,57))).

Таблица 1

**Модифицированная шкала EHRA [4] для оценки тяжести клинических проявлений фибрилляции предсердий у пациентов**

Класс EHRA	Проявления	Описание
I	Симптомов нет	Фибрилляция предсердий не имеет субъективной симптоматики у пациента
IIa	Симптомы легкой выраженности	Нормальная дневная активность, нет ограничений, связанных с фибрилляцией предсердий
IIIb	Симптоматика средней выраженности	Ощущения, вызванные фибрилляцией предсердий, беспокоят пациента. Его нормальная повседневная деятельность не нарушена
III	Тяжелая выраженность симптомов	Нормальная повседневная активность нарушена симптомами фибрилляции предсердий
IV	Инвалидизирующие (по тяжести проявления, симптомы)	Нормальная повседневная активность прекращена, невозможна вследствие фибрилляции предсердий

Следует обратить внимание на содержание тиреотропного гормона в крови, поскольку субклинический гипертиреоз повышает риск развития фибрилляции предсердий в 2,5 раза [11].

**Скрининг бессимптомной фибрилляции предсердий.** Для скрининга бессимптомной фибрилляции предсердий предложен следующий алгоритм [12]. К технологии клинической диагностики дополнительно можно использовать: визиты к врачу по другим причинам (острое заболевание, управление сердечно-сосудистыми факторами риска при диспансерном наблюдении, регулярные визиты при динамическом наблюдении), подготовку к плановому хирургическому или инвазивному вмешательству, саморегистрацию по мониторингу артериального давления с функцией детекции фибрилляции предсердий или по контролю пульса. Разработаны следующие методы скрининга: пальпация пульса, оппортунистический скрининг, скрининг в популяции с повышенным риском по фибрилляции предсердий, скрининг у всех субъектов, проживающих на специфической территории, систематический скрининг населения. Оппортунистический скрининг проводится с целью профилактики или выявления заболеваний, когда пациенты обращаются за медицинской помощью в связи с определенными жалобами или клиническими симптомами, а врачи, пользуясь этим случаем, предлагают им различные другие тесты для выявления фибрилляции предсердий. Следует использовать такие средства скрининга, как анамнез пациента, шкалы риска, пальпация пульса, измерение артериального давления, а также одноканальные мониторы ЭКГ и многоканальные регистраторы ЭКГ (в их числе мониторинг по Холтеру), петлевые регистраторы.

При наличии имплантированных искусственных водителей ритма существует дополнительная возможность для скрининга, предоставляемая регистрацией событий этим устройством. Необходимо регулярно оценивать эпизоды частого предсердного ритма (в распечатанном на бумаге протоколе программирования следует просмотреть раздел ANRE: предсердные события высокой частоты) у пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. Пациентам с выявленными эпизодами частого предсердного ритма необходимо проводить мониторинг ЭКГ для верификации

фибрилляции перед началом ее терапии [4]. Следует учесть влияние ANRE-ассоциированных условий: имплантированное устройство (искусственный водитель ритма или кардиовертер-дефибриллятор) установлено в связи с другими причинами; имплантировано устройство-монитор в связи с аритмией, перенесенным синкопальным состоянием. В данной группе целесообразно использовать следующие методы: оппортунистический скрининг у пациентов с имплантированными устройствами по другим клиническим причинам; скрининг фибрилляции предсердий при повышенном риске ее проявления (состояние после эмболического инсульта неустановленной этиологии). Используют следующие инструменты скрининга: имплантированный искусственный водитель ритма, кардиовертер-дефибриллятор, имплантированный петлевой регистратор, телеметрия с помощью имплантированного кардиомонитора [12].

По данным метаанализа [13] установлено, что при систематическом или оппортунистическом скрининге эффективны программы при оценке фибрилляции предсердий у пациентов в возрасте 40 лет и старше. Систематический скрининг оказался более эффективным, чем оппортунистический (1,8% (95% ДИ (1,4—2,3%)) против 1,1% (95% ДИ (0,6—1,6%)), а повторные оценки измерений сердечного ритма эффективнее, чем изолированная оценка сердечного ритма (2,1% (95% ДИ (1,5—2,8)) против 1,2% (95% ДИ (0,8—1,6))).

Долговременные исследования пациентов различного возраста дали возможность использовать следующую тактику: для лиц старше 65 лет целесообразен регулярный скрининг фибрилляции предсердий (посредством измерения пульса или регистрации ЭКГ); систематический скрининг по ЭКГ для выявления фибрилляции предсердий целесообразен у пациентов старше 75 лет или пациентов с высоким риском инсульта [4].

C. Martinez и соавт. клинически обосновали использование нового подхода к скринингу путем учета случайно детектируемой фибрилляции предсердий. Частота случаев инсультов при таком способе выявления этого вида аритмии составляет 19,4 на 1000 человек в год; применение программ профилактики эмболии снижает ОШ развития инсульта до 0,35 (95% ДИ (0,17—0,71)), смертности — до 0,56 (95% ДИ (0,36—0,85)) [14].

Рассмотрим результаты ряда исследований, основанных на использовании специализированных инструментов. Так, в исследовании STROKESTOP Study применяли специальный монитор для удаленного скрининга. За счет этого в 4 раза увеличилась диагностика впервые выявленной фибрилляции предсердий, лечение оральными антикоагулянтами было инициировано у более чем 90% пациентов [15].

S. A. Kane и соавт. [16] при оценке работы шести устройств от двух производителей для измерения артериального давления с функцией скрининга фибрилляции предсердий выявили высокие показатели, характеризующие диагностический тест; специфичность — более 85%, чувствительность — более 90%. Это дает возможность рекомендовать такие устройства для широкого использования вне лечебных учреждений.

Применение приложения Cardio Rhythm (Cardio Inc, Cambridge, MA, США) продемонстрировало его высокую чувствительность (95%; 95% ДИ (87%—98%)) и специфичность (96%; 95% ДИ (91%—98%)) по сравнению с 12-канальной ЭКГ. Предполагается, что дистанционный скрининг с помощью такого рода программного обеспечения будет способствовать ранней диагностике нарушений ритма в популяции [17].

Вышеприведенные сведения дают основание для широкого использования устройств с функцией контроля фибрилляции предсердий на доклиническом этапе наблюдения пациентов. Следует учитывать, что появлению фибрилляции предсердий предшествует большое число предсердных экстрасистол. Если их число превышает 500 за 24 ч при проведении холтеровского мониторинга ЭКГ, то этих пациентов следует рассматривать как группу риска по возникновению фибрилляции предсердий в дальнейшем. Данным пациентам следует обучать контролю за симптомами возможной фибрилляции предсердий, следить за массой тела, контролировать артериальную гипертензию и выполнять скрининг синдрома обструктивного апноэ сна [12].

Двухкамерные искусственные водители ритма для скрининга фибрилляции предсердий применялись в исследовании MOST в 2003 г. [18]. Показано, что появлению фибрилляции предсердий способствуют эпизоды частого предсердного ритма (ОШ 5,93 (95% ДИ (2,88—12,2))). Результаты исследования позволили

разработать методологию работы с такими пациентами — аппаратный скрининг и диагностика с помощью методов регистрации ЭКГ. Скрининг фибрилляции предсердий выполняется пациентам с транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом с помощью ЭКГ с последующей продленной записью (не менее 72 ч) [4].

Заметим, что результаты оценки эпизодов частого предсердного ритма в памяти устройств для ресинхронизирующей терапии (многокамерные водители ритма) были проанализированы существенно позднее их клинического использования [19]. С их помощью были установлены шансы по диагностике фибрилляции предсердий (ОШ 2,35 (95% ДИ (1,51—5,15))), тромбоэмболического события (ОШ 2,30 (95% ДИ (1,09—4,83))), смерти (ОШ 0,97 (95% ДИ (0,64—1,45))). Многокамерные сложные имплантированные устройства позволяют не только оценить частоту встречаемости частого предсердного ритма, но и определить возможность выполнения реконструкции ЭКГ. Эта функция позволяет от скрининга переходить к процессу диагностики, так как визуализируется полноценная ЭКГ.

Отметим, что аппаратные алгоритмы распознавания эпизодов частого предсердного ритма могут стать источником неправильной трактовки результатов аппаратного скрининга фибрилляции предсердий. Вследствие динамически изменяемой чувствительности по электроду сигнала с удаленного поля регулярный ритм может оцениваться как нерегулярный. Также возможно триггирование алгоритма диагностики эпизода частого предсердного ритма регистрацией желудочковой экстрасистолы [20].

Для исключения ошибок регистрации необходимо внимательно изучить маркерный канал, который в сравнении с зарегистрированными сигналами позволит понять, как имплантированное устройство трактует содержание эпизода. Ненадежные случаи следует исключить при рассмотрении результатов скрининга.

Имплантированные устройства имеют возможность выполнения регистрации часто происходящих предсердных событий у пациента. После синхронизации гаджета пациента с устройством-программатором на его экране в разделе «Сводка оповещений» следует обратить внимание на разделы «Диагностика переключения режима стимуляции или гистограммы

предсердной тахикардии» и «Фибрилляция предсердий».

В окне каталога эпизодов можно детально просмотреть зарегистрированные сведения о предсердной тахикардии/фибрилляции предсердий. Если они дополнены сведениями о возможности построения электрограммы, то можно провести анализ самого эпизода с ускоренной частотой электрических процессов, происходивших на уровне предсердий. Печать эпизодов выполняется из дополнительного окна программы.

Сами эпизоды обычно дополнены предварительным анализом, выполненным автоматически: впервые возникший, с максимальной частотой предсердных событий, наиболее продолжительный по времени, эпизод продолжается в предсердиях пациента на момент коммуникации с устройством-программатором. Здесь же можно увидеть частоту электрических событий, регистрируемых по предсердному и желудочковому электродам.

Дополнительную информацию о частоте электрических событий в сердце можно получить путем сравнения данных гистограммы частот сердечной активности, при этом доли стимулированных и воспринятых частот дополнительно выделены разными цветами, что удобно для восприятия. Следует помнить, что различные триггеры событий протоколируют ассоциированные события в соответствующих окнах программы устройства-программатора. Ускоренные предсердные события (предсердная тахикардия/фибрилляция предсердий) отображаются в соответствующем окне (AT/AF); автоматическое переключение режимов стиму-

ляции (AMS) — в окне Auto Mode Switch, а предсердные события с учащенной частотой — в обоих окнах в зависимости от запрограммированных значений.

Автоматическое переключение режима стимуляции происходит, если параметр отфильтрованного интервала предсердной частоты превышает запрограммированное ранее значение предсердной частоты. При этом, если предсердные события регистрируются с более высокой частотой, то они заносятся в диагностическую сводку предсердной тахикардии и фибрилляции предсердий и отчет по использованию алгоритма подавления фибрилляции предсердий. Печать полученной диагностической информации выполняется путем нажатия кнопки «Сводный отчет». Эти материалы позволяют проводить мониторинг предсердных тахисистолических нарушений ритма и оценивать эффективность используемой у пациента антиаритмической терапии.

**Инструментальная диагностика бессимптомной фибрилляции предсердий.** Диагностика этого варианта нарушения ритма сердца заключается в использовании технических устройств регистрации ЭКГ, которые позволяют разобраться в сущности аритмии и состоянии пациента, возможно, уже имеющего эмболические осложнения. На основании уже сформированного мнения врачей-аритмологов диагностически значимыми для верификации диагноза являются эпизоды фибрилляции предсердий более 30 с [4].

Выбор адекватной технологии для поиска этих событий определяется их частотой. Так, проведение 24—48-часового мониторинга ЭКГ

Таблица 2

**Шкала оценки риска инсульта CHA2DS2-VASc у пациентов с фибрилляцией предсердий [7]**

Фактор риска	Значение
Застойная сердечная недостаточность	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Предшествовавшие инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия	2
Сосудистое заболевание (заболевание периферических артерий, инфаркт миокарда, бляшка в аорте)	1
Возраст между 65 и 74 годами	1
Категория пола (женский пол)	1
<b>Максимальное значение</b>	<b>9</b>

Примечания. 1. Низкий риск — 0 баллов для мужчин, 1 балл для женщин; умеренный риск — 1 балл для женщин; высокий риск — 2 балла и более. 2. Не рекомендуется антитромботическая терапия при 0 баллов; при 1 балле рекомендуется антитромботическая терапия антикоагулянтами или антитромботическая терапия с преимуществом оральные антикоагулянтов; при 2 баллах и более рекомендуются оральные антикоагулянты.

по Холтеру целесообразно, когда ожидается, что частые события происходят в течение периода записи. Длительное, многосуточное, амбулаторное ЭКГ-мониторирование используется при частоте событий реже ежедневной или происходит с неопределенной частотой. Для выявления и количественной оценки фибрилляции предсердий и связанного с ней ритма желудочковых сокращений, триггерных аритмий и пауз ритма после кардиоверсии, в том числе и для взвешенной оценки эффективности подавления нарушения ритма сердца лекарственными средствами или при интервенционном вмешательстве, применяется амбулаторное длительное ЭКГ-мониторирование [21]. Пациентам, перенесшим инсульт, долговременный неинвазивный мониторинг ЭКГ или имплантируемый петлевой регистратор могут назначаться для документирования бессимптомной фибрилляции предсердий [4].

Выбор устройства для длительной регистрации ЭКГ определяется на основании времени его возможного использования у пациента с учетом его технических характеристик. Среди используемых внешних регистраторов отметим следующие показатели: внутрибольничное ЭКГ-мониторирование (12—24 ч); стандартный метод холтеровского ЭКГ-мониторирования (24—48 ч); регистраторы событий с непостоянной и постоянной записью (до 1—2 мес); накладные ЭКГ-мониторы (до 14 сут); наружные петлевые регистраторы, активируемые пациентом и автоматически иницируемые (1—1,5 мес); дистанционная (домашняя) телеметрия и мобильные системы амбулаторного сердечного мониторинга (от 30 сут). При выборе вида имплантируемого петлевого регистратора следует опираться на имеющиеся в устройстве диагностические алгоритмы, чтобы он мог выполнить диагностику в соответствии с устанавливаемыми врачом задачами [22].

Рассмотрим опыт применения некоторых видов диагностических устройств для верификации бессимптомной фибрилляции предсердий. На основании проспективного, когортного, многоцентрового исследования с использованием трехканального мониторинга по Холтеру (72 ч регистрации) впервые диагностированная фибрилляция предсердий обнаружена у 4,3%, а в течение первых суток — у 2,6% пациентов с уже установленным ранее ишемическим инсультом [23].

Очевидно, что для регистрации редких бессимптомных событий следует использовать гаджеты с более длительными сроками регистрации. При проведении исследования CRYSTAL AF выполнена оценка диагностики бессимптомной фибрилляции предсердий, которая ассоциирована с криптогенным инсультом. Установлено, что через 6 мес выполнения сравнения имплантируемый петлевой регистратор уже опережал долговременную регистрацию ЭКГ по Холтеру (8,9% против 1,4% в контроле), а через 12 мес эта разница оказалась более значительной (12,4% против 2,0% в контроле) [24].

Использование технологии петлевого регистратора при фибрилляции предсердий основано на двух причинах: 1) выявление эффективности контроля ритма в терапевтической практике; 2) оценка свободы пациента от фибрилляции предсердий как параметра клинической оценки. Вследствие непредсказуемой природы рецидивирования фибрилляция предсердий часто не может быть детектирована временными средствами наблюдения ЭКГ. Улучшение работы диагностических алгоритмов в имплантируемых мониторах по верификации зубца Р привело к снижению ложной детекции на 46%, а также снижению ложной продолжительности регистрации ЭКГ на 55% [25].

#### **Лечение бессимптомной фибрилляции предсердий**

Изменение образа жизни предписывается пациентам с бессимптомной, как и с установленной, фибрилляцией предсердий.

**Использование антикоагулянтов.** Следует оценить риск инсульта при сочетании коротких эпизодов фибрилляции предсердий с предсердными экстрасистолами (более 500 за 24 ч или несколько «пробежек» из более чем 20 экстрасистол). После этого индивидуально решить вопрос о сроках начала антикоагулянтной терапии для пациентов высокого риска (CHA2DS2-VASc 2 балла и более) [12].

У пациента с неустановленной фибрилляцией, у которого выявлен эпизод частого предсердного ритма (AHRE более 5—6 мин и частотой эпизода более 190 уд/мин) при помощи имплантированного устройства, требуется оценка по шкале CHA2DS2-VASc и верификация фибрилляции предсердий по ЭКГ из устройства, используемого для диагностики (амбулаторная регистрация ЭКГ-устройством, управляемым

пациентом, либо электрограммы с имплантированных устройств). В случае подтверждения фибрилляции предсердий следует рассмотреть индивидуальные характеристики и предпочтения пациентов.

Пациентов с АНРЕ следует рассматривать как имеющих повышенный риск инсульта по сравнению с пациентами без АНРЕ. Использование антикоагулянтов у пациентов с АНРЕ и дополнительными факторами риска инсульта, но не фибрилляции предсердий, окончательно не установлено. У пациентов с АНРЕ следует проводить детальное обследование для выявления отсутствия фибрилляции предсердий с помощью методов архивации электрокардиограмм. Антикоагулянтная программа может быть рассмотрена к применению у пациента на индивидуальной основе, если у него обнаружены АНРЕ и значение по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, равное 2 или более [12]. Пациентам с бессимптомной фибрилляцией предсердий антикоагулянты следует назначать после расчета их риска инсульта, так же, как и пациентам с клиническими признаками фибрилляции предсердий. Для уточнения наличия фибрилляции предсердий следует выполнить скрининг аритмии у пациентов высокого риска (2 балла и более по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) [12].

Использование пероральных антикоагулянтных лекарственных средств при бессимптомной фибрилляции предсердий рекомендуется не только экспертами аритмологических обществ, но и консультантами-кардиологами: M. R. Gold (США) [26], J. S. Healey (Канада) [27], L. Gherasim (Румыния) [28]. Автор данной статьи поддерживает мнение о целесообразности своевременного назначения антикоагулянтной терапии при бессимптомной фибрилляции предсердий.

Для профилактики тромбоэмболии терапию оральными антикоагулянтами необходимо назначать пациентам мужского пола с фибрилляцией предсердий 2 балла и более по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, женского пола — 3 балла и более. При терапии антагонистами витамина К целевое МНО составляет 2,0—3,0, время нахождения внутри терапевтического диапазона должно быть продолжительным и строго контролироваться. При лечении неклапанной фибрилляции предсердий следует отдавать предпочтение дабигатрану, ривароксбану, апиксабану вместо варфарина. Терапия любым из

трех указанных выше препаратов противопоказана у пациентов с механическим клапаном сердца или при умеренной или тяжелой форме митрального стеноза [4].

Кардиоверсию при персистирующей фибрилляции предсердий у бессимптомных пациентов следует использовать для дифференциации между действительно асимптомными пациентами и уже адаптировавшимися к симптоматике фибрилляции предсердий. Препараты контроля ритма должны назначаться бессимптомным пациентам с быстрым атриовентрикулярным проведением с целью снижения риска кардиомиопатии, индуцированной тахикардией. Абляция может быть предложена пациентам с бессимптомной фибрилляцией предсердий на основе предпочтений пациента после детального оформления его информированного согласия [12].

При симптомном течении фибрилляции предсердий и гемодинамической нестабильности средством выбора будет электрическая кардиоверсия, при этом используется профилактика эмболического синдрома парентеральным введением антикоагулянта. Такая тактика приемлема при продолжительности пароксизма до 48 ч. У пациентов с обнаруженным при сонографическом обследовании сердца тромбом эффективная антикоагулянтная терапия назначается как минимум в течение 3 нед. Повторная сонография должна выполняться до кардиоверсии, чтобы подтвердить растворение тромба. После кардиоверсии терапия антикоагулянтами продолжается еще 4 нед. Целесообразность гастропротекции при использовании оральные антикоагулянты оценивается по шкале HAS-BLED (табл. 3) [7].

**Использование противоаритмических лекарственных средств.** Изолированное обнаружение АНРЕ не является основанием для назначения антиаритмических лекарственных средств. Фармакологическая кардиоверсия при отсутствии структурной патологии сердца осуществляется применением пропafenона (таблетированная форма или для парентерального применения), а при заболевании коронарных артерий, умеренной и тяжелой сердечной недостаточности, патологии левого желудочка или выраженном аортальном стенозе — амиодароном, с внутривенным способом введения препарата [4]. Ассоциированная с антиаритмической терапией проаритмия часто наблюдается

Таблица 3

## Шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED [7]

Фактор риска	Значение
Артериальная гипертензия (систолическое давление $\geq 160$ мм рт. ст.)	1
Нарушение функции печени и почек <sup>1</sup> (по 1 баллу за каждый пункт)	1 или 2
Инсульт	1
Предрасположенность <sup>1</sup> /тенденция к кровотечению	1
Лабильное МНО <sup>2</sup> (при приеме варфарина)	1
Возраст старше 65 лет	1
Прием препаратов или алкоголя <sup>3</sup> (по 1 баллу за каждый пункт)	1 или 2
<b>Максимальное значение</b>	<b>9</b>

Примечания. Значение 3 балла и более требует назначения гастропротективной терапии.

<sup>1</sup>Нарушение функции почек характеризуется гиперкреатининемией 200 мкмоль/л и более, проводимым хроническим гемодиализом или трансплантацией почки, нарушение функции печени — наличием хронического заболевания печени (например, цирроз). Отмечаются изменения в биохимических тестах: повышение билирубина в 2 раза и более от верхней границы в сочетании с ростом активности АСТ/АЛТ/ЩФ в 3 раза и более от верхней границы нормы. Кровотечение отмечено как перенесенное в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению (геморрагический диатез, анемия и др.).

<sup>2</sup>Лабильное МНО — нестабильное / высокое или время нахождения в целевом значении МНО менее 60%.

<sup>3</sup>Прием лекарственных препаратов (анти тромбоцитарных или нестероидных противовоспалительных средств) либо алкогольная зависимость.

в начале терапевтического использования. Для выявления случаев удлинения QT (при использовании соталола), «гигантских» U-волн или при удлинении QRS более 25% (что полностью исключает использование препаратов класса 1C: пропафенона, этацизина) важны серийные ЭКГ — их следует выполнять по достижении времени пика концентрации препаратов [29]. Принцип терапии «контроль частоты» необходимо применять при невозможности достигнуть «контроля ритма» из-за развития кардиомиопатии, индуцированной тахикардией. При использовании в клинической практике противоаритмических лекарственных средств следует опираться на одобренные Министерством здравоохранения Республики Беларусь стандарты оказания помощи.

**Терапия коморбидности при бессимптомной фибрилляции предсердий.** Контроль коморбидных состояний ассоциирован с прогностическим улучшением при фибрилляции предсердий. При этом следует учитывать целый спектр заболеваний и синдромов: ожирение, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет, клапанные пороки сердца. К целевым состояниям, которых следует добиваться у пациентов, относят снижение массы тела пациента, оптимальный контроль артериального давления; лечение хронической сердечной недостаточности, использование статинов, антиагрегантов, выполнение хирургической реваскуляризации, контроль гликемии при сахарном диабете, хирургическую

пластику или протезирование клапанных пороков сердца [4].

При артериальной гипертензии, протекающей с фибрилляцией предсердий, следует воспользоваться рекомендациями Европейского общества кардиологов (2018) [30]. Стартовая терапия представлена двойной комбинацией фармакологических средств: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина в сочетании с бета-блокатором, либо недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов или бета-блокатор в сочетании с блокатором кальциевых каналов. Следующий шаг в фармакотерапии (тройная комбинация): ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина в сочетании с бета-блокатором плюс дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов или диуретик. Другое возможное сочетание: бета-блокатор плюс дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов или диуретик; или бета-блокатор плюс дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов плюс диуретик. Рутинное применение комбинации бета-блокатор плюс недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) нецелесообразно использовать вследствие снижения частоты сокращений сердца. Целевое систолическое артериальное давление у пациентов в возрасте 18—65 лет составляет 130 мм рт. ст., но не менее 120 мм рт. ст.; в возрастных подгруппах: 65—79 лет, а также 80 лет и старше — 130—139 мм рт. ст.; целевое офисное диастолическое артериальное давление для всех перечисленных пациентов — 70—79 мм рт. ст.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-блокаторы целесообразно применять для профилактики пароксизмов при недавно начавшейся фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина показаны к применению у пациентов с недавно начавшейся фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка. Предварительное лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, блокатором рецепторов ангиотензина может применяться у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий, получающих электроимпульсную и антиаритмическую терапию. Не показаны для вторичной профилактики ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина у пациентов без структурной патологии сердца [4].

#### Перспективы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий

Фиброз ткани предсердия является ключевым маркером, который определяет повторение пароксизмов фибрилляции предсердий, резистентность к терапии и появление осложнений. Это открывает возможности к поиску технологий управления развитием процессов фиброза [31]. Технологии репрограммирования кардиальных фибробластов до развития клеток, подобных кардиомиоцитам, впервые опробированы *in vivo* в 2012 г. [32]. В настоящее время ряд ученых активно работают над тем, чтобы дать теоретическое обоснование работам такого направления [33] путем изучения влияния функции фибробластов предсердий на развитие суправентрикулярных аритмий. Другие научные группы уже начали популяризацию самого метода лечения в среде медицинской общественности [34, 35]. По-видимому, уже в недалеком будущем оказание медицинской помощи пациентам с фибрилляцией предсердий будет основано на современной технологии детектирования нарушения ритма, автоматическом принятии решения о способе ее осуществления с автоматическим формулированием алгоритма и дальнейшим применением гибридных технологий традиционной и регенеративной медицины с восстановлением самой ткани миокарда.

#### Контактная информация:

Казakov Сергей Алексеевич — доцент кафедры кардиологии и ревматологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.

Сл. тел +375 17 331-92-82.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dilaveris P. E., Kennedy H. L. *Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. Clin. Cardiol.* 2017; 40: 413—8.
2. Rienstra M., Lubitz S.A., Mahida S. et al. *Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. Circulation.* 2012; 125 (23): 2933—43.
3. Bunch T. J., Galenko O., Graves K. G. et al. *Atrial fibrillation and dementia: exploring the association, defining risks and improving outcomes. Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* 2019; 8(1): 8—12.
4. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37(38): 2893—962.
5. Lowres N., Neubeck L., Redfern J., Freedman S. B. *Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. Thromb. Haemost.* 2013; 110: 213—22.
6. Potpara T.S., Polovina M.M., Marinkovic J.M., Lip G.Y.H. *A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. Int. J. Cardiol.* 2013; 168: 4744—9.
7. Lane D. A., Lip G. Y. H. *Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. Circulation.* 2012; 126(7): 860—5.
8. Polenz G.F., Leiria T.L., Essebag V. et al. *CHA2DS2-VASc score as a predictor of cardiovascular events in ambulatory patients without atrial fibrillation. PACE.* 2015; 38: 1412—7.
9. Kennedy H. L. *Silent atrial fibrillation: definition, clarification and unanswered issues. Ann. Noninvas. Electrocardiol.* 2015; 20(6): 518—25.
10. Maruyama T., Fukata M., Akashi K. *Association of atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: natural and therapeutic linkage of the two common diseases. J. Arrhythm.* 2019; 35: 43—51.
11. Rakhmatullov R. F., Rakhmatullov A. F., Rakhmatullov F. K. et al. *Thyroid status in the combination of atrial fibrillation with subclinical thyrotoxicosis. BJMS.* 2019; 18(2): 402—10.
12. Arnar D. O., Mairesse G. H., Boriani G. et al. *Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA) and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS). EP Europace.* 2019; euz046. Available at: <https://doi.org/10.1093/europace/euz046>.
13. Petryszyn P., Niewinski P., Staniak A. et al. *Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis. PLoS ONE.* 2019; 14 (3): e0213198. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213198>.



14. Martinez C., Katholing A., Freedman S. B. Adverse prognosis of incidentally detected ambulatory atrial fibrillation. A cohort study. *Thromb. Haemost.* 2014; 112(2): 276—86.
15. Svennberg E., Engdahl J., Al-Khalil F. et al. Mass screening for untreated atrial fibrillation The STROKESTOP Study. *Circulation.* 2015; 131: 2176—84.
16. Kane S.A., Blake J.R., McArdle F.J. et al. Opportunistic detection of atrial fibrillation using blood pressure monitors: a systematic review. *Open Heart.* 2016; 3: e000362. Available at: <https://doi:10.1136/openhrt-2015-000362>.
17. Yan B. P., Lai W. H. S., Chan C. K. Y. et al. Contact-free screening of atrial fibrillation by a smartphone using facial pulsatile photoplethysmographic signals. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7: e008585. Available at: <https://doi:10.1161/JAHA.118.008585>.
18. Glotzer T. V., Hellkamp A. S., Zimmerman J. et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the Mode Selection Trial (MOST). *Circulation.* 2003. 107(12): 1614—9.
19. Witt C. T., Kronborg M. B., Nohr E. A. et al. Early detection of atrial high rate episodes predicts atrial fibrillation and thromboembolic events in patients with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2015. 12(12): 2368—75.
20. Chen-Scarabelli C., Scarabelli T. M., Ellenbogen K. A., Halperin J. L. Device-detected atrial fibrillation: what to do with asymptomatic patients? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65(3): 281—94.
21. Steinberg J. S., Varma N., Cygankiewicz I. et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *HeartRhythm.* 2017; 14(7): e55—96. Available at: <https://doi:10.1016/j.hrthm.2017.03.038>.
22. Первова Е. В. Современные методы амбулаторного мониторингования электрокардиограммы. *Клини- цист.* 2016/2017; 10/11(4/1): 16—28. [Pervova E. V. Modern methods of ambulatory monitoring of the electrocardiogram. *Klinitsist.* 2016/2017; 10/11(4/1): 16—28. (in Russian)]
23. Grond M., Jauss M., Hamann G. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke a prospective multicenter cohort study. *Stroke.* 2013; 44: 3357—64.
24. Sanna T., Diener H.C., Passman R. S. et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(26): 2478—86.
25. Purefellner H., Pokushalov E., Sarkar S. et al. P-wave evidence as a method for improving algorithm to detect atrial fibrillation in insertable cardiac monitors. *Heart Rhythm.* 2014; 11: 1575—83.
26. Gold M. R. Treatment of subclinical atrial fibrillation does one plus one always equal two? *Circulation.* 2018; 137: 217—8.
27. Healey J. S. How much atrial fibrillation is enough to warrant oral anticoagulation: management of subclinical atrial fibrillation? *CJGIM.* 2018; 3(1): 16—20.
28. Gherasim L. Subclinical atrial fibrillation, embolic risk and anticoagulant treatment. *MAEDICA. J. Clin. Med.* 2018; 13(4): 261—5.
29. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014; 130(23): 2071—104.
30. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2018; 36(10): 1953—2041.
31. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol. EP.* 2017; 3: 425—35.
32. Jayawardena T. M., Egemnazarov B., Finch E. A. et al. MicroRNA-mediated in vitro and in vivo direct reprogramming of cardiac fibroblasts to cardiomyocytes. *Circ. Res.* 2012; 110: 1465—73.
33. Thomsen M. B., Calloe K. Human atrial fibroblasts and their contribution to supraventricular arrhythmia. *Physiol. Rep.* 2016; 4(3): 3—5.
34. Chen Y., Yang Z., Zhao Z.-A., Shen Z. Direct reprogramming of fibroblasts into cardiomyocytes. *Stem Cell Res. Ther.* 2017; 8(1): 118.
35. Engel J. L., Ardehali R. Direct cardiac reprogramming: progress and promise. *Stem. Cells Int.* 2018; 2018: 1435746. Available at: <https://doi:10.1155/2018/1435746>.
36. Gorenek B., Bax J., Boriani G. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management — an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace.* 2017; 19: 1556—78.

Поступила 13.12.2019.

Принята к печати 27.01.2020.



<sup>1</sup>С. Л. ПОЛЯКОВ, <sup>1</sup>С. В. ШИМАНЕЦ, <sup>1</sup>А. В. КАРМАН, <sup>1</sup>А. А. МИНИЧ, <sup>1</sup>Е. А. ЛЕУСИК,  
<sup>2</sup>А. И. МУРАДХАНОВ, <sup>2</sup>Н. В. РУДИШКИН, <sup>1</sup>Д. Д. ШАРКО, <sup>1</sup>С. А. КРАСНЫЙ

## АКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Представлен обзор литературы по теме активного наблюдения (АН) при раке предстательной железы (РПЖ), приведены собственные данные с промежуточным анализом группы пациентов, проходивших комплекс диагностических мероприятий в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова. За последнее 10-летие во многих странах стали активно применять такой вид лечения, как АН, по результатам большинства исследований стало очевидным, что данная тактика является безопасным и выгодным подходом для большинства мужчин с РПЖ низкого риска. Тем не менее использование критериев при определении показаний к АН значительно варьирует. Уточнение сведений об использовании тактики АН, первичная стратификация РПЖ и триггеры для перехода к радикальному лечению являются актуальными вопросами на фоне расширяющегося скрининга РПЖ в Беларуси.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, активное наблюдение, группы риска.

The article reviews the publications about active surveillance (AS) for prostate cancer (PCa) and presents own data comprising an intermediate analysis in patients who underwent complex diagnostic procedures at the N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. Within the recent 10 years, application of AS has been growing in many countries and most of the studies proved this method to be a beneficial approach in most of the subjects at low-risk for PCa. Nevertheless, the criteria for AS are wide. Clarification of information in relation to AS, the PCa initial stratification and triggers for conversion to the radical treatment present actual challenges in setting the background of screening for PCa in Belarus.

**Key words:** prostate cancer, active surveillance, risk groups.

HEALTHCARE. 2020; 9: 58—67.

ACTIVE SURVEILLANCE FOR PROSTATE CANCER

S. L. Polyakov, S. V. Shimanets, A. V. Karman, A. A. Minich, E. A. Leusik, A. I. Muradkhanov, N. V. Rudishkin, D. D. Sharko, S. A. Krasny

### Эпидемиология рака предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) — широко распространенное во всем мире злокачественное новообразование у мужчин (рис. 1) [1].

По данным Белорусского канцер-регистра, в 2018 г. РПЖ занял первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин (21%), что совпадает со структурой, характерной для стран Европы [1—4]. С 1990 по 2018 г. показатель заболеваемости РПЖ вырос с 11,4 до 110,4 на 100 000 мужского населения [2, 5], темпы прироста были самыми высокими и состави-

ли +968,4% [2, 5] (рис. 2). Всего в Беларуси за 2018 г. было зарегистрировано 4877 новых

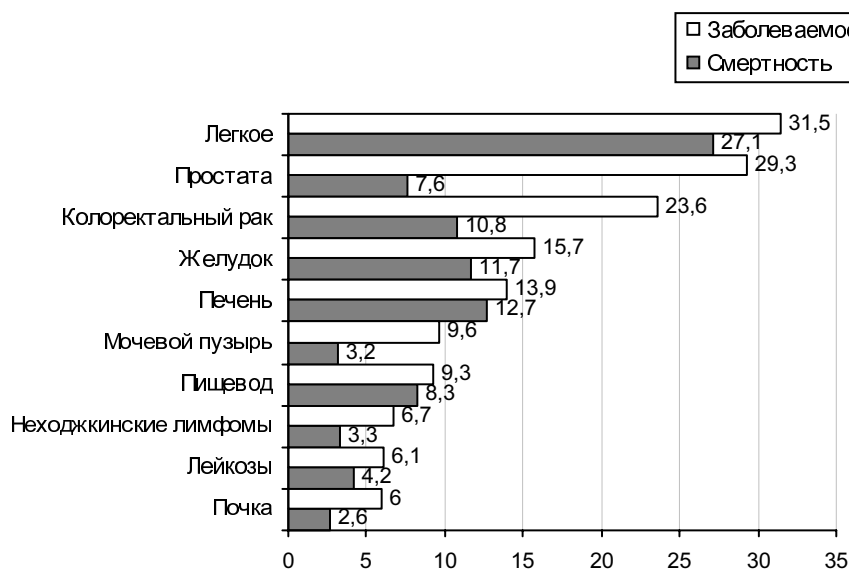


Рис. 1. Структура заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у мужчин в мире (GLOBOCAN 2018) [1]

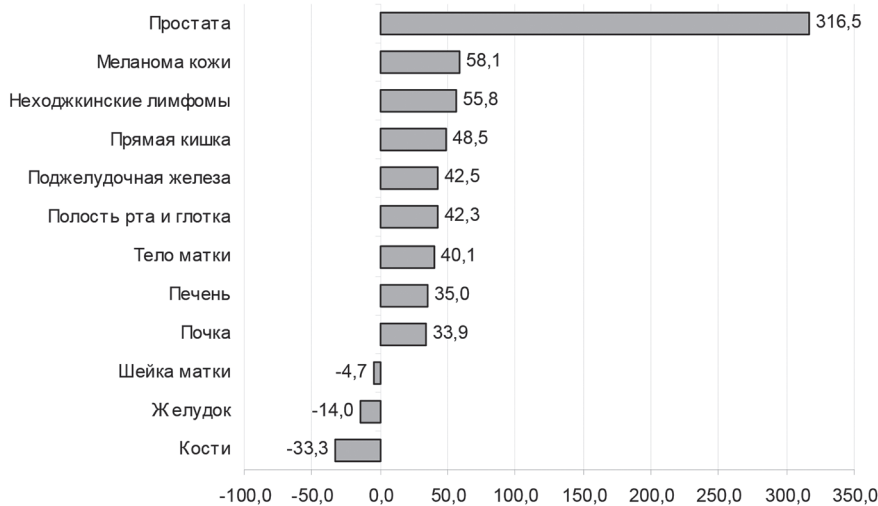


Рис. 2. Прирост заболеваемости (%) трудоспособного населения Беларуси злокачественными новообразованиями в 2009—2018 гг.

случаев РПЖ и 963 человека умерли от этого заболевания [5].

В последние годы в результате активной работы по ранней диагностике РПЖ увеличилось выявление I и II стадий заболевания — с 45,2% в 2013 г. до 53,6% в 2018 г., а в случаях выявления РПЖ при профосмотрах доля I—II стадии составляла 90,4% [2]. При этом 5-летняя скорректированная выживаемость при I—II стадии РПЖ в 2018 г. составила 94,4% [2, 5].

### Стратификация РПЖ

Наиболее часто международные руководства рекомендуют стратифицировать РПЖ на основе уровня простатоспецифического антигена (ПСА), категории сТ и степени дифференцировки опухоли. Исторически дифференцировка РПЖ по степени злокачественности осуще-

ствляется с использованием суммы баллов по шкале Глисона [6].

В 2014 г. Международным обществом урологических патологов (ISUP) предложено разделение аденокарциномы предстательной железы на 5 групп (Grade Group) на основе суммы баллов Глисона [7]. Эта классификация в настоящее время является стандартом и с 2018—2019 гг. включена в рекомендации Европейского общества урологов (EAU), Американской урологической ассоциации (AUA) и На-

циональной всеобщей онкологической сети (NCCN) [8—11] (табл. 1).

Существует несколько классификаций групп риска РПЖ, наиболее распространенные из которых представлены в табл. 2.

Кроме стратификации на группы риска, с целью определения тактики лечения принято разделять РПЖ на клинически значимый и клинически незначимый. В основе определения клинически незначимого РПЖ лежит понятие о том, что данное заболевание характеризуется отсутствием или очень низким потенциалом прогрессирования и низкой вероятностью смерти [12, 13]. Клинически значимый РПЖ соответствует следующим критериям: сумма баллов Глисона  $\geq 7$  (ISUP GG  $\geq 2$ ) и/или объем опухолевой ткани  $\geq 0,5$  см<sup>3</sup>, и/или наличие экстрапростатического распространения опухоли за пределы органа [8, 10, 13—15].

Таблица 1

### Дифференцировка РПЖ по степени злокачественности

Группы дифференцировки, ISUP Grade Group	Шкала Глисона (сумма баллов), Grade	ВОЗ, МКБ-10 (степень дифференцировки РПЖ), степень злокачественности
ISUP Grade Group 1 (GG 1)	$\leq 6$ (3+3), low-grade	G1 — высокодифференцированный (высокая), I степень злокачественности, код 1
ISUP Grade Group 2 (GG 2)	7 (3+4), intermediate-grade	G2 — умеренно дифференцированный (промежуточная, средняя), II степень злокачественности, код 2
ISUP Grade Group 3 (GG 3)	7 (4+3), intermediate-grade	G2 — умеренно дифференцированный (промежуточная, средняя), II степень злокачественности, код 2
ISUP Grade Group 4 (GG 4)	8 (4+4; 3+5; 5+3), high-grade	G3 — низкодифференцированный (низкая), III степень злокачественности, код 3
ISUP Grade Group 5 (GG 5)	9 или 10 (4+5; 5+4; 5+5) high-grade	G4 — недифференцированный, IV степень злокачественности, код 4

## Стратификация РПЖ по группам риска

Классификация	Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
EAU [8]	GG 1 и cT1c-cT2a, ПСА $\leq$ 10 нг/мл	GG 2/3, или cT2b, или ПСА 10—20 нг/мл	GG 4/5, или cT2c, или ПСА $>$ 20 нг/мл
NCCN [10]	<i>Очень низкий:</i> T1c и GG 1, ПСА $<$ 10 нг/мл и $<$ 3 РПЖ-позитивных столбиков, $\leq$ 50% опухолевой ткани в позитивном столбике и плотность ПСА $<$ 0,15 нг/мл/см <sup>3</sup> . <i>Низкий:</i> cT1-T2a и GG 1, ПСА $<$ 10 нг/мл	Отсутствуют признаки РПЖ высокого риска и присутствуют $\geq$ 1 из следующих факторов промежуточного риска (ФПР): cT2b—cT2c, GG 2 или 3, ПСА 10—20 нг/мл. <i>Благоприятный:</i> 1 ФПР, GG 1 или 2, $<$ 50% позитивных столбиков. <i>Неблагоприятный:</i> 2/3 ФПР, и/или GG 3, и/или $\geq$ 50% позитивных столбиков	<i>Высокий:</i> T3a или GG 4, или 5 или ПСА $>$ 20 нг/мл. <i>Очень высокий:</i> T3b—T4 или первичный паттерн 5 по Глисона, или $>$ 4 позитивных столбиков с GG 4 или 5
AUA [11]	<i>Очень низкий:</i> ПСА $<$ 10 нг/мл, GG 1, cT1—T2a, $<$ 34% РПЖ-позитивных столбиков, $\leq$ 50% опухолевой ткани в любом РПЖ-позитивном столбике, плотность ПСА $<$ 0,15 нг/мл/см <sup>3</sup> . <i>Низкий:</i> ПСА $<$ 10 нг/мл, GG 1 и cT1—T2a	ПСА 10— $<$ 20 нг/мл или GG 2—3, или cT2b-c <i>Благоприятный:</i> GG 1 (с ПСА 10—20 нг/мл) или GG 2 (с ПСА $<$ 10 нг/мл). <i>Неблагоприятный:</i> GG 2 (с ПСА 10— $<$ 20 нг/мл) или cT2b-c, или GG 3 (с ПСА $<$ 20 нг/мл)	ПСА $>$ 20 нг/мл или GG 4—5, или cT3 $>$ T3

В связи с тем, что по данным биопсии невозможно точно определить наличие экстрапростатического распространения и истинный объем опухолевой ткани, то зачастую клинически значимым считают РПЖ только с суммой баллов Глисона  $\geq$ 3+4 (GG  $\geq$ 2) [8]. Для оценки предполагаемого объема опухолевой ткани в предстательной железе необходимо учитывать количество и процент РПЖ-позитивных столбиков, длину и процент опухолевой ткани в каждом из столбиков биопсийного материала, так как эти данные коррелируют с объемом опухолевой ткани, определяемой при морфологическом исследовании после радикальной простатэктомии.

#### Активное наблюдение как лечебная стратегия при локализованном РПЖ

Лечение РПЖ неизбежно связано с риском послеоперационных осложнений, к главным из которых относятся нарушение эректильной функции и мочеиспускания, что значительно ухудшает качество жизни. Данные факторы определили необходимость пересмотра подходов к лечению пациентов с клинически незначимым раком и появлению такого вида лечения локализованного РПЖ, как активное наблюдение (АН) [16, 17].

АН — это стратегия, предусматривающая регулярный мониторинг за возможным прогрессированием у пациентов с низким и промежуточным риском заболевания с целью отложить или избежать лечения для сохранения высоко-

го качества жизни [18]. Тактика АН показана пациентам с низким риском РПЖ по данным первичной биопсии, а также в некоторых случаях может быть применима при РПЖ промежуточного риска [18].

Основными методами контроля в тактике АН являются: уровень изоформ ПСА, контрольные ребиопсии с или без мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) таза [14, 19]. Переход к радикальному лечению предполагается в отсроченном периоде с учетом диагностированного прогрессирования заболевания [20]. При АН радикальное лечение обычно рекомендуется в случае увеличения количества позитивных столбиков, длины опухолевой ткани и/или степени дифференцировки опухоли по данным рекласифицирующей контрольной ребиопсии предстательной железы [21].

В последнее время применение тактики АН существенно выросло как в США, так и в других странах. По промежуточным данным становится очевидным, что АН является безопасным и выгодным подходом для большинства мужчин с РПЖ низкого и очень низкого риска и тем не менее его использование значительно варьирует в зависимости от строгости критериев отбора [6]. Кроме этого, одним из факторов, ограничивающих широкое применение тактики АН, является вероятность наличия недиагностированных агрессивных форм РПЖ [21].

### Тактика АН при РПЖ

Большинство текущих рекомендаций содержат опцию АН в качестве одного из стандартных вариантов лечебной стратегии при РПЖ. Американское общество клинических онкологов (ASCO) одобрило рекомендации Cancer Care Ontario (CCO), в которых АН является предпочтительным вариантом ведения пациентов при РПЖ низкого риска и может предлагаться мужчинам с небольшим объемом опухоли и промежуточным риском [6, 22].

По данным Британской ассоциации урологов, установлено, что около 40% пациентов с РПЖ низкого риска выбирают тактику АН. Ее безопасность была показана во множестве исследований, однако наблюдались случаи метастазирования и смерти, связанные с РПЖ. В свою очередь, показатель выживаемости пациентов без радикальной терапии в исследовании PRIAS к четырем годам составил 66,7%.

Одно из первых исследований с использованием тактики АН, в котором пациентов с диагностированным РПЖ начали анализировать с 1996 г., было проведено учеными из университета г. Торонто. Исследование включало 993 мужчины с РПЖ, среди которых у 740 отмечался низкий риск и у 253 — промежуточный. В среднем период наблюдения составил 6,4 года у 816 мужчин, продолживших АН. В целом у 2,8% мужчин развились метастазы и 1,5% умерли от РПЖ. У пациентов с низким риском выживаемость без метастазов составила 96 и 95% через 10 и 15 лет соответственно. У пациентов с промежуточным риском 10- и 15-летняя выживаемость без метастазирования составила 91 и 85% соответственно [13].

Разногласия относительно гиперлечения РПЖ и целесообразности его раннего выявления были обусловлены публикацией Гетеборгского исследования и множеством европейских рандомизированных исследований по скринингу РПЖ (ERSPC) [23, 24]. Рандомизированное исследование на популяционном уровне включало 20 000 мужчин, у которых определяли уровень ПСА каждые 2 года, биопсию простаты проводили при ПСА >3 нг/мл и >2,5 нг/мл с 2005 г. РПЖ был диагностирован у 12,7% мужчин в группе скрининга в отличие от 8,2% в контрольной группе. Смертность от РПЖ составила 0,5 и 0,9% в группах скрининга и контроля соответственно, что обеспечило снижение кумулятивного риска смертности от РПЖ на 40% (по

данным ERSPC — 20% и PLCO — 0%) [23]. Для 40% пациентов изначально была выбрана тактика АН и 28% продолжали его на момент анализа результатов. Для предотвращения 1 смерти от РПЖ у 12 мужчин должен быть диагностирован и излечен рак, в отличие от данных ERSPC, согласно которым 37 мужчин должны проходить лечение. Анализ 18-летнего наблюдения в Гетеборгском исследовании показал сокращение количества выявленных случаев рака для предотвращения 1 смерти до 10 [25].

В рамках исследования ProtecT в период с 1999 по 2009 г. 82 429 мужчин в возрасте 50—69 лет прошли обследование, среди них у 1643 был диагностирован локализованный РПЖ. Пациентов рандомизировали на 3 группы в зависимости от следующих видов лечения: АН (n=545), радикальная простатэктомия (n=553) и радикальная лучевая терапия (n=545). В группе АН контроль уровня ПСА проводился каждые 3 мес в течение первых 1—2 лет и далее каждые 6 мес. Медиана наблюдения составила 10 лет. Из 2664 пациентов с диагнозом РПЖ умерли 17 пациентов (8 из группы АН, 5 — радикальной простатэктомии и 4 — лучевой терапии) с отсутствием значимых различий в 10-летней скорректированной выживаемости. Прогрессирование рака регистрировали у каждого 5-го (20%) из группы АН, тогда как в 2 других группах этот показатель составил менее 10%. При этом 10-летняя выживаемость пациентов из всех 3 групп была очень высока и составила примерно 99% независимо от вида лечения. У 25% пациентов, имеющих промежуточный и высокий риск РПЖ, консервативная тактика явно связана с более высоким риском прогрессирования. Тем не менее отсутствие статистически значимых различий по уровню смертности от РПЖ в группах пациентов с различной лечебной тактикой показывает, что большинство мужчин с GG 2 имеют низкий риск смерти в течение 10 лет [26—28].

В исследовании S. Loeb и соавт. приблизительно 2/3 мужчин избежали побочных эффектов лечения в течение 5 лет АН [29]. В другом исследовании 55% пациентов оставались на АН без лечения 15 лет. Отложенное начало лечения не влияло на показатели радикального излечения. При метаанализе 26 когортных исследований, в которые вошли 7627 мужчин, находящихся на АН, выявлено только 8 случаев смерти от РПЖ и 5 случаев метастазирования [30].

АН в настоящее время имеет некоторые ограничения, которые обусловлены недостатком диагностической мощности при определении стратифицирующих факторов РПЖ, позволяющих с высокой достоверностью классифицировать низкий риск и предсказывать потенциал прогрессирования. Сохраняющаяся вероятность метастазирования РПЖ до начала радикального лечения может привести к упущенной возможности успешного лечения РПЖ на ранней стадии. Отдельные авторы упоминают, что при отсроченном лечении осложнения являются более выраженными и существенными, однако эти данные не подтверждены рандомизированными исследованиями. Психосоциальные аспекты в виде тревоги и депрессии по поводу присутствующего онкологического заболевания могут ухудшить качество жизни. Дополнительное влияние оказывает необходимость достаточно частого медицинского обследования и проведения контрольных ребиопсий простаты. На сегодняшний день нет достаточных достоверных данных о естественном течении РПЖ и его последствиях. В свою очередь, не определены конкретные стандарты и критерии отбора пациентов для АН и показания для перехода на этап радикального лечения [12, 26].

В 2008 г. N. Suardi и соавт. представили результаты исследования, целью которого являлось изучение влияния пяти различных перечней критериев включения в АН на величину ошибки при стратификации риска. В исследовании участвовало 4885 пациентов, было выделено 5 групп пациентов, соответствующих 1 из 5 наиболее часто применяемых перечней критериев включения в АН [31]. Наименее неблагоприятные патологические характеристики наблюдались у пациентов, которые были выбраны согласно наиболее строгим критериям. Наоборот, наименее строгие и более широкие критерии включения в АН показали большую величину недиагностированных агрессивных форм клинически значимого РПЖ. Неправильное определение прогноза было обусловлено, в первую очередь, недооценкой степени дифференцировки опухоли по сумме Глисона, экстрапростатическим распространением, инвазией опухоли в семенные пузырьки или наличием метастазов в лимфатических узлах, несмотря на соответствие критериям отбора для АН, и варьировало в диапазоне от 13,9 до 26,7% от наиболее до наименее строгих критериев [31].

Высокоселективные и строгие критерии включения L. Klotz (ПСА <10 нг/мл, старше 70 лет, ПСА <15 нг/мл, сумма Глисона  $\leq 6$ , старше 70 лет, сумма Глисона  $\leq 7$ ) позволяли отбросить относительно небольшой процент пациентов с локализованными формами РПЖ в АН. Данная группа критериев ассоциирована ошибочным прогнозом в 15,4% случаев [31].

Сочетание следующих показателей: уровень ПСА  $\leq 4$  нг/мл, категория  $\leq T1c$  и сумма баллов Глисона  $\leq 6$  представляло наиболее строгий перечень критериев включения в группу АН, который по результатам исследования использовался с целью разработки первичных рекомендаций для применения данной тактики, что позволило значительно (до 7,2%) снизить частоту неправильного определения группы риска [31].

По данным исследования L. Klotz и соавт., АН должно использоваться чаще в связи с благоприятным исходом в течение ближайших 5—10 лет после установления диагноза. Проанализированы результаты АН пациентов в течение более 10 и 15 лет. Только 15 пациентов из 993 умерли от РПЖ и у 13 пациентов развились метастазы. Вероятность смерти от других причин была в 9,2 раза выше, чем вероятность смерти от РПЖ. Смертность увеличивалась при более длительном наблюдении, только 1,5% умерли от РПЖ [32].

В исследовании V. Mahal и соавт. были проанализированы результаты лечения 164 760 мужчин с диагнозом РПЖ. Из них у 20 879 (12,7%) пациентов была использована тактика АН, у 68 350 (41,5%) мужчин применялась лучевая терапия, а у остальных 75 531 (45,8%) проводилась радикальная простатэктомия. Мужчины ( $n=25\ 140$ ) с установленным диагнозом в 2015 г. по сравнению с теми ( $n=31\ 355$ ), кому диагноз был установлен в 2010 г., имели значительно меньшую заболеваемость раком низкого риска (24,5 против 34,2%), более высокую медиану возраста (65 против 64 лет) и более высокий уровень ПСА (6,7 против 6,0 нг/мл). У мужчин с заболеванием низкого риска ( $n=50\ 302$ ) с 2010 по 2015 г. использование АН увеличилось с 14,5 до 42,1% ( $p<0,001$ ), в то время как радикальная простатэктомия снизилась с 47,4 до 31,3% ( $p<0,001$ ), лучевая терапия — с 38 до 26,6% ( $p<0,001$ ). У мужчин с промежуточным риском заболевания ( $n=81\ 836$ ) использование АН увеличилось с 5,8 до 9,6% с 2010 по 2015 г. ( $p<0,001$ ), в то

время как использование радикальной простатэктомии уменьшилось с 51,8 до 50,6% ( $p=0,004$ ), а лучевой терапии — с 42,4 до 39,8% ( $p<0,001$ ). У мужчин с высоким риском ( $n=32\ 622$ ) использование АН оставалось стабильным (1,9—2,2%) с 2010 по 2015 г. ( $p=0,08$ ), в то время как использование радикальной простатэктомии увеличилось с 38 до 42,8% ( $p<0,001$ ), а использование лучевой терапии уменьшилось с 60,1 до 55% ( $p<0,001$ ) [33].

По данным S. Richard и соавт., примерно половина мужчин, находящихся на АН, через 5 лет в конечном итоге получали радикальное лечение при РПЖ. Риск метастазирования за 10 лет составил 4%, в то время как риск смерти за тот же промежуток — 0,5%. Ребиопсия простаты в настоящее время является основным методом контроля прогрессирования РПЖ при АН. Биопсия имеет ряд следующих побочных эффектов: гематоспермия, гематурия, ректальное кровотечение, простатит, лихорадка более 38 °С, эпидидимит, задержка мочи. Также существует небольшой риск (менее 1%) острого инфекционного осложнения после каждой биопсии простаты [34].

В период АН главными предикторами рекласификации РПЖ, по данным комплексного обследования пациента при повторных визитах, являются число положительных столбиков биопсии и уровень ПСА по отношению к данным предыдущего обследования. Тем не менее кинетика ПСА имеет ограниченную прогностическую ценность. Эти данные являются факторами для продолжения проведения тактики АН либо для перехода на радикальное лечение [20, 35].

Анализ данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), включающий более 15 000 мужчин, показал, что применение тактики АН у мужчин с РПЖ низкого риска выросло с 14,5 в 2010 г. до 42,1% в 2015 г. [33]. Рекомендации для АН должны основываться на тщательном и взвешенном анализе следующих факторов: ожидаемая продолжительность жизни, общее состояние здоровья, наличие сопутствующей патологии, характеристика основного заболевания, потенциальные побочные эффекты лечения и предпочтения пациента. Смертность при отсутствии лечения высокодифференцированного РПЖ (GG 1—2), выявленного при скрининге, составила 7% при 15-летнем наблюдении [8, 36].

При анализе Европейского рандомизированно-го исследования по скринингу РПЖ (European

Randomized Study of Prostate Cancer Screening) и исследования скандинавской группы (Scandinavian Prostate Cancer Group 4 study) установлено, что у мужчин с небольшим объемом опухолевой ткани и низкой степенью злокачественности риск прогрессирования составляет менее 6% в течение 10 лет [23, 25, 29, 36]. У мужчин, которые находятся в АН, смертность от РПЖ остается на уровне 1% при медиане наблюдения 6,8 года. Одна треть пациентов выбыла из протокола АН ввиду прогрессирования опухоли по данным результатов биопсии или выраженного роста ПСА, около 10% мужчин прервали АН в виде самостоятельного выбора, преимущественно из-за наличия тревоги в отношении риска распространения опухолевого процесса [36].

Одним из важных преимуществ тактики АН является сохранение высокого качества жизни (эректильная функция и отсутствие расстройств мочеиспускания). J. Menichetti и соавт. рекомендуют врачам уведомлять пациентов о приверженности принципам, улучшающим здоровье при нахождении на АН, что в свою очередь благоприятствует течению РПЖ и способствует уменьшению потенциала его агрессивности. Была исследована группа пациентов, которым рекомендовалось соблюдение ряда необходимых мер по укреплению здоровья. Определены факторы, которые способствуют улучшению качества жизни во время АН. Данные критерии включают: физическую активность, сбалансированное питание, сексуальную активность, позитивное настроение и социальную активность [37].

### Роль мпМРТ и биомаркеров при АН

МпМРТ играет значительную роль при первичной диагностике РПЖ. У пациентов с РПЖ низкого риска мпМРТ можно использовать при планировании хирургического и лучевого лечения, а также для оценки возможности применения АН [38, 39]. Национальные рекомендации по АН США, Европы, Канады и Великобритании различаются по частоте наблюдения и кратности определения уровня ПСА, использованию мпМРТ и необходимости выполнения ре-биопсии [8, 10, 11, 18, 22].

Е. Васо и соавт. показали, что подозрительные очаги, определяемые при мпМРТ, в 95% случаев оказались РПЖ по результатам 135 гистологических исследований материала радикальной простатэктомии. Однако несмотря на высокую частоту выявления доминантных очагов,

существует риск, что при мпМРТ можно пропустить клинически значимые участки РПЖ [40].

Британское исследование по АН, включающее стандартную биопсию, ежегодное мпМРТ таза, ПСА 1 раз в 3 мес и контрольную ребиопсию через 1 и 3 года, показало, что изменения на мпМРТ были более характерными для прогрессирования опухоли, однако по данным ребиопсий выявлялось значимое число изменений, не обнаруженных при мпМРТ или не заподозренных на основе определения уровня ПСА [18].

По данным ряда исследований, определение биомаркеров РПЖ в моче является перспективным для клинической практики [21]. Так, выявление экспрессии *PCA3* имеет доказанную диагностическую эффективность и было одобрено FDA для установления показаний к выполнению повторной биопсии простаты у мужчин с сохраняющимся подозрением на РПЖ при наличии негативных результатов первичной биопсии [21, 41, 42]. *PCA3* — простатоспецифическая некодирующая мРНК, которая во многих исследованиях показала способность улучшать точность прогнозирования РПЖ перед первичной и повторной биопсиями, ее уровень коррелировал с наличием более агрессивной опухоли, обнаруженной при радикальной простатэктомии [1, 3, 4]. Параллельно проводились исследования, изучающие диагностические возможности маркера *ERG*, который показал свою эффективность при наличии агрессивного РПЖ. В дальнейшем было предложено оценить роль обоих маркеров у пациентов в группе АН [21].

#### Рекомендации по АН национальной всеобщей онкологической сети

Национальная всеобщая онкологическая сеть (*National Comprehensive Cancer Network [NCCN] «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer Version 4.2019»*) разработала рекомендации, регламентирующие тщательный отбор пациентов для АН, на основании группы риска РПЖ, с учетом возраста и состояния здоровья [9, 10].

В рекомендациях NCCN [10] изложены принципы, которыми следует руководствоваться при выборе метода лечения пациентов с локализованным РПЖ:

- около 2/3 мужчин, которым показано АН, могут отложить лечение на 5—10 лет или избежать его в случаях, если оно нецелесообразно;

- АН позволяет ограничить возможные побочные эффекты радикальной терапии, которые ухудшают качество жизни;

- при АН качество жизни потенциально страдает значительно меньше;

- риск использования ненужного лечения, которое не улучшает онкологические результаты при небольших опухолях, уменьшается [9].

- Недостатками АН являются следующие аспекты:

- существует вероятность упустить необходимое лечение (хотя и очень низкая);

- около 1/3 мужчин, которым назначается АН с учетом данных первичной биопсии по месту жительства, реально нуждаются в лечении;

- необходимость проведения контрольных повторных мпМРТ и биопсии простаты [9, 34].

Пациентам с клинически локализованным РПЖ, которые являются кандидатами для окончательного радикального лечения и выбрали АН, следует проходить регулярные обследования. Комплекс диагностических мероприятий для молодых мужчин предпочтительнее выбирать более строгим, чем у пожилых.

Последующие диагностические мероприятия в NCCN содержат следующие рекомендации:

1. Следует рассмотреть мпМРТ и последующую ребиопсию простаты при стратификации РПЖ для включения пациентов в группу АН.

2. Определение уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование необходимо проводить не чаще 1 раза в 6 мес.

3. Проведение ребиопсии простаты рекомендуется не чаще 1 раза в год с предварительной повторной контрольной мпМРТ таза и при наличии клинических показаний.

4. Рекомендуется повторить мультифокальную биопсию простаты в течение 6 мес, если первичная процедура содержала менее 10 столбиков ткани или в случае возможной ошибки при первичной оценке группы риска РПЖ.

5. Наличие целевого этапа мпМРТ/ТрУЗИ-биопсии позволяет лучше диагностировать РПЖ высокой степени злокачественности ( $GG \geq 2$ ).

6. Ребиопсию простаты следует рассматривать в случае выявленных изменений при клиническом обследовании на основании динамики роста ПСА и данных мпМРТ таза, которые позволяют предположить наличие более агрессивной опухоли. Однако ни один параметр не является надежным для точного выявления прогрессирования РПЖ.



7. Ребиопсию простаты рекомендуется выполнять не чаще 1 раза в год для оценки прогрессирования в связи с тем, что оценка динамики роста ПСА не обладает достаточной надежностью для прогнозирования прогрессирования.

8. Ребиопсия предстательной железы не показана в случаях ожидаемой продолжительности жизни менее 10 лет.

9. Время удвоения ПСА не является надежным критерием для выявления прогрессирования в случае потенциально излечимого РПЖ.

### Собственные данные

В ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова» (РНПЦ имени Н. Н. Александрова) проспективно обследованы 30 пациентов в возрасте 55—69 лет с диагностированным локализованным РПЖ, которым предлагалась тактика АН с выполнением комплекса диагностических мероприятий. Целью исследования было повысить эффективность диагностики клинически значимого локализованного РПЖ путем анализа стратифицирующих критериев при переходе от тактики АН к радикальному лечению.

Критериями включения пациентов в группу АН являлись: категория сT1—T2; гистологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы с суммой баллов Глисона 3+3 (GG 1); отсутствие противопоказаний для радикального лечения. Пациентам был проведен следующий комплекс диагностических мероприятий: определение изоформ ПСА, пальцевое ректальное исследование, мпМРТ, трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ) с эластографией сдвиговой волны (ЭСВ) и ребиопсия предстательной железы. После контрольной биопсии проводилась стратификация РПЖ и при отсутствии признаков прогрессирования заболевания рекомендовалось дальнейшее АН, при его выявлении — проведение радикального лечения.

По данным мпМРТ вероятность клинически значимого рака по системе описания и обработки данных лучевых исследований предстательной железы (PI-RADS) у пациентов распределилась следующим образом: PI-RADS 1—2 — была у 4 (13,3%) мужчин, PI-RADS 3 — у 10 (33,3%), PI-RADS 4-5 — у 16 (53,3%). Категории оценки вероятности РПЖ по данным ТрУЗИ:

оценка 1—2 была у 3 мужчин (10%), оценка 3 — у 13 (43%), оценка 4—5 — у 14 (47%).

После ребиопсии РПЖ выявлен у 24/30 (80%) пациентов, из них GG $\geq$ 2 — у 6/30 (20%). У 6/30 (20%) пациентов в группе АН после ребиопсии рак в материале выявлен не был. После комплексного обследования с использованием мпМРТ/ТрУЗИ-ЭСВ и ре-биопсией пациенты были распределены на следующие группы риска РПЖ по классификации NCCN 4.2019: у 7/30 (23%) пациентов был очень низкий риск, у 7/30 (23%) — низкий, у 7/30 (23%) — промежуточный благоприятный, у 5/30 (17%) — промежуточный неблагоприятный, у 4/30 (13%) — высокий. После комплексного обследования 11/30 (37%) пациентов направлены на лечение, из них у 8 выполнена радикальная простатэктомия и у 3 — лучевая терапия, тактика АН выбрана у 19/30 (63%) мужчин. Среднее время длительности АН на каждого пациента с сохранением высокого качества жизни составило 1031 день ( $\approx$ 3 года).

### Заключение

В практической онкоурологии принято разделять РПЖ на «клинически значимый» и «клинически незначимый». Лечение РПЖ может быть связано с риском возникновения осложнений (недержание мочи, эректильная дисфункция, кишечные осложнения), что и определило необходимость пересмотра подходов к лечению пациентов с клинически «незначимым» раком и появлению тактики АН.

АН предусматривает регулярный мониторинг за возможным прогрессированием заболевания у пациентов при РПЖ низкого риска и в некоторых случаях промежуточного риска с целью отложить или избежать лечения для сохранения удовлетворительного качества жизни. Основными методами контроля при АН являются: уровень изоформ ПСА, контрольные ребиопсии с или без мпМРТ таза. Переход к радикальному лечению предполагается в отсроченном периоде с учетом диагностированного прогрессирования заболевания.

Использование АН позволяет улучшить тактику ведения пациентов с локализованным РПЖ низкого риска за счет уменьшения чрезмерного лечения индолентных форм заболевания, отсутствия необходимости в дорогостоящей

терапии и расходов на лечение побочных эффектов радикального лечения. Применение АН дает возможность снизить объем медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях без ущерба для онкологических результатов.

Безопасность АН была показана во множестве исследований, однако наблюдались случаи метастазирования и смерти, связанные с РПЖ. АН в настоящее время имеет некоторые ограничения, которые обусловлены недостатком диагностической мощности при определении стратифицирующих факторов РПЖ, позволяющих с высокой достоверностью классифицировать низкий риск и предсказывать потенциал прогрессирования. Сохраняющаяся вероятность метастазирования РПЖ до начала радикального лечения может привести к упущенной возможности успешного лечения РПЖ на ранней стадии. При отсроченном лечении осложнения являются более выраженными и существенными. У мпМРТ таза существуют определенные ограничения при обнаружении прогрессирования РПЖ, так как по данным ребиопсий выявляется значимое число изменений, не обнаруженных при сканировании.

Все изложенное показывает важность определения группы риска локализованного РПЖ при выборе тактики АН как варианта отсроченного радикального лечения. Повышение точности стратификации и стадирования РПЖ за счет комплекса диагностических мероприятий и в период мониторинга при АН считается наиболее перспективным. Предстоит оценить роль методов визуализации, ежегодной ребиопсии под контролем трансректального ультразвукового исследования у пациентов, находящихся на АН. Данные начатого в РНПЦ имени Н. Н. Александрова исследования по изучению тактики АН у пациентов с локализованным РПЖ согласуются с данными ведущих клиник США и Европы.

#### Контактная информация:

Поляков Сергей Львович — д. м. н., директор. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной, 223040, Минский район. Сл. тел. +375 17 389-95-05.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. Л. П., А. В. К., С. А. К. Сбор информации и обработка материала: С. Л. П., С. В. Ш., А. В. К., Е. А. Л., А. И. М., Н. В. Р., Д. Д. Ш., С. А. К. Написание текста: С. В. Ш., А. И. М., Н. В. Р., Д. Д. Ш. Редактирование текста: А. В. К., А. А. М., Е. А. Л., С. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CACancer. J. Clin.* 2018; 68(6): 394—424.
2. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. и др. *Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009—2018 гг. Под ред. О. Г. Суконко. Минск: Нац. б-ка Беларуси, 2019. 422 с. [Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. et al. Sukonko O. G. (ed.). *Cancer in Belarus: Figures and facts. Analysis of data of the Belarusian Cancer Register for 2009—2018*] Minsk: NBB; 2019. 422 s. (in Russian)]*
3. *Survival of Cancer Patients in Europe, 1999—2007: The EUROCARE-5 Study [Electronic resource]. — 2015. — Available at: <http://www.eurocare.it>. — Date of access: 04.04.2020.*
4. Trama A., Foschi R., Larracaga N. et al. *Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999—2007: Results from the EUROCARE-5 study*. *Eur. J. Cancer.* 2015; 51(15): 2206—16.
5. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Евмененко А. А. и др. *25 лет против рака. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси за 1990—2014 годы. Под ред. О. Г. Суконко. Белорусский канцер-регистр. Минск: ГУРНМБ, 2016. 415 с. [Okeanov A. E., Moiseev P. I., Evmenenko A. A. et al. Sukonko O. G. (ed.). *25 years contrary cancer. The successes and challenges of cancer control in Belarus*. Minsk: RNMB; 2016. 415 s. (in Russian)]*
6. Klotz L. *Active Surveillance for Localized Prostate Cancer: A New Paradigm for Clinical Management*. New York: Humana Press, 2017. 250 p.
7. Epstein J. I., Egevad L., Amin M. B. et al. *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016; 40(2): 244—52.
8. Mottet N. (chair). *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer (2019)*. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>. Date of access: 04.04.2020.
9. Carroll P. R., Etzione R. B., Moses K. A. et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer Early Detection Ver. 2.2019*. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_detection.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf). Date of access: 04.04.2020.
10. Mohler J. L., Higuera C. S., Richey S., et al. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer Version 4.2019 (2019)* Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf). Date of access: 04.04.2020.
11. Sanda M. G., Cadeddu J. A., Kirkby E. et al. *Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk stratification, shared decision making and care options*. *J. Urol.* 2018; 199(3): 683—90.
12. Дарий Е. В., Бедретдинова Д. А., Гарманова Т. Н. *Клинически незначимый рак предстательной железы: современная тактика выбора терапии. Эксперимент. и клин. урология.* 2012; 1: 51—6. [Daryi E. V., Bedretdinova D. A., Garmanova T. N. *Clinically insignificant prostate cancer: A modern tactics for choosing therapy. Eksperiment. i klin. urologiya.* 2012; 1: 51—6. (in Russian)]

13. Garisto J. D., Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: how to do it right. *Oncology*. 2017; 31 (5): 333—40, 345.
14. Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) Guideline and study for the expectant management of localized prostate cancer with curative intent Study protocol: Version 5.0. — Available at: [www.prias-project.org](http://www.prias-project.org). Date of access: 04.04.2020.
15. Jones C., Fam M. M., Davies B. J. Expanded criteria for active surveillance in prostate cancer: a review of the current data. *Transl. Androl. Urol.* 2018; 7 (2): 221—7.
16. Hamilton A. S., Stanford J. L., Gilliland F. D. et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J.Clin.Oncol.* 2001;19(9):2517—26.
17. Chou R., LeFevre M. L. Prostate cancer screening — the evidence, the recommendations and the clinical implications. *JAMA*. 2011; 306 (24): 2721—2.
18. Merriel S., Hetherington L., Seggie A. et al. Best practice in active surveillance for men with prostate cancer: A prostate cancer UK consensus statement. *BJU Int.* 2019; 124(1): 47—54.
19. Bokhorst L. P., Valdagni R., Rannikko A. et al. A decade of active surveillance in the PRIAS study: An update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur. Urol.* 2016; 70(6): 954—60.
20. Bul M., Zhu X., Valdagni R. et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: The PRIAS study. *Eur. Urol.* 2013; 63 (4): 597—603.
21. Newcomb L. F., Zheng Y., Faino A. V. et al. Performance of PCA3 and TMPRSS2: ERG urinary biomarkers in prediction of biopsy outcome in the Canary Prostate Active Surveillance Study (PASS). *Prostate Cancer Prostat. Dis.* 2019; 22(3): 438—45.
22. Chen R. C., Rumble R. B., Loblaw D. A. et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J.Clin.Oncol.* 2016; 34(18): 2182—90.
23. Hugosson J., Carlsson S., Aus G. et al. Mortality results from the Goteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):725—32.
24. Godtman R. A., Holmberg E., Khatami A. et al. Long-term results of active surveillance in the Goteborg randomized, population-based prostate cancer screening trial. *Eur. Urol.* 2016; 70(5): 760—6.
25. Draisma G., Boer R., Otto S. J. et al. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95(12): 868—78.
26. Donovan J. L., Hamdy F. C., Lane J. A. et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery or radiotherapy for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(15): 1425—37.
27. Klotz L. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2020; 125(3): 346—54.
28. Hamdy F. C., Donovan J. L., Lane J. A. et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery or radiotherapy for localized prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(15): 1415—24.
29. Loeb S., Folkvaljon Y., Makarov D. V. et al. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur. Urol.* 2015; 67(2): 233—8.
30. Simpkin A. J., Tilling K., Martin R. M. et al. Systematic review and meta-analysis of factors determining change to radical treatment in active surveillance for localized prostate cancer. *Eur. Urol.* 2015; 67(6): 993—1005.
31. Suardi N., Capitanio U., Chun F. K. et al. Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer: an analysis of pathologic features. *Cancer*. 2008; 113(8): 2068—72.
32. Klotz L., Vesprini D., Sethukavalan P. et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 2015; 33(3): 272—7.
33. Mahal B. A., Butler S., Franco I. et al. Use of active surveillance or waiting for low-risk prostate cancer and management trends across risk groups in the United States, 2010—2015. *JAMA*. 2019; 321(7): 704—6.
34. Matulewicz R. S., Weiner A. B., Schaeffer E. M. Active surveillance for prostate cancer. *JAMA*. 2017; 318(21): 2152.
35. Loeb S., Bruinsma S. M., Nicholson J. et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur. Urol.* 2015; 67(4): 619—26.
36. Albertsen P. C. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr. Opin. Urol.* 2015; 25 (3): 232—7.
37. Moore C. M., Giganti F., Albertsen P. et al. Reporting magnetic resonance imaging in men on active surveillance for prostate cancer: The PRECISE Recommendations — A report of a European School of Oncology Task Force. *Eur. Urol.* 2017; 71(4): 648—55.
38. Sun Y., Reynolds H. M., Parameswaran B. et al. Multiparametric MRI and radiomics in prostate cancer: a review. *Australas Phys. Eng. Sci. Med.* 2019; 42(1): 3—25.
39. Baco E., Rud E., Eri L. M. et al. A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of two-core prostate biopsy guided by fused magnetic resonance and transrectal ultrasound images and traditional 12-core systematic biopsy. *Eur. Urol.* 2016; 69(1): 149—56.
40. Wei J. T., Feng Z., Partin A. W. et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J.Clin.Oncol.* 2014; 32(36): 4066—72.
41. Chevli K. K., Duff M., Walter P. et al. Urinary PCA3 as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men undergoing initial prostate biopsy. *J. Urol.* 2014; 191(6): 1743—8.
42. Menichetti J., De Luca L., Dordoni P. et al. Making active surveillance a path towards health promotion: A qualitative study on prostate cancer patients' perceptions of health promotion during active surveillance. *Eur. J. Cancer Care*. 2019; 28(3): e13014.

Поступила 24.06.2020.

Принята к печати 13.07.2020.



## ВРАЧЕБНАЯ ЭТИКА В ПРОШЛОМ, НАСТОЯЩЕМ И БУДУЩЕМ

Б. В. ПЕТРОВСКИЙ

Актовая речь на ежегодном актовом дне НЦХ РАМН 27 июня 1995 года

Полнее сознавая прошедшее, мы уясняем современное; глубже опускаясь в смысл былого, раскрываем смысл будущего; глядя назад, шагаем вперед.

А. И. Герцен

Идеи великого и благородного служения человечеству, заложенные нашими предшественниками, начиная с Гиппократов, — Н. И. Пироговым, И. П. Павловым и другими выдающимися умами, особенно актуальны в наше время, когда кровь льется на развалинах городов многих стран, а политические разногласия порой пытаются разрешить варварскими методами насилия.

Врачу никогда, пожалуй, не было так трудно соблюдать принципы Гиппократов, этого свода этических и деонтологических законов профессиональной деятельности медика, как в исторический период завершения XX века, не много периодов можно найти в развитии человеческого общества, когда врач находился как бы между Сциллой и Харибдой: с одной стороны, исключительно полезные и важные для улучшения жизни научные открытия, а с другой — такой же высокой степени открытия и изобретения, но направленные на массовое уничтожение *homo sapiens*.

К этому следует добавить бесчисленное множество экологических факторов: химизация пищевых продуктов, земли, воды и воздуха, применение не всегда хорошо проверенных фармакологических средств, различных видов лучевого воздействия, наконец, психологические стрессы — страх за жизнь в связи с войнами и насилием и другие негативные составляющие реальной жизни человечества.

Термин «деонтология» появился в отечественной, да и в мировой литературе относительно недавно и понимается как учение о должном. Важнейшая составная часть деонтологии — врачебная этика.

Медико-этические аспекты, начиная с трудов философов и врачей древности, всегда привлекали внимание медиков, ученых и писателей, широких масс населения.

Сама Клятва Гиппократов (V — IV вв. до н. э.) пережила тысячелетия и не устарела до наших дней.

«Клянусь богами, — написано в этом историческом документе, — честно исполнять свой долг... считать научившего меня врачебному искусству наравне с моими родителями... преподавать все, что я знаю, своим сыновьям, ученикам, сыновьям учителя...», «не дам никому просимого у меня смертельного средства» (борьба с эвтаназией. — Б. П.). «В какой бы дом я ни вошел, я войду туда для пользы больного, будучи далек от всего намеренного, несправедливого и пагубного, особенно от любовных дел с женщинами и мужчинами, свободными

и рабами». Далее в Клятве сказано о врачебной тайне, а заканчивается она торжественным обещанием: «Мне, нерушимо выполняющему клятву, да будет дано счастье в жизни и в искусстве и слава у всех людей на вечные времена; преступающему же и дающему ложную клятву да будет обратное этому».

Труды Гиппократов собраны в отдельных изданиях (в частности, на русском языке). В XIX и XX веках были разработаны и приняты к действию ряд национальных деклараций, различные присяги и дополнения к Клятве Гиппократов.

Хотя термин «деонтология» сравнительно недавно вошел в отечественную медицинскую лексику, однако вся сумма проблем, обнимаемая эти термином, всегда была в центре внимания отечественных медиков, которые понимали деятельность врача как служение народу.

Уже первые русские клиницисты: С. Г. Забелин, Д. С. Самойлович, М. Я. Мудров, И. Е. Дядьковский — писали о проблемах врачебного долга, обязанностях врача, выступали с актовыми речами и лекциями на эту тему. Н. И. Пирогов, В. А. Манассеин, С. П. Боткин и многие, многие другие внесли большой вклад в отечественную деонтологию.

Нужно отметить, что деонтологию отечественные врачи понимали расширительно, включая в нее не только личную, но и гражданскую нравственность. Это понимание наиболее полно и ярко выразил И. П. Павлов: «Что ни делаю — постоянно думаю, что служу этим, сколько позволяют мне силы, прежде всего моему отечеству». Деонтология теснейшим образом связывалась с самой сутью медицинской деятельности, с ее содержанием, с философией медицинского дела, со смыслом работы врача.

В XIX и XX веках врачи отечества принимали «Факультетское обещание русских врачей», которое ясно и четко определяло долг врача, его честь и профессиональную гордость. В нем, в частности, говорилось: «Обещаю продолжать изучать врачебную науку и способствовать всеми силами ее процветанию, сообщая Ученому совету все, что открою». Очень важным пунктом этого документа, который подписывался каждым русским врачом, является справедливость в отношениях с коллегами, правдивость и недопустимость их оскорблений, необходимость прибегать к советам старших.

В «Присяге врача Советского Союза», принятой Верховным Советом СССР в 1971 г. (я был инициатором и одним из составителей документа), отражено все, что написано в Клятве Гиппократов (в частности, о долге врача защищать больного и охранять здоровье населения), об интересах общества в профилактике заболеваемости, о предупреждении ядерной войны.

В русской медицине деятельность врача всегда трактовалась как дело жизни, как долг, и поэтому элементы жертвенности и самопожертвования в ней постоянно присутствовали, в ней предусматривались. На формирование этических принципов большое влияние оказали не только сами медики, но и передовые общественные деятели и философы России: А. И. Герцен, революционные демократы Д. Н. Писарев, Н. Г. Чернышевский. «Труд доктора действительно самый производительный труд — предохраняя или восстанавливая здоровье, доктор приобретает обществу все те силы, которые погибли бы без его забот», — писал Н. Г. Чернышевский.

В письмах и статьях А. И. Герцена многократно встречаются его восхищенные отзывы о М. Я. Мудрове, Ф. И. Иноземцеве, В. А. Басове, С. П. Боткине и других врачах-гуманистах.

Одним из великих гуманистов был Н. И. Пирогов — историческая фигура и гордость России. Его жизнь — подвиг, причем в буквальном смысле слова, подтвержденный во время многих войн.

Нужно видеть свои ошибки, считал Н. И. Пирогов, и, что еще более важно, уметь их признать, показать другим, чтобы сделать нужные выводы, вооружить ими коллег и младших товарищей. Знамениты его слова: «С самого начала моего врачебного поприща я принял за правило: не скрывать ни моих заблуждений, ни моих неудач, и я доказал это, обнародовав все мои ошибки и неудачи, и, чистый перед судом моей совести, я смело взываю мне показать, когда и где я утаил хотя одну мою ошибку, хотя одну мою неудачу».

Или вот такая мысль Пирогова: «Главное достоинство клинического учителя состоит в откровенности и чистосердечии, требующих от него признания сделанных ошибок и промахов перед самими учениками, и в первых моих клинических анналах я дал пример этой откровенности, раскрыв все сделанные мной ошибки; критика, конечно, нетрудная, появившаяся в немецких журналах тотчас по появлении моей книги на свет, показала, что я вложил перст в раны многих клинических учителей».

Изучая труды Н. И. Пирогова, И. И. Мечникова, Н. Ф. Гамалеи, других ученых, приходишь к мысли о некоторых противоречиях в высказываниях врачей разных эпох. Например, «Врачу, исцелился сам» (*Medice, cur ate ipsum*) и «Светя другим — сгораю сам» (*Allis inserviando*). Первое говорит, что врач должен быть примером для всех в сохранении своего здоровья. Второе — наоборот, зовет врача к самоотверженности и даже смерти для блага больного, иначе говоря, к подвигу. Вероятно, и ту, и другую позицию нужно принимать с поправками, хотя можно критически относиться ко второй.

В связи с этим хотелось бы подробнее остановиться на драматических, но и героических поступках известных врачей.

Высокие требования к тому, кто собирается стать врачом, характерны для отечественных медиков. Основа деонтологической платформы отечественных медиков: врачом может быть не каждый — нужно призвание. Известны слова А. П. Чехова: «Профессия врача — подвиг. Она требует самоотвержения, чистоты души и чистоты помыслов. Не всякий способен на это». Действительно, подвиг, самопожертвование являются не только обязательным требованием, но порой становятся нормой поведения. Об этом красноречиво свидетельствуют многочисленные примеры, в частности в истории отечественной медицины.

Ф. Энгельс писал, что подвиг — вершина жизни. Эти слова прямо приложимы к замечательным и трагическим страницам истории медицины — опытам врачей на самих себе. Для отечественной медицины это, можно сказать, давняя традиция. К примеру, еще в 1787 г. русский врач С. С. Андреевский путем самозаражения подтвердил заразную и вместе с тем зоонозную (передающуюся человеку от больных животных) природу сибирской язвы. В 1792 г. Д. Самойлович, пытаясь найти действенные меры борьбы с чумой, также делал опыты на себе. Можно вспомнить другие примеры.

В том же плане нужно рассматривать имеющие место факты стремления врачей идти на более опасные, наиболее ответственные участки, например в борьбе с эпидемиями. Так, проф. М. Я. Мудров добровольно поехал на вспышку холеры в Петербург и погиб при исполнении служебного долга. В последнем письме П. П. Чаадаеву, своему близкому другу, он писал: «Тяжко расставаться с Москвой, к которой привык, которую люблю. Жаль университет! Тяжко расставаться с близкими, с вами, а долг велит ехать».

Конечно, не случайно С. П. Боткин тотчас по окончании медицинского факультета добровольно отправился на фронт — в Севастополь. Не случайно, что будущий основатель и президент Академии медицинских наук СССР Н. Н. Бурденко, окончив медицинский факультет, добровольно поехал на русско-японскую войну, где уже через несколько месяцев был награжден солдатским Георгиевским крестом за оказание помощи раненым под огнем.

В XIX и начале XX веков мировую общественность волновали эпидемии холеры, чумы, сифилиса, тифа, гриппа и других опасных болезней, уносящих жизни миллионов людей. В 1892 г. немецкий гигиенист В. Петтенкофер на себе испытал действие холерных вибрионов и остался жив. Русские ученые И. И. Мечников, Д. К. Заболотный повторили этот героический поступок. Причем один из учеников И. И. Мечникова — Жюпий едва не умер от холеры. Мечников писал тогда, что, если его ученик умрет, он покончит жизнь самоубийством.

Но не всегда эти опыты на себе были благоприятными для исследователя и окружающих.

Осень 1939 г. Начало военных действий на Карельском перешейке. Я уезжал в Ленинград с полевым

госпиталем. В ноябре этого же года из Саратова министру здравоохранения СССР Г. А. Митереву позволил профессор Берлин, работавший в противочумном институте «Микроб». Он сообщил, что длительное время изучал созданную им противочумную вакцину. Ученый совет в Москве заслушал приехавшего ученого и его сотрудников. Речь шла об открытии, причем профессор Берлин на себе с успехом провел ряд исследований нового препарата. А к вечеру от легочной чумы профессор умер, на следующий день умерли еще 20 контактировавших с ним лиц. Без паники, секретно был установлен карантин для всего состава научного совета, персонала гостиниц, самолета, аэродрома и других мест. К счастью, эта драма, о которой мне рассказал Г. А. Митерев, закончилась благополучно. Вот так героический поступок врача может закончиться трагедией.

Остановлюсь на героизме в хирургии. Врач из Перу — Карион, изучая на себе редкую инфекцию Оройя, умер после прививки бактериальной массы. К. Гарре из Швейцарии ставил на себе опыты заражения гнойной массой, Ульман изучал на себе профилактику бешенства, Смит — препарат кураре. Нельзя не сказать о подвиге немецкого врача В. Форссманна, который сам провел в свою вену катетер и выполнил впервые в мире в 1929 г. ангиокардиографию.

Все эти потрясающие опыты-эксперименты (на себе и на других людях, даже на членах своих семей) с юридических позиций не всегда были правомерными, однако их польза для человечества исключительно велика, о них помнят, об этих ученых написаны десятки научных и художественных произведений, некоторым из них даже поставлены памятники.

Совершенно иначе рассматривался эксперимент на людях в гитлеровской Германии.

Известно, что в сентябре 1939 г. Гитлер подписал секретный приказ, который санкционировал метод эвтаназии — так называемой сладкой смерти для больных неполноценных людей, а уже к концу 1941 г. было уничтожено 275 тысяч, главным образом психических, больных. Намеренно расширенное толкование приказа позволило в лагерях смерти произвести свыше 60 тысяч варварских опытов на военнопленных. Миллионы людей погибли мученической смертью и не без участия фашистских врачей-клятвопреступников, предавших первую заповедь врача — «не вреди» и статью 3 Декларации прав человека, которая гласит: «Каждый человек имеет право на жизнь, на свободу и на личную неприкосновенность».

Сегодня существуют разные точки зрения на эвтаназию. Маленький исторический экскурс. В средние века во время войн на поле боя оставались сотни тяжелораненых, которые в силу разных причин не были эвакуированы. Их ждала мучительная смерть на поле боя, но с помощью кортика с крестообразной рукояткой, этим оружием специально выделенные люди умертвляли раненых. Смерть была мгновенной. Кортик назывался «мизерикордия», что в переводе означает «милосердие». В более поздние времена эта практика прекратилась. Однако в ряде стран,

и у нас в России при царском режиме создавались тайные общества эвтаназии, которые назывались «Утоли мои печали».

Сегодня существует так называемая активная эвтаназия, когда врач, применяя медикаментозные средства, прекращает жизнь безнадежно больного человека.

Другая форма — «пассивная эвтаназия» — предусматривает сознательное непринятие врачом лечебных мер для продления жизни, например, не проводя искусственное дыхание, просто прекращая введение сердечных и других препаратов.

Обе эти формы эвтаназии являются преступлением против человечности, гуманизма. Но подобные факты тем не менее сегодня имеют место — в онкологии, хирургии, терапии, в других специальностях, о чем порой сообщают и средства массовой информации. Например, в 1991 г. сообщалось об убийстве дочерью безнадежно больной матери, которая ее об этом умоляла (И. Лалаянц, «Медицинская газета», № 63, 1993 г.). Автор привел и другие факты, но особенно страшным является само название статьи «Доктор-смерть». Некто Кеворкян, кстати, бывший советский врач, в США открыл лечебницу «Отель Танатос», что означает «Отель смерти». Он использовал для «сладкой смерти» введение в вену большой дозы хлористого калия, которая вызывает, как известно, остановку сердца. Таким способом Кеворкян фактически убил 15 больных людей.

Я считаю, что никто из врачей не должен быть приверженцем эвтаназии.

Вспоминаю эпизод из своей жизни, происшедший в Будапеште в 1950 г., где я руководил кафедрой хирургии Будапештского университета. Профессор Н., оториноларинголог, у своей жены, известной артистки, у которой отмечалось истечение гноя из уха, обнаружил под микроскопом клетки рака. Он поставил диагноз: рак среднего уха. Предварительное лечение (я, кстати, доставал для больной редкий в то время антибиотик ауреомицин) не давало улучшения. Супруги очень любили друг друга. Предвидя неизбежную и мучительную смерть жены, в один из вечеров муж ввел супруге, а затем и себе смертельную дозу морфина. А на вскрытии никакого рака не было найдено.

Конечно, ошибок бывает множество и они поучительны. Кроме того, лечить близкого родственника не рекомендуется (известны многие трагические факты: смерть сына, оперированного по поводу аппендицита, проф. Л., жены проф. К., которую оперировал он сам, и др.).

Думаю, уместно будет сказать о такой сложной проблеме, как ятрогенные заболевания, возникающие вследствие неправильного поведения врача (например, при осмотре и опросе больного), особенно у мнительных субъектов, в результате медицинской дезинформации населения, чтения специальной медицинской литературы и т. д.

Конечно, в свое время все мы, студенты старших курсов медфака, «болели» болезнями третьего курса. Ведь на третьем году обучения студент впервые вплотную знакомится с клиникой и больным, то есть в какой-то степени становится подвержен ятрогении.

Страх любого человека заболеть раком, СПИДом, другими тяжелыми болезнями заставляет постоянно прислушиваться к разговору врача, его поведению, употреблению в профессиональной лексике латинских и других иноязычных слов, непонятных, а потому тем более страшных для пациента, усиливая подозрение на какую-то якобы развивающуюся у него необратимую катастрофу. Пациент начинает все видеть в мрачном, безнадежном свете, воспринимает любое слово врача как приговор.

Мой товарищ, хирург К., потерял очень близкого ему человека (от рака желудка). Сам же он заболел так называемой канцерофобией настолько, что не верил лечащим врачам (а у него был небольшой рубец на малой кривизне желудка). К. говорил: «Я сам уводил больных от этого диагноза, а теперь вы меня обманываете». В рентгенкабинет К. приносил свою чистую рентгенопленку, после рентгенографии сам извлекал из аппарата кассету, нес ее в проявочную, где в процессе обработки видел все детали стенки желудка, и все-таки не верил врачам, ставя себе диагноз рака.

Еще одну больную я и мои ученики хорошо запомнили. Навязчивый и неотступный страх заболеть раком вызвал у нее психоз, выражавшийся в требовании операции лапаротомии, чтобы удостовериться, есть болезнь или нет. В нашу клинику она поступила после семи операций в других учреждениях.

Ятрогений существует весьма большое разнообразие. С моей точки зрения, они чаще всего обуславливаются неосторожным поведением медперсонала.

Что касается расширенного толкования ятрогении, включения в эту категорию ошибок врачей в диагнозе и методах лечения, то я против этого. Ошибки и опасности (не только в хирургии) существуют давно и описаны в трудах многих ученых. Они связаны с квалификацией врачей и нередко являются предметами судебного расследования.

Видимо, уместно остановиться еще на одном явлении — фармакомании. Фармакомания понимается как отрицательное влияние на человека со стороны врача и фармаколога в связи и вследствие громадного производства лекарств и применения непроверенных средств у больных.

Приведу широко известный факт. С 1960 г. в ФРГ выявилось необычно большое количество врожденных уродств. Эта своеобразная эпидемия распространилась на некоторые страны Европы — Бельгию, Англию и др. Однако во Франции, США и СССР ее не было.

В короткие сроки трагедия приняла гигантские размеры — в одной только Германии родилось семь тысяч детей-уродов. Однако в той же Германии уровень заболеваемости краснухой и герпесом у рожениц, когда возможно проявление уродств, в это время не превышал обычных цифр. Были опубликованы страшные факты — матери умерщвляли своих детей, родившихся без рук и ног. Не обошлось без эвтаназии, и одна семья, вместе с врачом умертвившая ребенка, оказалась на скамье подсудимых.

Вскоре выяснилась вина врачей и фармпредприятий, рекламировавших препарат контерган (талидо-

мид), предназначенный для длительного применения у беременных (с целью облегчения родов).

Поднялась волна судебных процессов против фирм и врачей. Они продолжались много лет и закончились большими штрафами и миллионными пожертвованиями членам пострадавших семей. Такова одна из позорных драм в современном западном мире!

В 1967 г., находясь в Лондоне с официальным визитом, мы осмотрели специальные отделения по реабилитации детей-уродов. Зрелище потрясло нас. В большом зале находилось около 50 детей, не имевших рук или ног, у некоторых из них вообще отсутствовали конечности.

Профессор, сопровождавший нашу делегацию, поманил пальцем голубоглазого, красивого пятилетнего мальчика, у которого отсутствовали руки и ноги. Ребенок, как «колобок», через голову перекатился к нам, спокойно продемонстрировал свое умение справляться с электронным приспособлением, прикрепленным пластырем к лопатке, позволившем дотянуться ложкой до тарелки с едой...

Почему же у нас в стране, во Франции, США произошли эти катастрофы? Мы считаем, что тщательная проверка всех возможных нарушений при использовании новых препаратов так, как это делается у нас в стране (токсичность, онкогенность, мутагенность, воздействие на наследственные факторы и др.), способствует предупреждению подобных трагедий.

Конечно, не исключены прямые влияния на наследственность в связи с достижениями генной инженерии — важного нового направления в науке, имеющего прогрессивное значение в настоящем и особенно для будущего. Однако сегодня имеют место негативные последствия генной инженерии. Так, например, в Бразилии выведена новая порода пчел. Совершенно неожиданно для ученых эта порода оказалась невероятно агрессивной в отношении людей и животных. Не случайно их прозвали «пчелы-убийцы». И в самой Бразилии, и в других странах американского континента они причиняют населению много беспокойства, а методов умерить их агрессивность пока не найдено.

Это, конечно, негативный результат исключительных возможностей современных медицинских технологий, примером которых и является генная инженерия. Безусловно, ее применение будет развиваться, и поэтому в будущем не могут быть исключены другие опасные последствия новых разработок, их отрицательное воздействие на человека и природу нашей планеты.

В этой связи хочу отметить, что новые медицинские и биологические технологии, к которым можно отнести трансплантацию, рентгенэндоваскулярную хирургию, микрохирургию, эндоскопические методы, применение лазера, сверхнизких и сверхвысоких температур и др., по-новому ставят проблемы, и не только научные. Речь идет о несомненном возрастании роли врача, медицинской науки, этики и деонтологии в развитии современного общества, в конце концов даже с точки зрения сохранения человека как биологического вида на Земле.

Предвидя появление новых медицинских технологий, таких как искусственное оплодотворение и выращивание «в пробирке» эмбриона, воздействие на гены человека и евгеника, перемена пола, сверхдлительные рискованные операции при раке, пересадка мозга и др., хочу подчеркнуть необходимость крайне осторожных, проработанных в этических комитетах и законодательных инстанциях решений, отрывающих или закрывающих путь этим новациям.

Возвращаюсь к врачу — его личности, его образованию, воспитанию, морали.

Молодой человек формируется в семье, школе, на улице. Он, порой не без влияния этих условий, выбирает свою будущую профессию — врача. С этого момента он воспитывается уже в среде высшей школы, атмосфере науки. Конечно, не всегда выбор профессии бывает правильным. «Я люблю медицину», — говорит восемнадцатилетняя девушка, поступившая на медицинский факультет. А полюбит ли ее медицина — это вопрос. Большое значение тут имеет уровень организации учебного процесса, мастерство преподавателей и профессоров, от которых в немалой степени зависит, смогут ли молодые люди стать настоящими врачами. Не нужно доказывать, сколь велико значение хороших педагогов, которые стремятся подготовить не только профессионала, но и весьма полезного для общества, морально чистого, честного и активно борца за здоровье и жизнь человека.

Конечно, нужно стремиться помочь студенту быть самостоятельным, разбираться в жизненных коллизиях, привлекать его к общественной работе, чтению санитарно-просветительных лекций для населения. Это все очень важно в деле воспитания личности мыслящего врача. Очень полезны также поликлинические врачебные приемы, во время которых студент видит характер общения врача с больным, наблюдает, как больной постепенно «оттаивает», теряет чувство страха перед белым халатом и начинает относиться к врачу как к человеку, которому он можетверить свою жизнь. Также полезны для воспитания будущего специалиста и встречи врача с родственниками больного.

Если говорить о поведении студента, то прежде всего он не должен держать руки в карманах, внешний вид должен вызывать у пациента уважение. Будущему доктору спокойный стиль общения следует стремиться отработать именно в высшей школе. Неплохо поучиться и у опытной медицинской сестры, лаборанта. Необходимо воспитывать и развивать в себе сочувствие к страданиям больных и их родственников.

Особо хочу подчеркнуть опасность притупления чувства гуманности у молодежи в экспериментальных лабораториях и на кафедрах топографической анатомии и оперативной хирургии. Общества защиты животных во многих странах и отчасти в России запрещают ненужный эксперимент на животных — вивисекцию. И это правильно.

Однажды при посещении экспериментальной лаборатории в крупном южном городе я увидел, как

у собаки вызывали шок размождением лапы молотком. Страшный крик животного не удивил врача и студента, производивших эксперимент. Возмущенный, я обратился к сопровождавшим меня врачам с заявлением о недопустимости этой вивисекции. Напомнил английские правила, разрешающие эксперимент только тем учреждениям, где созданы условия для анестезии, асептики. Кстати, в Англии эксперимент разрешается только тогда, если он необходим для получения важных научных данных и выводов, которые без эксперимента на животных сделать невозможно. При этом серия ограничивается 10 экспериментами с обязательным отчетом и проверкой содержания животных в вивариях.

Я вспомнил и о том, как собаки на войне вывозят раненых с поля боя, как они взрывают танки, о том, что военной собаке в Шотландии воздвигнут бронзовый памятник (второй в мире после памятника собаке в Колтушах, где работал И. П. Павлов).

Отдельные, к счастью редкие, случаи варварского обращения с экспериментальными животными, описанные в печати, вызывают возмущение. Будучи министром здравоохранения страны, я подписал специальный приказ о правилах и требованиях обращения с животными в эксперименте. Гуманное обращение с животными и даже элементы положительного воздействия животного в семье на молодых людей позволяют усилить формирование высоких моральных принципов у будущего врача.

Но вот «эмбриональный» период жизни студента-медика закончен — родился молодой врач, который, конечно, должен пройти последипломную подготовку, а затем приступить к своим обязанностям. Поэтому далее я буду говорить о враче-клинисте, принявшем врачебную Клятву. Прежде всего он должен быть активным пропагандистом здорового образа жизни, примером этого образа. Внешний вид, отработанные дикция и голос (без крикливых нот и шепота), чистота рук и обработка ногтей, даже стрижка волос и бритые щеки у мужчин, отсутствие броского макияжа у женщин — все это нужно учитывать молодому врачу. Неплохо, кстати, было бы нам использовать некоторые этические подходы к жизни врача в Англии (см. романы А. Кронина), США, Японии и других странах.

Приведу конкретный пример. В США один из видных хирургов после каникул приходит на заседание Ученого совета колледжа. Он поражен встречей — руки ему никто не подает. Он правильно понимает этот бойкот, проработанный в этическом комитете; уходит в соседнюю комнату и пишет заявление об освобождении от должности. Теперь он может работать только в частных клиниках.

Что же привело его к этой трагической минуте? Прежде всего нечестность в статистике научных сообщений, затем неэтическое обращение с коллегами и оскорбительные в их адрес высказывания. Наконец, не последнюю роль в «приговоре» сыграло падение нравственности врача, его семейные раздоры и пр.

Коснусь еще одного вопроса, иногда перерастающего в проблему морали, этики, человеческой



честности. Это взаимоотношения учеников с учителем. Очевидно, проблема существует издавна и потому нашла отражение в Клятве Гиппократов, в которой есть пункт и о том, что ученик должен уважать учителя. Казалось бы, это очевидная истина. Действительно, подавляющее большинство учеников, даже вышедших из стадии ученичества, навсегда сохраняют по крайней мере уважительное отношение к учителю. Для них авторитет учителя с годами не снижается, а его советы и мнение по тем или иным профессиональным, да и жизненным коллизиям остаются так же необходимы и полезны.

Если вдуматься в понятие «учитель — ученик», то ведь это связь времен, сохранение, упрочение и приумножение традиций в науке и жизни, сохранение основных моральных принципов.

К сожалению, факты обратного порядка, несоблюдение пункта Клятвы Гиппократов об уважительном отношении к учителю имеют место и в наше время. Еще одно этическое явление — стремление прославиться, превзойти своих учителей. Оно закономерно и полезно, если честно и откровенно. Я знаю по крайней мере два неприятных эпизода, когда хирурги, поддавшись стремлению прославиться, якобы произвели сложные операции на сердце. Однако патологоанатомическое исследование этих больных, умерших от других болезней, выявило отсутствие каких бы то ни было следов операций на сердце и даже перикарде. Эти врачи были уволены (но поступили работать в другие учреждения).

Перехожу к некоторым конкретным современным вопросам биоэтики: взаимоотношении врача, особенно хирурга, онколога, гинеколога, уролога, с больным и его родственниками. Опять-таки согласно Клятве Гиппократов врач всегда должен в сложных условиях советоваться со старшими товарищами. В США, например, все больные, которым предстоит большая операция, должны быть проконсультированы со специалистом, не работающим в данном учреждении. И еще одна деталь — открывать ли полностью перед самим больным диагноз всех имеющихся у него заболеваний? На этом вопросе четыре года назад на Международном конгрессе по биоэтике в Москве скрестились мечи дискуссии, потому что врачи США и юристы ряда европейских стран всегда полностью открывают больному тайну диагноза, даже самого тяжелого (фиксируя это в истории болезни).

Такая практика обусловлена рядом особенностей общественно-государственного устройства, обычаев, традиций, уклада жизни некоторых западных стран. Так, например, если пациент страдает неизлечимым, быстро прогрессирующим заболеванием, то за оставшийся период жизни он должен успеть привести в порядок свои материальные дела, оформить завещательно-распорядительные документы и т. п.

В нашей стране, Японии, Китае и ряде других стран эта практика не используется. Мы считаем, что плохой диагноз, особенно рака и других тяжелых заболеваний, как правило, нужно скрывать от больного, так как эта правда ухудшит его состояние, приведет к мучительным морально-психологическим страданиям (угроза

приближающейся смерти). Подобных примеров множество, и каждый из опытных врачей это знает. Разумеется, такую позицию нельзя доводить до абсурда. Если, например, больная отказывается от операции при излечимых форме или стадии рака молочной железы, то ей можно раскрыть всю тяжесть болезни и ее последствий.

Некоторые крупные ученые-медики, находясь в старческом возрасте, законно требуют точного диагноза. Они сами хотят решать свою судьбу и состояние семьи, научной школы, своих научных трудов, они хотят, к примеру, закончить рукопись своей «лебединой песни». Мне пришлось участвовать в таком жизненном эпизоде у двух крупных терапевтов Л. в Ленинграде и В. в Москве. Обоим было почти по 80 лет, и, к несчастью, оба заболели раком пищевода. От операции, очень рискованной в таком возрасте и в те годы, они отказались и успели в оставшееся время сделать последние важнейшие дела.

В проблеме, о которой идет речь, большую ответственность за все действия общество возлагает на врача. Будучи в течение 15 лет министром здравоохранения страны, из всех жалоб я лично просматривал сотни писем родственников в связи со смертью своих близких. В 95% обращений ко мне причины смерти не были связаны с деятельностью врача. А жалобы возникали из-за неправильной информации родственников со стороны медиков данного учреждения, неверно истолкованных факторов. В 5% случаев имели место ошибки, расследование которых проводилось весьма тщательно.

Чаще всего «рискует» хирурги — на них возлагается вся ответственность. В нашем Научном центре хирургии в 1984 г. мы провели Всесоюзный симпозиум, где выяснили меру ответственности в хирургии. Участники симпозиума сделали вывод, что главная роль принадлежит хирургу — капитану корабля, который должен обеспечить и подбор хирургической бригады, и анестезиолога, и реаниматолога. Именно хирург должен принять все меры для установления точного диагноза, оценить степень риска операции, ее прогноз для больного. Поэтому мы в корне отрицали правомерность поступков некоторых видных хирургов, которые объясняли в коллективе и даже родственникам и в печати, что больной погиб по вине младшего по должности врача (ассистента).

Авторитет медицины от этого снижается, деонтологический климат в коллективе ухудшается, а проблемы, конечно, не решаются. Не поможет в этом деле даже известность руководителя клиники, которому следует обратиться к пиаровским «Анналам», где отец русской хирургии с предельной откровенностью пишет о своих ошибках и тем самым повышает свой авторитет.

Иногда задают вопрос: как нужно в современных условиях относиться к конкуренции, которая существовала, существует и будет существовать в XXI веке? Я считаю конкуренцию положительным фактором, так как она проясняет личные, может быть утрированные, недостатки врача, а также и клиники. Конечно, процесс должен иметь цивилизованные, корректные формы — тогда он полезен.

История знает дискуссии в США после открытия наркоза, острейшие коллизии, связанные с появлением антибиотиков, грубые высказывания даже самых крупных ученых в первые годы эры операций на сердце. Продолжаются дискуссии и по большой проблеме трансплантации. Однако все они продвигают медицину вперед и способствуют выяснению истины. Вообще считаю, что барьеры на пути творчески настроенного человека — ученого, представителя искусства, литературы — всегда необходимы. Недаром человек на руке имеет первый палец — оппонент, противопоставляющий себя остальным четырем. Без него неизбежна инвалидность. Также и в творчестве. Мы все, и каждый в отдельности, имеем личный опыт, когда барьер, устанавливаемый одним или группой «оппонентов», приносит очень большую пользу ученому, его научной и клинической карьере.

Сегодня мы не можем пройти мимо еще одного деонтологического фактора — технологизации и химизации медицины. Опытному врачу все новые изобретения ультразвуковой техники, электроники, компьютеризации помогают в работе. Однако одну деталь — потерю искусства непосредственного общения врача с больным — предупредить трудно. Смотри в будущее, мы видим все большее и большее отдаление врача от больного человека. Ищем пути преодоления этого явления. В 1966 г. в Париже состоялся Международный конгресс по врачебной этике. Учитывая важность проблемы, почетным председателем конгресса был избран президент Французской республики генерал де Голль. В числе участников конгресса был один из крупнейших писателей современности Андре Моруа. Именно ему и поручили выступить с заключительным докладом, который произвел на присутствовавших глубокое впечатление. Приведу полностью заключительный абзац этого интереснейшего документа.

«Завтра, как и сегодня, будут больные, завтра, как и сегодня, понадобятся врачи. Как и сегодня, врач сохранит свой сан жреца, а вместе с ним и свою страшную, все возрастающую ответственность. Медицинская наука станет еще точнее, ее оснащение приумножится, но рядом с ней, как и сегодня, будет стоять, сохранит свое место в медицине врач классического типа — тот, чьим призванием останется человеческое общение с пациентом. И, как прежде, он будет утешать страдальцев и ободрять павших духом. Появятся новые чудеса. И появится новая ответственность. Медики всех стран будут, как и сегодня, связаны единой врачебной моралью. Завтра, как и сегодня, человек в медицинском халате будет спасать жизнь страждущему, кто бы он ни был — друг или недруг, правый или виноватый. И жизнь врача останется такой же, как и сегодня, — трудной, тревожной, героической и возвышенной». И далее А. Моруа сказал, что всю свою жизнь он сожалел, что не стал врачом.

Речь А. Моруа во многом уникальна и особенно в возвеличении врачебной морали. Ее нужно изучать и в наших медицинских вузах. Однако в ней сказано мало об одной угрозе, наступающей на медицину, — о знахарстве, распространяющемся как у нас, так

и в зарубежных странах. Научная медицина и народная медицина идут вместе, и первая вышла из второй. Однако бесконтрольное развитие так называемой народной, или нетрадиционной, медицины обуславливает колдовство, знахарство и другие формы обмана. Этому способствуют и такие, к примеру, факты, как закон, принятый в нацистской Германии в тридцатых годах, который разрешил практику «врачевателей», не имевших врачебного диплома, то есть знахарей. В Китае и Вьетнаме, где в силу исторических условий дипломированных врачей всегда не хватало, открыты госпитали и отделения народной медицины, практикуется лечение травами, массажем, иглоукальванием, но все это — под контролем органов здравоохранения и в сочетании с методами научной медицины.

У нас по закону медицинской практикой может заниматься только дипломированный врач. При общем экономическом кризисе и кризисе медицины «появляется» беспредел, который доходит до абсурда, в частности, до навязчивого рекламирования непроверенных методов и средств, подчас вредящих здоровью. Об этом много раз писали и ставили вопрос перед информационными службами.

Теперь коротко о нескольких позициях, которые мне представляются важными в контексте разговора о проблемах медицинской этики и деонтологии.

Первое. В деятельности врача встречаются факты симуляции болезни и аггравации (преувеличение симптомов). Они нередки в закрытых учебных заведениях, поликлиниках и других учреждениях. Аггравация имеет место во многих случаях у взрослых, и только дети всегда правдивы в своих жалобах. Но опытный врач всегда должен внимательно относиться к таким больным, потому что именно здесь имеет место влияние суггестии — предвзятом мнении своем и других, может быть, и старших товарищей, их данных, записанных в истории болезни. Противоположные явления мы наблюдали у лиц, не желающих болеть, скрывающих свои жалобы или приуменьшающих их.

Мы называем эти явления «диссимуляция» и «дезаггравация». Они наблюдаются у представителей всех слоев общества и высших сфер власти (например, министр не хочет уходить в отставку), а также в ряде капиталистических стран на заводах, особенно учитывая безработицу.

Второе. Очень важным является вопрос о платной и бесплатной медицинской помощи.

На Алма-Атинской международной конференции по первичной медико-санитарной помощи осенью 1978 г., проходившей по нашей инициативе и под моим председательством, была принята Алма-Атинская декларация, в которой выражено несогласие и протест против неравенства в оказании медицинской помощи бедным людям.

Подчеркнуто, что правительства несут ответственность за здоровье своих народов.

Эта декларация действует и сегодня. ВОЗ посвятила ей в 1994 г. юбилейную (15 лет) конференцию, которая состоялась в Алма-Ате.

А наши врачи должны помнить Клятву Гиппократова и оказывать всем — и бедным, и богатым, и друзьям,

и недругам — необходимую медицинскую помощь. Меркантилизм в медицине, возникший в период экономического кризиса, в психологии врача недопустим — он не признавался Гиппократом, Пироговым и другими. Он препятствует прогрессу самой гуманной отрасли — здравоохранению.

Третье. Несколько слов о плагиате. Это понятие связано с умышленным присвоением авторства на чужие произведения (рационализация, изобретения, наука, искусство).

В нашей отрасли — медицине — его много, и оно крайне неприятно, особенно если это наблюдается в диссертациях, статьях, книгах. Даже фотографии, использованные без согласия автора, могут рассматриваться как плагиат.

Объективности ради надо отметить, что часто плагиат бывает неосознанным, но при этом все равно страдает плагиатор. Комитет по авторским правам защищает права авторов, но далеко не всегда. Поэтому каждому следует помнить о совести врача и ученого.

Отрицательно относится общественность и к другому явлению, которое можно назвать снобизмом. Когда ученый пишет о целом разделе медицины, о внедрении новых методов в практику, забывая об истории вопроса и не упоминая первооткрывателей, это плохо. Вообще следует помнить мудрое выражение, что новое — это порой давно забытое старое, и к нему следует относиться с большой осторожностью. Вообще же медикам, особенно в институтах, на кафедрах, нужно дать возможность прибегать к консультации опытного юриста, да и самому врачу следует знакомиться с основными законами страны и международными законами, относящимися к профессии врача.

Двадцатый век на исходе. Грядущий — двадцать первый — чреват событиями, о которых частично уже было сказано. Безусловно, будет возрастать роль врача в обществе, естественно, повысится и ответственность. Особое место в его деятельности займут экономические аспекты, резко увеличивающие свое воздействие на человека и природу Земли.

Проблема нравственности и морали в деятельности врача будет, видимо, особенно заметной в связи с угрозой и наличием войн, насилия, преступлений.

Мы накануне открытий и псевдооткрытий в области тотальной иммунизации населения, прежде всего в борьбе с особо опасными инфекциями — холерой, чумой, тифами, СПИДом, гриппом и др.

Новые технологии позволят точно ставить диагноз и более радикально излечивать человека от болезней. Здесь древнее правило «не вреди» займет свое место в психологии врача. Предполагается введение «карты здоровья» для всех групп населения. Думаю, что в деятельности клинициста будут узаконены два совершенно очевидных требования. Первое — ни одной лишней капли крови при обследовании пациента и во время хирургического вмешательства. И второе — все, что делается в клинических условиях на больном и в экс-

периментах (на животных), должно быть безболезненным. Борьба с болью постепенно должна распространяться на все стороны трудовой деятельности человека, как и борьба с безопасностью в быту и на работе.

Мы в начале пути трансплантации органов животных человеку, создания более совершенных, чем сегодня, — искусственного сердца, легкого, почки, печени и других органов. В плане организации системы здравоохранения должно пройти сокращение количества врачей и больниц при одновременном повышении искусства врача и улучшении обслуживающей больного аппаратуры, а также благодаря притоку квалифицированных медицинских сестер, в частности с высшим образованием.

Но психология населения не будет быстро приходить в соответствие с развитием возможностей медицины, знахарство будет продолжаться. В связи с этим повышается роль контроля со стороны государственных органов и общественности за всем, что полезно и вредно человеку. Соответственно должна возрасти роль образованного, высокопрофессионального, морально честного человека, охраняющего здоровье населения, — врача в белом халате. Особенно если учесть, что, по-видимому, жизненные стремления будут более активно действовать на индивидуума и даже создавать новую стрессовую «болезнь страха», о которой уже сегодня начинают упоминать в научных публикациях.

В связи с этим подготовка врача как психолога, приемами которого, например, пользовался земский врач, а в настоящее время хороший врач широкого профиля, будет необходимой.

Воздействие врача на психологию пациента и его семьи должно влиять на режим семьи и рабочего коллектива — излечение от алкоголизма, курения, ликвидация дефектов в питании, веры в знахарей, снижение фармакомании и т. п.

По-видимому, будут улучшены законы, определяющие конкретные меры защиты пациента и врача, меры ответственности властей за здоровье человека.

Считаю, что все этические и деонтологические проблемы XXI века будут очень тесно связаны с ростом авторитета врача.

И в заключение. История отечественной медицины дает многочисленные примеры того, что прошлое не исчезает, что наиболее ценная часть прошлого — опыт поколений медиков — сохраняется в настоящем и берется на вооружение новыми поколениями врачей. Это относится не только к научным ценностям — к открытиям, законам, методам диагностики, профилактики и лечения, — но и к моральным, к тем выношенным, нередко выстраданным девизам и требованиям, которыми врачи должны руководствоваться в своей деятельности. И, безусловно, важным для всей медицины будет укрепление государственных и общественных научных этических комитетов, которые как бы воплотят в себе советы старейшин, сыгравшие положительную роль в истории человечества.

*Подготовила В. С. Беляева*

*Опубликовано в журнале «Гастрэнтерология». 2010; 2: 70—78.*



<sup>1</sup>А. В. ВОРОБЕЙ, <sup>1</sup>И. А. ХАДЖИ ИСМАИЛ, <sup>2</sup>В. Б. РИМАСHEВСКИЙ, <sup>3</sup>Ю. И. РОГОВ,  
<sup>2</sup>А. А. КАЗЛОВСКИЙ, <sup>1</sup>О. Г. ДЫБОВ, <sup>1</sup>А. М. СТАРОСТИН, <sup>1</sup>Г. В. БУТ-ГУСАИМ

## ГИГАНТСКАЯ ВНЕОРГАНАЯ ЛИПОМАТОЗНАЯ ОПУХОЛЬ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ, МАЛОГО ТАЗА И ЛЕВОЙ ЯГОДИЦЫ

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь

*Приведен случай успешного хирургического лечения гигантской атипической липоматозной опухоли, расположенной от середины сигмовидной кишки по левой половине малого таза вдоль прямой кишки до кожи левой ягодицы. Опухоль была полностью удалена промежностным доступом без лапаротомии.*

**Ключевые слова:** атипическая липоматозная опухоль, малый таз, брюшная полость, хирургия, промежностный доступ.

*A case of successful surgical treatment of a giant atypical lipomatous tumor located from the middle of the sigmoid colon to the skin of the left buttock along the left half of the pelvis and the rectum is presented. The tumor was removed completely from the perineal access on the left buttock above the lower pole of the tumor without laparotomy.*

**Key words:** atypical lipomatous tumor, pelvis, surgery, abdominal cavity, perineal access.

HEALTHCARE. 2020; 9: 76—80.

GIANT NON-ORGAN LIPOMATOUS TUMOR OF ABDOMINAL CAVITY, SMALL PELVIS AND LEFT BUTTOCK

A. V. Varabei, I. A. Hadji Ismail, V. B. Rymasheuski, Yu. I. Rogov, A. A. Kazlouski, A. H. Dybau, A. M. Starastsin, H. V. But-Gusaim

Жировые образования (липомы) мягких тканей занимают лидирующую позицию среди доброкачественных новообразований и, по данным разных авторов, составляют около 20% [1]. Они встречаются у обоих полов вне зависимости от возраста в виде простых липом или более сложной структуры — в виде липоматоза [2]. Микроскопически липома является скоплением жировых клеток, связанных соединительнотканной стромой. Она может образовываться в местах, где имеются жировые ткани. По месту расположения бывают подкожная, межмышечная, субфасциальная липомы. В зависимости от входящих в состав липом тканевых компонентов различают фибролипому, миолипому, хрящевидную липому и ангиолипому [3, 4].

Липоматоз состоит из многочисленных липом с преобладанием соединительных тканей, переходящих в нормальные жировые ткани, часто без капсулы и четких границ. Его появление связано с локальным разрушением жировых отложений — так называемым дефектным липолизом. По клинико-морфологическим особенностям липоматоз бывает трех форм: узловатый, диффузный и смешанный (диффуз-

но-узловатый). По распространению он может быть общим или регионарным и проявляться в виде синдромов Роша — Лери, Маделунга, Деркума [5, 6]. В малом тазу встречаются разнообразные опухоли и кисты. В зависимости от клеточного состава их называют липомами и тератомами, для которых характерно наличие сплошной капсулы, медленный рост, признаки компрессии соседних органов без инвазии в них. Широкое ретроперитонеальное распространение без признаков жировой ткани в ней по данным КТ характерно для ретроперитонеального фиброза.

Впервые случай липоматозной опухоли малого таза был описан в 1959 г. E. P. Engels [7], а в 1968 г. L. V. Fogg ввел термин «тазовый липоматоз», который применяется по сей день [8]. Диффузный тазовый липоматоз, окружая мочевой пузырь, мочеточники и прямую кишку, изменяет их контуры, приводя к гидронефрозу и сдавливая магистральные сосуды, в результате нарушается кровообращение органов малого таза. В серии из 29 наблюдений наиболее частыми симптомами были дизурия, обструкция мочевыводящих путей, сдавление прямой

кишки [9, 10]. Для липосарком таза характерен быстрый рост, раннее метастазирование, общие онкологические симптомы, опухоль инвазия в соседние органы и ткани [11].

Приведем собственный случай хирургического лечения гигантской атипичной липоматозной опухоли, локализовавшейся в брюшной полости, малом тазу и промежности слева внеоргано вдоль сигмовидной и прямой кишки.

**П а ц и е н т к а** М., 34 года, 26.07.2019 поступила в проктологическое отделение УЗ «Минская областная клиническая больница» с направительным диагнозом «Пресакральная киста с распространением на левую ягодицу» и КТ-заключением: «Признаки кистозного образования малого таза с грыжевым распространением в левую ягодицу».

**Анамнез.** В 2011 г. оперирована по поводу апоплексии яичника. В 2017 г. была удалена киста левой стенки влагалища. При поступлении предъявляла жалобы на наличие опухолевидного образования в области левой ягодицы, что создавало асимметрию тела и дискомфорт в положении сидя. При пальпации определяется мягкая, эластичная опухоль, расположенная под кожей левой ягодицы и уходящая в малый таз вдоль левых стенок анального канала и прямой кишки. Видимые размеры: около 12×12 см. При ректоанальном осмотре верхний полюс опухоли не достигается. Болеет около 1,5 года. Факторы риска: АД — 130/80 мм рт. ст., ИМТ — 28 (избыточная масса тела). Осмотрена гинекологом: матка расположена обычно.

Для уточнения диагноза проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов малого таза (рис. 1, цв. вклейка).

В тазу определяется дополнительное объемное образование неправильной формы размерами до 270×124×105 мм, которое полностью заполняет пресакральное пространство и распространяется вверх до уровня середины тела позвонка L<sub>v</sub>, вниз — в мягкие ткани ягодичной области слева. Имеет однородную структуру, жидкостную консистенцию, четкие контуры. Визуализируется капсула образования, которая не накапливает контрастное вещество в артериальную и портальную фазы сканирования, незначительно накапливает его в паренхиматозную фазу. Прилежащая к образованию клетчатка не изменена. Прямая и сигмовидная кишки компримированы образованием, оттеснены вправо и кпереди.

Матка оттеснена резко вправо и кпереди, яичник справа не дифференцируется, слева — размером до 30×21 мм, не изменен. Внутренние подвздошные артерии и вены компримированы, оттеснены латерально объемным образованием. Лимфатические узлы таза не увеличены (размерами до 5 мм при измерении в аксиальной проекции), структура их не изменена. В тазу визуализируются единичные мелкие флеболиты размерами до 5 мм в диаметре. Мочевой пузырь достаточно наполнен, за счет компрессии имеет неправильную вытянутую форму, прижат к передней брюшной стенке. Стенка пузыря равномерной толщины, в просвете дополнительных объемных образований не выявлено. Мочеточники на уровне сканирования не расширены, в их просвете дополнительных объемных образований не выявлено. Патологических изменений позвонков L<sub>IV</sub>—L<sub>v</sub>, костей таза, бедренных костей на уровне сканирования не выявлено. Крестцово-подвздошные, бедренные суставы не изменены.

Выставлен предоперационный диагноз «Гигантская внеорганная опухоль брюшной полости, малого таза и левой ягодицы». 01.08.2019 проведена операция по иссечению опухоли промежностным доступом слева. Длительность операции составила 3 ч 10 мин.

**Описание операции.** Сагиттальным параректальным разрезом над опухолевым выпячиванием слева на ягодице рассечены кожа и подкожная клетчатка. Тупо, остро и с помощью аппарата Ligasure опухоль отделена от левой стенки анального канала и прямой кишки, от левой и задней стенок влагалища и от передней поверхности крестца. Опухоль низведена в рану из полости малого таза, отсечена над верхним полюсом и удалена (рис. 2, цв. вклейка).

Левая стенка прямой кишки гофрирована узловыми швами. Образовавшаяся в тазу рана послойно поэтапно ушита и дренирована двумя дренажными трубками (рис. 3, цв. вклейка).

Макроскопически удаленная опухоль была овальной формы, имела мягкую гладкую капсулу, содержимое пальпаторно было однородным, желеобразным, на разрезе ткань опухоли серого цвета, плотной консистенции (рис. 4, цв. вклейка). Вес опухоли 750 г, размер 32×13,5×5 см. Морфологическое заключение от 13.08.2019: атипичная липоматозная опухоль (рис. 5 и 6, цв. вклейка).

Послеоперационный период протекал без осложнений, температура тела достигла своего пика на 3-и сутки и была зарегистрирована 03.08.2019 на уровне 37,4°C. Перевязки проводили ежедневно, по дренажам отмечено серозно-геморрагическое отделяемое в небольших количествах; 07.08.2019 (на 6-е сутки) дренажи были удалены.

11.08.2019 проведена контрольная МСКТ с целью определения состояния после оперативного лечения. Кистозное образование удалено, органы таза имеют обычные формы, размеры и положение, пресакральное пространство свободно, в малом тазу небольшое количество свободной жидкости. Наблюдается инфильтрация мягких тканей ягодичной области слева в зоне операционного доступа (рис. 7, цв. вклейка).

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии 16.08.2019 на 15-е сутки после операции под наблюдение онколога по месту жительства.

Осмотрена через 4 мес после операции: жалоб не предъявляет, самочувствие хорошее. Рубец на левой ягодице мягкий, окрепший. Инфильтрация мягких тканей левой ягодицы отсутствует. При ректальном осмотре левая стенка нижнеампулярного отдела (в месте гофрирования швами после удаления опухоли) несколько уплотнена по сравнению с правой стенкой. Акт дефекации не нарушен.

*Обсуждение.* Внеорганные опухоли малого таза являются достаточно редкими, индивидуальный опыт по лечению таких пациентов у хирургов незначительный [12]. В США за период 1967—1975 г. частота тазового липоматоза составляла от 0,6 до 1,7 случая на 100 000 госпитализаций [13, 14]. В современной литературе термины «атипическая липоматозная опухоль (atypical lipomatosis tumor, ALT) и «высокодифференцированная липосаркома» (well-differentiated liposarcoma, WDLS) являются равнозначными. Они составляют 40—45% от всех липосарком, проявляются в возрасте около 62 лет и преобладают у мужчин [15, 16]. Опухоли занимают пограничное положение между доброкачественными и злокачественными новообразованиями. В предоперационной диагностике доброкачественных и атипических липоматозных опухолей имеются серьезные трудности, так как их МРТ- и КТ-признаки подобны [17, 18].

Урологи Третьего Пекинского университетского госпиталя утверждают, что мультимодаль-

ная сонография давала им сопоставимые с КТ и МРТ диагностические данные [19]. Из-за редкости патологии отсутствуют точные рекомендации по их удалению. И. Литтман в своем капитальном хирургическом руководстве посвятил ретроперитонеальным мезодермальным смешанным опухолям (липомам) всего полстраницы [20]. Он считает, что при лапаротомии радикально удаётся удалить только 20% таких опухолей. Хирургическое лечение относительно часто встречающихся пресакральных тератодных образований всегда осуществляют из парасакрального доступа в положении пациента на боку. Иногда, при больших размерах такой опухоли, дополнительно требуется лапаротомия для выделения ее верхнего полюса [1, 20].

При липосаркомах имеется высокий уровень послеоперационных рецидивов из-за трудности их радикального удаления, пятилетняя выживаемость составляет 60—70% [21]. J. Rauh и соавт. провели метаанализ англоязычной литературы за последние 30 лет и собрали 1143 наблюдения [22]. В 41% случаев авторам удалось выполнить R0-резекции, в 59% — только R1-2. В первом случае локальные рецидивы имелись в 7%, во втором — в 17% ( $p < 0,05$ ). В целом локальные рецидивы отмечались у 15% пациентов. Ни в одном из 1143 наблюдений не было метастазов при сроках наблюдения до 5 лет. J. Rauh не выполнял предоперационную биопсию, а полагался на МРТ-диагностику. После операции исследовали макропрепараты иммуногистохимически на гены MDM2 и CDK4. Он предлагает наблюдать пациентов с ALT в течение 10 лет после операции [22]. Дедифференциация (более низкая дифференцировка липосаркомы) при ALT встречается чаще (17%) при ретроперитонеальной локализации и протекает более благоприятно, чем при низкодифференцированных саркомах других тканей [23, 24].

В предоперационном периоде мы ограничились проведением МСКТ для диагностики и решения о дальнейшей хирургической тактике и считаем, что из-за больших размеров опухоли даже множественная биопсия не может быть окончательным доводом для точного диагноза и принятия хирургического решения. Наше мнение совпадает с мнениями многих авторов, таких как S. Nagano, который с соавторами предложил 6-балльную шкалу МРТ-симптомов, характеризующих атипическую липому [25].

При больших размерах таких опухолей и отсутствии клинической симптоматики ряд авторов предлагают их не оперировать, а наблюдать (консервативная хирургия) из-за небольшого (1—4%) потенциала малигнизации [26, 27] и опасности повреждения при операции нервно-сосудистых структур [28, 29]. Дифференциальную диагностику надо проводить с липосаркоммами, пресакральными дермоидными образованиями (тератомами), метастатическими опухолями, ретроперитонеальным фиброзом, гематомами [30].

Наше клиническое наблюдение представляет интерес по нескольким причинам. Для создания оптимального положения пациентки выбрали литотомическую позицию. Операцию выполняли над нижним полюсом опухоли из широкого параректального доступа слева. При выборе положения и доступа руководствовались следующими соображениями: 1) жидкостное однородное содержимое опухоли и отсутствие ее фиксации к сигмовидной кишке давали надежду на низведение опухоли в таз через указанный выше доступ; 2) в случае повреждения прямой кишки при выделении нижних отделов опухоли переход на лапаротомию был бы завершен после выделения верхних отделов опухоли петлевой колостомой.

Низвести такую гигантскую опухоль через малый таз в параректальную рану удалось, поскольку: 1) первично опухоль возникла в малом тазу на уровне нижеампулярного отдела прямой кишки, сначала росла из малого таза в сторону тканей левой ягодицы. Это подтвердилось наличием грубых воспалительных сращений между капсулой липомы и левой стенкой ниже-среднеампулярного отдела прямой кишки, левой и задней стенками влагалища, передней поверхностью крестца. После удаления опухоли в параректальную рану начала выбухать перерастянутая левая стенка прямой кишки по типу грыжи общим размером до 8×8 см, которую пришлось гофрировать узловыми швами; 2) вследствие быстрого развития опухоли в последнее время и уже заполненной липомой полости левой половины таза и левой ягодицы, образование подняло и отделило кверху тазовую брюшину, не спаявшись с ней.

Пациентам с большими внеорганными опухолями малого таза хирургическое лечение должно проводиться в специализированных центрах с большим опытом колоректальной и тазовой хирургии.

#### Контактная информация:

Воробей Александр Владимирович — д. м. н., профессор, член-корр. НАН Беларуси, зав. кафедрой хирургии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Пос. Лесной, Минская область, Минский р-н, 223041. Сл. тел.: +375 17 265-22-13(63).

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. В. В.  
Написание текста: И. А. Х. И., А. В. В.  
Редактирование: А. В. В.  
Выполнение МСКТ: В. Б. Р.  
Морфологическое исследование: Ю. И. Р.  
Статистическая обработка данных: А. А. К., О. Г. Д., А. М. С., Г. В. Б.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федоров В. Д., Дульцов Ю. В. Проктология. Москва: Медицина; 1984. 384 с. [Fedorov V. D., Dultsov Yu. V. Proctology. Moscow: Medicine; 1984. 384 s. (in Russian)]
2. Kransdorf M. J., Bancroft L. W., Peterson J. J. et al. Imaging of fatty tumors: distinction of lipoma and well-differentiated liposarcoma. *Radiology*. 2002; 224(1): 99—104.
3. Murphey M. D., Arcara L. K., Fanburg-Smith J. From the archives of the AFIP: imaging of musculoskeletal liposarcoma with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005; 25(5): 1371—95.
4. O'Regan K. N., Jagannathan J., Krajewski K. et al. Imaging of liposarcoma: classification, patterns of tumor recurrence and response to treatment. *Am. J. Roentgenol*. 2011; 197(1): W37—43.
5. Ali A., Swain S., Manoharan M. Pelvic lipomatosis: Bladder sparing extirpation of pelvic mass to relieve bladder storage dysfunction symptoms and pelvic pain. *Cent. Eur. J. Urol*. 2014; 67(3): 287—8.
6. Lahat G., Madewell J. E., Anaya D. A. et al. Computed tomography scan-driven selection of treatment for retroperitoneal liposarcoma histologic subtypes. *Cancer*. 2009; 115(5): 1081—90.
7. Engels E. P. Sigmoid colon and urinary bladder in high fixation: roentgen changes simulating pelvic tumor. *Radiology*. 1959; 72(3): 419—22.
8. Fogg L. B., Smyth J. W. Pelvic lipomatosis: a condition simulating pelvic neoplasm. *Radiology*. 1968; 90(3): 558—64.
9. Becker J. A., Weiss R. M., Schiff M. Jr., Lytton B. Pelvic lipomatosis. A consideration in the diagnosis of intrapelvic neoplasms. *Arch. Surg*. 1970; 100(1): 94—6.
10. Locko R. C., Interrante A. L. Pelvic lipomatosis. Case of inferior vena caval obstruction. *JAMA*. 1980; 244(13): 1473—4.
11. Andac N., Baltacioglu F., Cimsit N. C. et al. Fat necrosis mimicking liposarcoma in a patient with pelvic lipomatosis: CT findings. *Clin. Imag*. 2003; 27(2): 109—11.
12. Godeberge Ph., dir. *Anorectal diseases*. Paris: Medecine-Sciences Flammarion; 2008. 279 p.
13. Ali A. S., Hayes M. C., Birch B. et al. Health related quality of life (HRQoL) after cystectomy: comparison between orthotopic neobladder and ileal conduit diversion. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2015; 41(3): 295—9.
14. Heyns C. F. Pelvic lipomatosis: a review of its diagnosis and management. *J. Urol*. 1991; 146(2) 267—73.
15. Billing V., Mertens F., Domanski H. A., Rydholm A. Deep-seated ordinary and atypical lipomas: histopathology,

cytogenetics, clinical features and outcome in 215 tumours of the extremity and trunk wall. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2008; 90(7): 929—33.

16. Dei Tos A. P., Pedetour F. Atypical lipomatous tumour. In: *BJA FCDM, Hogendoorn P. C. W., Mertens F, eds. WHO classification of Tumours of soft tissue and bone. Vol. 4. Lyon: IARC Press; 2013: 33—6.*

17. Doyle A. J., Pang A. K., Miller M. V., French J. G. Magnetic resonance imaging of lipoma and atypical lipomatous tumour well-differentiated liposarcoma: observer performance using T1-weighted and fluid-sensitive MRI. *J. Med. Imag. Radiat. Oncol.* 2008; 52(1): 44—8.

18. Ohguri T., Aoki T., Hisaoka M. et al. Differential diagnosis of benign peripheral lipoma from well-differentiated liposarcoma on MR imaging: is comparison of margins and internal characteristics useful? *Am. J. Roentgenol.* 2003; 180(6): 1689—94.

19. Sun Y., Wang J., Chiang M. et al. Value of multimode sonography for assessment of pelvic lipomatosis compared with computed tomography. *J. Ultrasound Med.* 2016; 35(6): 1143—8.

20. Литтманн И. Оперативная хирургия. Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии; 1982. 1175 с. [Littmann I. Operative surgery. Hungary: Academy of Sciences of Budapest; 1982. 1175 s. (in Russian)]

21. Coindre J. M., Pedetour F., Aurias A. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virch. Arch.* 2010; 456(2): 167—79.

22. Rauh J., Klein A., Baur-Melnyk A. et al. The role of surgical margins in atypical lipomatous tumours of the extremities. *BMC Musculoskel. Dis.* 2018; 19: 152—8.

23. Gao W., Wang H., Liu J. et al. Multiple mesenteric well-differentiated liposarcoma complicated by purulent inflammation: A case report. *Oncol. Lett.* 2015; 9(3): 1333—6.

24. Weiss S. W., Rao V. K. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of “dedifferentiation”. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992; 16(11): 1051—8.

25. Nagano S., Yokouchi M., Setoguchi T. et al. Differentiation of lipoma and atypical lipomatous tumor by a scoring system: implication of increased vascularity on pathogenesis of liposarcoma. *BMC Musculoskel. Dis.* 2015; 16: 36.

26. Laurino L., Furlanetto A., Orviato E., Dei Tos AP. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipomatous tumors). *Semin. Diagn. Pathol.* 2001; 18: 258—62.

27. Lucas D. R., Nascimento A. G., Sanjay B. K. et al. Well-differentiated liposarcoma. The Mayo Clinic experience with 58 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994; 102(5): 677—83.

28. Kubo T., Sugita T., Shimose S. et al. Conservative surgery for well-differentiated liposarcomas of the extremities adjacent to major neurovascular structures. *Surg. Oncol.* 2006; 15(3): 167—71.

29. Sommerville S. M., Patton J. T., Luscombe J. C. et al. Clinical outcomes of deep atypical lipomas (well-differentiated lipoma-like liposarcomas) of the extremities. *ANZ J. Surg.* 2005; 75(9): 803—6.

30. Miglani U., Sinha T., Gupta S. K. et al. Rare etiology of obstructive uropathy: pelvic lipomatosis. *Urol. Int.* 2010; 84(2): 239—41.

Поступила 12.03.2020.

Принята к печати 27.03.2020.

#### Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться

на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

#### Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 562 от 09.09.2016, выданное Министерством информации Республики Беларусь

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, Ю. В. Граховская, С. К. Совкова

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.09.2020. Тираж 1606 экз. Заказ Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.