



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

ISSN 2782-6430

# КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

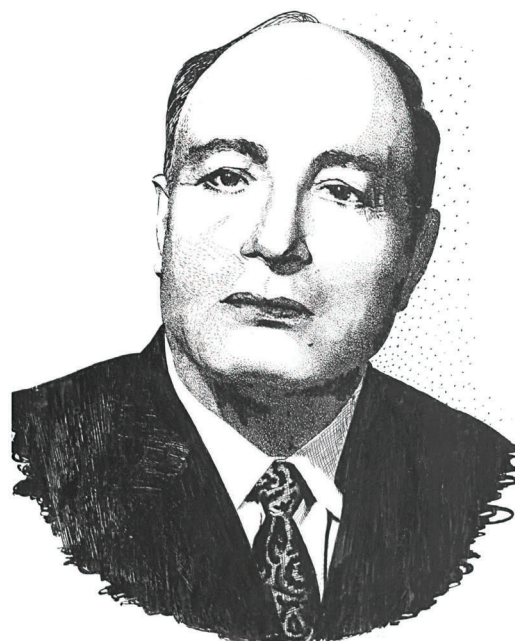
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

# CLINICAL BULLETIN

2024

№1



# МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ "ИЛЬИНСКИЕ ЧТЕНИЯ - 2024"

28 февраля 2024 г. в ФМБЦ им.А.И. Бурназяна ФМБА России состоялся международный научно-практический форум молодых ученых и специалистов «Ильинские чтения -2024».



Форум организован в честь выдающегося учёного, основоположника радиационной медицины – академика РАН, д.м.н., профессора Леонида Ильина, ушедшего из жизни в ноябре прошлого года. Вклад Леонида Андреевича в мировую науку колоссален, отметил в своем приветственном слове начальник Управления организации научных исследований ФМБА России Игорь Берзин.

«Ильинские чтения» посвящены всестороннему обсуждению основных направлений деятельности Федерального медико-биологического агентства, в его работе участвуют лидеры научной элиты. ФМБА России выражает уверенность, что традиции, заложенные Леонидом Андреевичем Ильиным, позволят открыть новые горизонты профессионального развития, укрепят успехи российской научной школы», подчеркнул Игорь Берзин.

Конференция молодых ученых проходит с 2018 года и собирает сотни молодых исследователей из России и стран ЕАЭС. В этом году форум посвятили мультидисциплинарным аспектам радиационной медицины и смежных с ней специальностей.



«Это уникальная площадка для общения и обмена опытом среди ведущих специалистов в области биофизики, радиационной медицины и сопряженных научных дисциплин. У вас есть прекрасная возможность использовать фундаментальные академические знания, которыми обладают ваши наставники, старшие товарищи, и интегрировать их в современную высокотехнологичную отрасль науки и инноваций», отметил в своем выступлении генеральный директор ГНЦ ФМБЦ им.А.И. Бурназяна ФМБА России Александр Самойлов.

Участников конференции поприветствовали председатель Молодежного совета ФМБА России Аркадий Дайхес, председатель Молодежного совета ФМБЦ им.А.И. Бурназяна Павел Сурин и член Совета наставников молодых ученых РАН Владимир Шипелин. Представитель Российской академии наук затронул тему важности межведомственного взаимодействия и предложил сотрудничество самым талантливым ученым и врачам ФМБЦ им.А.И. Бурназяна в Совете молодых ученых РАН.



Программа конференции состояла из четырех секций: «Актуальные вопросы радиационной безопасности и гигиены», «Радиационная биология, физика и химия», «Биомедицинские и аддитивные технологии» и «Инновационные методы в медицине».

Участники представили доклады и современные разработки в области радиационной медицины, биологии и химии, экологии, радиационной гигиены и безопасности, а также нанобиомедтехнологий, компьютерного моделирования и информационных технологий в биологии.



# КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

## ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

### 2024. № 1

Периодичность издания: четыре выпуска в год

Учредитель и издатель:

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

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

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

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

Редакционная коллегия [https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit\\_ru](https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru)

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

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

Редакционный совет [https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit\\_ru](https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru)

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

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

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

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

Правила рецензирования: [https://klinvest.fmbafmbc.ru/review\\_ru](https://klinvest.fmbafmbc.ru/review_ru)

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: [https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules\\_ru](https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules_ru)

Компьютерная верстка и техническое редактирование Лихачева С.К.

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

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

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

Подписано в печать 28.03.2024. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 8.25 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2024

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

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

# CLINICAL BULLETIN

Klinicheskii Vestnik

2024. № 1

Frequency of publication: four issues per year

Founder &amp; publisher:

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

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

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

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

**Astrelina T.A.** –

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

**Ahaladze G.G.** –

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

**Voskanyan S.E.** –

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

**Dubrov V.E.** –

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

**Efanov M.G.** –

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

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

**Ionova E.A.** –

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

**Kazakov V.F.** –

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

**Kolbahova S.N.** –

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

**Petinati N.A.** –

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

**Popugayev K.A.** –

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

**Rogacheva E.R.** –

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

**Rylova N.V.** –

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

**Sereda A.P.** –

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

**Sinkin M.V.** –

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

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

**Shakhnovich P.G.** –

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

**Sheikh Zh.V.** –

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

Editorial Council [https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit\\_ru](https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru)**Jaber Ibrahim** –

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

**Didkovskiy Nikolay Antonovich** –

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

**Kioichi Takaori** –

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

**Kotelnikov Gennady Petrovich** –

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

**Kulchitskaya Detelina Borisovna** –

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

**Nikoda Vladimir Vladimirovich** –

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

**Riden Tatyana Vladimirovna** –

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

**Stoyanovich Lyudmila** –

MD, PhD, Professor at the University of Belgrade

**Fedorova Nataliya Vladimirovna** –

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

**Fehse Boris** –

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

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

Electronic version of the journal: <https://klinvest.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>  
 Reviews of articles are presented on the NDL website: [https://klinvest.fmbafmbc.ru/review\\_ru](https://klinvest.fmbafmbc.ru/review_ru)  
 Requirements: [https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules\\_ru](https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules_ru)

Computer-aided makeup: Likhacheva S.K.

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

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

Signed to print 28.03.2024. Format 60×90/8. Offset printing. 8.25 printed sheets. 1000 copies. Order 2023

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

СОДЕРЖАНИЕ

- ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
- 5 **Стандарты проверки точности автоматических манжеточных сфигмоманометров: современное состояние дел**  
*Посохов И.Н., Праскурничий Е.А., Орлова О.С., Суходолова Е.А., Лысцева А.В., Лобова М.Д.*
- 14 **Ревматоидный артрит и лейкоз из больших гранулярных Т-лимфоцитов: описание клинического случая**  
*Праскурничий Е.А., Бадыкова К.М., Китаева Ю.С.*
- 18 **Лимфома Ходжкина и синдром Клайнфельтера: описание клинического случая**  
*Праскурничий Е.А., Бадыкова К.М., Китаева Ю.С., Лоткова О.Н.*
- 22 **Беременность, почки, артериальная гипертензия**  
*Посохов И.Н.*
- ХИРУРГИЯ
- 36 **Способ лечения ложных суставов ладьевидной кости путем применения надкостничных лоскутов на метакарпальных артериях**  
*Умников А.С., Величко М.Н., Терещук С.В., Гречухин Д.А.*
- 44 **Биологические методы лечения в травматологии и ортопедии**  
*Величко М.Н., Умников А.С., Белякова А.М., Штурмин А.В.*
- ОНКОЛОГИЯ
- 52 **Учет индекса коморбидности при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком (обзор литературы)**  
*Русайкина Ю.С., Завьялов А.А., Тырышкин А.И., Варламова С.Е.*
- 61 **Современный контроль качества онкологической помощи сопряжен с развитием медицинской информатики**  
*Завьялов А.А.*
- ЮБИЛЕИ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ
- 66 **К юбилею профессора Валентины Николаевны Олесовой**
- 68 **Содержание журнала Клинический Вестник за 2023 год**

CONTENTS

INTERNAL DISEASES	5	<b>Validation Standards for Automatic Cuff-Based Sphygmomanometers: State of the Art</b> <i>Posokhov I.N., Praskurnichiy E.A., Orlova O.S., Sukhodolova E.A., Lystseva A.V., Lobova M.D.</i>
	14	<b>Rheumatoid Arthritis and Large Granular T-Lymphocyte Leukemia: a Clinical Case Report</b> <i>Praskurnichiy E.A., Badykova K.M., Kitaeva Yu.S.</i>
	18	<b>Hodgkin's Lymphoma and Klinefelter's Syndrome: Description of a Clinical Case</b> <i>Praskurnichiy E.A., Badykova K.M., Kitaeva Yu.S., Lotkova O.N.</i>
	22	<b>Pregnancy, kidneys, hypertension</b> <i>Posokhov I.N.</i>
SURGERY	36	<b>A Method of Treating False Scaphoid Nonunion by Applying Periosteal Flaps on Metacarpal Arteries</b> <i>Umnikov A.S., Velichko M.N., Tereshchuk S.V., Grechukhin D.A.</i>
	44	<b>Biological treatment methods in traumatology and orthopedics</b> <i>Velichko M.N., Umnikov A.S., Belyakova A.M., Shturmin A.V.</i>
ONCOLOGY	52	<b>Taking into Account the Comorbidity Index when Performing Anti-Tumor Drug Therapy in Elderly and Senile Patients with Colorectal Cancer (Literature Review)</b> <i>Rusyaykina Yu.S., Zavialov A.A., Tyryshkin A.I., Varlamova S.E.</i>
	61	<b>Modern Quality Control of Oncological Care Is Associated with the Development of Medical Informatics</b> <i>Zavialov A.A.</i>
ANNIVERSARY AND MEMORABLE DATES	66	<b>For the Anniversary of Professor Valentina Nikolaevna Olesova</b>
	68	<b>Contents of the journal Clinical Bulletin for 2023</b>

И.Н. Посохов<sup>1</sup>, Е.А. Праскурничий<sup>1,2</sup>, О.С. Орлова<sup>1,2</sup>, Е.А. Суходолова<sup>2</sup>, А.В. Лысцева<sup>2</sup>, М.Д. Лобова<sup>1</sup>

## СТАНДАРТЫ ПРОВЕРКИ ТОЧНОСТИ АВТОМАТИЧЕСКИХ МАНЖЕТОЧНЫХ СФИГМОМАНОМЕТРОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДЕЛ

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва

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

### Резюме

Для того, чтобы избежать гипо- или гипердиагностики гипертензии, клиницисту требуется быть твёрдо уверенным в инструментах измерения, которыми в последнее время становятся многочисленные автоматические манжеточные сфигмоманометры. Решением такой задачи представляется более широкое внедрение валидации (проверки точности) манжеточных устройств в исследовательских структурах. В данном обзоре представлен ряд аспектов, которые являются актуальными для ведущейся в настоящее время работы по разработке единого универсального стандарта такой валидации.

**Ключевые слова:** сфигмоманометр, валидация, протокол валидации, стандарт валидации

**Для цитирования:** Посохов И.Н., Праскурничий Е.А., Орлова О.С., Суходолова Е.А., Лысцева А.В., Лобова М.Д. Стандарты проверки точности автоматических манжеточных сфигмоманометров: современное состояние дел // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №1. С. 05–13. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-05-13

I.N. Posokhov<sup>1</sup>, E.A. Praskurnichiy<sup>1,2</sup>, O.S. Orlova<sup>1,2</sup>, E.A. Sukhodolova<sup>2</sup>, A.V. Lystseva<sup>2</sup>, M.D. Lobova<sup>1</sup>

## Validation Standards for Automatic Cuff-Based Sphygmomanometers: State of the Art

<sup>1</sup>International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

### Abstract

To avoid under- or overdiagnosis of hypertension, the clinician needs to have firm confidence in the measurement tool. Recently, numerous automatic cuff-based sphygmomanometers have become this tool. The solution to this problem appears to be a wider introduction of device validation (accuracy check) activities in research structures. This review presents a number of aspects that are relevant to the ongoing work to develop a global universal standard for such validation.

**Keywords:** sphygmomanometer, validation, validation protocol, validation standard

**For citation:** Posokhov IN, Praskurnichiy EA, Orlova OS, Sukhodolova EA, Lystseva AV, Lobova MD. Validation Standards for Automatic Cuff-Based Sphygmomanometers: State of the Art. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.1:05-13. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-05-13

Общепризнано, что для надёжной диагностики артериальной гипертензии и других заболеваний, сопровождающихся выходящими за рамки нормальных значениями артериального давления (АД), требуется точное измерение АД. Согласно исследованиям, даже незначительные (в пределах 1–2 мм рт. ст.) отклонения от требуемой точности приводят к довольно масштабным неблагоприятным последствиям на уровне популяции [1]. Это обусловлено тем, что нормотензия переходит в патологическое явление (то есть в болезнь) в том случае, если АД начинает превышать определённый предел, и, таким образом, этот переход от нормы к патологии зависит исключительно от измерения как такового. Следовательно, для того, чтобы избежать гипо- или гипердиагностики гипертензии, клиницисту требуется быть твёрдо уверенным в инструментах измерения, которыми в последнее время становятся многочисленные автоматические манжеточные сфигмомано-

метры (АМС), используемые для измерения АД в амбулаторных, домашних и офисных условиях [2]. В связи с этим первоепенное значение приобретает оценка точности устройств, доступных на рынке. Положительный результат оценки их точности с учётом всего вышеизложенного обозначает применимость испытанного АМС в клинической практике; сам процесс оценки применимости (или точности) называется «валидация» (от лат. *validus* – «здоровый, крепкий, сильный»).

Ртутные сфигмоманометры не требуют валидации, поскольку все они служат «золотым стандартом», ведь при измерениях исследователь непосредственно наблюдает ртутный столб и выражает результат в миллиметрах ртутного столба. Для точного измерения здесь требуется лишь отсутствие нарушений слуха и определённая тренировка оператора в правильной интерпретации тонов Короткова. Также не требуют валидации ручные anerо-

идные сфигмоманометры: они требуют тех же самых условий со стороны оператора плюс соответствие циферблатной шкалы высоте ртутного столба, что достигается регулярной калибровкой метрологических службами. Основным отличием многочисленных АМС является наличие у них разнообразных, отличающихся от модели к модели алгоритмов и функций «подгонки» для получения таких значений АД на дисплее, которые в среднем по популяции были бы близки к эталонным. Принципы этих алгоритмов у каждого производителя свои; более того, они отличаются среди выпускаемых на рынок моделей продуктовой линейки, и даже у одной модели с разными (как это принято в нездоровой практике некоторых фирм) «прошивками» программного обеспечения. Никакие алгоритмы, функции, или принципы не раскрываются производителями публично, поэтому клиницисту для того, чтобы быть твёрдо уверенным в своём инструменте измерения АД, остаётся доверять либо рекламным заверениям о точности «патентованного» АМС, либо публикациям о валидационных исследованиях, проведённых экспертами с разной степенью независимости или аффилированности с использованием научно принятого протокола [2].

### История развития научных протоколов валидации

Совершенно очевидно, что цели врачей и производителей АМС отличаются. В индустрии приборостроения на первом месте стоит получение прибыли. Интересы человека, страдающего от заболевания, которые врачи ставят даже выше своих собственных, для производителей, не имеющих клинического воспитания, могут быть второстепенными, а то и вовсе необязательными. Речь о якобы существующей «заботе о здоровье» может идти исключительно лишь в рекламных лозунгах. Эти противоречия в ориентирах врачей и производителей достаточно давно принуждают найти компромисс, обеспечивающий уверенность в диагнозе. Так, «погоня за точностью» описывается в классических учебниках, упоминающих отчаянное заявление известного врача, сделанное в 1918 году: «В настоящее время рынок наводнен всевозможными приборами для оценки артериального давления, поэтому важно, чтобы потенциальный покупатель мог отличить хорошее от плохого» (цит. по [4]).

Однако научную основу способы отличать «хорошее от плохого» начали приобретать только в 1980-х годах. В 1987 году стандарт для автоматических мониторов АД ассоциации по развитию медицинского оборудования США (ААМІ) включал специально разработанную процедуру клинической валидации [5]. Затем в 1990 году Британское общество гипертензии (ВНС) опубликовало протокол, по которому рекомендовалось проводить валидацию АМС, и который, унаследовав многие особенности стандарта ААМІ, также имел и много важных отличий, в частности, внесённых Bland M и Altman D [6]. Стандарт ААМІ был пересмотрен в 1992 и 2002 годах, а протокол ВНС — в 1993 году [8,9].

Следует также упомянуть протокол Немецкой лиги гипертензии, представленный в 1999 году [10]. В 2002 году рабочая группа Европейского общества гипертензии (ESH) по измерениям АД разработала Международный протокол ESH-IP, требующий меньший размер выборки ( $N = 33$  по сравнению с  $N = 85$  в протоколах ААМІ и ВНС) [11]. Меньший размер выборки был временной (и, по всей видимости, неоправданной) мерой, и в 2010 году была опубликована пересмотренная версия ESH-IP с более строгими критериями [12]. Упоминается в литературе и стандарт EN 1060-4, который опубликовал в 2004 году Европейский комитет по стандартизации (CEN) [13]. Ещё один стандарт, ANSI/AAMI/ISO, который включил аспекты предыдущих (например, размер выборки и критерии валидации), разработан ISO и был принят Комитетом по сфигмоманометрам ААМІ в 2009 году, а затем пересмотрен в 2013 году [14, 15].

Авторы различных протоколов валидации стали осознавать, что как науке, так и пациентам было бы лучше, если бы все устройства для измерения АД оценивались на предмет точности в соответствии с согласованным единым протоколом валидации, получившим глобальное признание. Поэтому эксперты ААМІ, ESH и ISO, выступив с международной инициативой, согласились разработать универсальный стандарт валидации АМС и согласовали ключевые аспекты процедуры валидации в качестве основы для единого универсального протокола [16]. Пока для глобального использования рекомендован стандарт ISO 81060-2:2018 [17], а работа над универсальным стандартом ААМІ/ESH/ISO всё ещё идёт по настоящее время [18]. Как только эта работа экспертов ААМІ/ESH/ISO будет полностью закончена, она будет считаться единым универсальным стандартом и заменит все предыдущие стандарты или протоколы.

### Мера эффективности валидации, количество и характеристика добровольцев

Для суждения о мере или для измерения эффективности валидации используют термин «допустимая ошибка» (устоявшийся англоязычный термин: «tolerable error»). Нужно твёрдо понимать, что «допустимая ошибка» отражает вариативность методологии валидации, а не уровень якобы «нормальной» неточности АМС. Вариативность методологии оценивают вероятностью, с которой «допустимое», то есть меньшее определённого предела, отклонение может встретиться.

В настоящее время эксперты ААМІ/ESH/ISO приняли в качестве компромисса, что «допустимая ошибка» должна быть менее 10 мм рт. ст. (при использовании среднего значения трех показаний АД для отдельного человека по сравнению с эталонным методом) и расчетная вероятность её должна быть более 85 %. Компромисс учитывал эффективность валидаций доступных в настоящее время мониторов АД и более ранние требования ANSI/AAMI/ISO [15] и ESH-IP, допускающие ошибку 10 мм рт.ст. с частотой 12–18 % [12].

Ожидается, что установка этого уровня требований позволит отделить устройства с «высокой» или



«средней точностью» от устройств с «низкой точностью» (недопустимых). Однако эксперты подчёркивают, что «высокая точность», согласно такому определению, не обязательно означает «отлично» [16].

В этой связи можно привести следующий пример: допустим, что АМС при каждом использовании (то есть абсолютно у всех людей) фактически даёт значения среднего из трёх показаний на 7–8 мм. рт. ст. отличающиеся от значений, полученных эталонным методом. Торговцы таким оборудованием вполне могут ввести неискущённого в требованиях стандартов врача в заблуждение, ссылаясь на «допустимую ошибку» и выдавая её не за меру эффективности валидации, а за якобы «нормальную» неточность.

С точки зрения клинициста, обеспокоенного масштабными последствиями неточного измерения АД на уровне популяции [1], безусловно, необходим даже не компромисс, установленный в настоящее время, а более качественный уровень измерения. В связи с этим эксперты ААМІ/ESH/ISO призывают отрасль продолжать усилия по технологическому совершенствованию АМС [16], и есть надежда на то, что в будущем большее количество максимально точных устройств сместит вышеуказанный критерий в сторону более жёстких требований.

Важным вопросом является оптимальный размер выборки ( $N$ ), по которой определяют вероятность «допустимой ошибки». Меньший  $N$  может снизить затраты (времени, ресурсов и др.) на проведение валидационных исследований, однако он одновременно снижает также и мощность исследования, и, кроме этого, не позволяет оценить подгруппы, например, для разных размеров манжет, возрастных или особых групп населения [19]. Расчёты [16] показывают, что  $N = 35$ :

- адекватно для устройств с «высокой точностью» (определяемое как средняя разница АД между измерениями эталонного и тестируемого устройства и стандартное отклонение [SD] этой разницы как  $0 \pm 3$ –6 мм рт. ст.), при этом вероятность «непрохождения» валидации (или устоявшийся английский термин «fail») составляет менее 14 %;
- адекватно для устройства «низкой точности» (разница  $6$ –8  $\pm 5$ , или  $0 \pm 10$ –12, или  $4$ –6  $\pm 8$  мм рт. ст.), поскольку вероятность «непрохождения» 94 %;
- неадекватно для устройства «средней точности» (разница  $4 \pm 5$  мм рт. ст.), так как вероятность «непрохождения» составляет 28 %, что неприемлемо много.

Учитывая, что многие из доступных в настоящее время мониторов АД имеют уровень «умеренной точности», специалистами ААМІ/ESH/ISO предлагается  $N = 85$ . Это также необходимо для стратификации по размеру манжеты (или по другим подгруппам) [17].

В настоящее время совершенно ясно, что в исследование общей популяции следует включать добровольцев старше 12 лет, не получающих или получающих лечение. Из 85 человек мужчин, как и женщин, должно быть не менее 30 %. Не менее 5 % исследованных должны иметь систолическое АД (САД) 100 мм рт. ст. или менее, не менее 5 % — с уровнем не ниже 160 мм рт. ст. Большее количество,

20 % — с давлением не менее 140 мм рт.ст. и не менее 5 % — с диастолическим АД (ДАД) 60 мм рт.ст. или ниже, не менее 5 % — с давлением не ниже 100 мм рт.ст. и не менее 20 % — с давлением не ниже 85 мм рт.ст. [16].

#### **Нововведение: подгруппы по размерам манжет**

Ранее было хорошо известно, что слишком маленький размер манжеты при аускультативном способе измерения приводит к ложно высокому АД. В настоящее время проведено достаточно исследований, чтобы утверждать о подобных закономерностях и для «осциллометрического» способа, который используют большинство АМС [20]. Поэтому следует учитывать вопросы, связанные с камерами манжет, или, как это обозначают специальным термином в современной литературе, с системой «манжета-рука-артерия». Изменение размера манжеты вызывает не только смещение показаний в сторону больших или меньших значений АД, но и изменение морфологии, используемой для расчёта АД огибающей графика амплитуд «осциллометрических» волн, как показано в исследовании [21]. Поскольку устройства, имеющиеся на рынке, обычно снабжаются не менее чем 2 вариантами манжет с разными размерами, можно утверждать, что автоматический сфигмоманометр совместно с каждой разновидностью манжеты является отдельным вариантом «осциллометрической» системы, и точность каждой из таких систем в идеале должна быть отдельно определена по научно принятому протоколу валидации с  $N = 85$ .

Однако на практике данное требование затруднительно для исследователей. Поэтому экспертами ААМІ/ESH/ISO было решено, что следует ввести требование стратифицированных по размерам манжет подгрупп так, чтобы обеспечить равномерное представление всех манжет, что и появилось в уже действующем на настоящее время стандарте ISO 81060-2:2018 [17]. Причём, чтобы точность одной манжеты не «маскировала» точность другой, предложено указывать результаты для каждой манжеты отдельно.

Для АМС, имеющих несколько ( $n$ ) манжет, каждая манжета должна быть испытана как минимум на  $1/(2n)$  пациентов, при этом как минимум у 40 % пациентов окружность руки должна находиться в пределах верхней половины указанного диапазона манжеты и у не менее 40 % — в нижней половине. Если устройство снабжено единственной манжетой, то имеются дополнительные условия: у не менее 20 % пациентов окружность руки должна находиться в пределах верхнего квартиля, у не менее 20 % — нижнего; у не менее 10 % в верхнем октиле и у не менее 10 % в нижнем октиле [17]. Все манжеты должны быть подробно описаны в отчёте об исследовании.

#### **Особые группы населения: общие соображения**

Не только окружность руки может влиять на точность АМС, но и принадлежность к некоторым особым группам населения. Выделение такой группы из всеобщей может быть основано на теоретических или клинических доказательствах различий в точности измерений у людей, которые её составляют.

Примером теоретических доказательств могут служить сведения об изменениях гемодинамики и водно-солевого обмена при беременности, фосфатно-кальциевого обмена при гемодиализе, анатомические особенности детей и т.д., а примером клинических – «удачи» в валидационных исследованиях одних АМС и «неудачи» в исследованиях других.

Такое явление, когда автоматическое устройство, демонстрирующее достаточную точность, может не удовлетворять требованиям стандартов в некоторых, специально отобранных, группах населения обнаруживалось уже начиная с времён первых разработанных стандартов [3]. Для врачей узких специальностей (акушеров-гинекологов, педиатров, нефрологов, геронтологов и др.) это означало отсутствие уверенности в правильности диагностики у пациентов, о которых они заботятся в силу своей специальности. В свою очередь, это обусловило необходимость отдельных валидационных исследований в особых группах населения, а также выработки специальных требований протоколов к таким исследованиям.

Исторически рассматривались три основные особые группы населения, требующие отдельной валидации:

- дети младше 3 лет;
- беременные женщины;
- пациенты с фибрилляцией предсердий [22].

Упомянуты также люди с окружностью руки более 42 см [16]. Однако в современном действующем стандарте ISO 81060-2:2018 [17] описывают требования только к валидационным исследованиям у детей и беременных женщин. Но рекомендаций по валидации у людей с окружностью руки более 42 см и у пациентов с фибрилляцией предсердий не приводят, главным образом из-за проблем с определением эталонного метода измерения АД в таких ситуациях.

Кроме этого, в 2018 году экспертами ААМІ/ESH/ISO указывалось, что существуют дополнительные группы населения, которые потенциально можно рассматривать как «особые», включая подростков в возрасте 12–18 лет; лиц старше 80 лет; пациентов с терминальной стадией заболевания почек, с установленным сердечно-сосудистым заболеванием и др. При этом было заявлено, что существует неопределенность в отношении адекватности существующих данных, что позволяет лишь предположить измененную точность электронных манжетных мониторов АД в этих группах [16].

В дальнейшем была сформирована целевая группа с целью изучения данных «белых пятен» в стандарте валидации АМС, а в 2023 году получены клинические доказательства о целесообразности отдельных валидационных исследований ещё у двух «особых» групп:

- у подростков 12–18 лет;
- у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [18].

Доказательства заключались в выявлении устройств, которые прошли проверку в общей популяции, но не «сработали» в теоретически потенциально особых группах населения.

В целом, члены целевой группы ААМІ/ESH/ISO рассматривали расширенный список из 9 «потенциально» особых групп населения, выбранных на основе теоретических данных. К этим «потенциальным» особым группам относились, кроме вышеуказанных, также и:

- пациенты старше 65 лет;
- пациенты с сахарным диабетом 2 типа;
- пациенты с установленным сердечно-сосудистым заболеванием;
- пациенты с хроническими коронарными синдромами;
- пациенты с застойной сердечной недостаточностью;
- пациенты с инсультом;
- пациенты с заболеванием периферических артерий.

Клинических доказательств по этим теоретически «потенциальным» группам оказалось пока недостаточно, в связи с чем целевая группа ААМІ/ESH/ISO призывает медицинскую общественность к дополнительным исследованиям [18]. Критически рассматривая данный призыв, можно, однако, отметить, что отклик на него, скорее всего, возможен лишь в абсолютно независимых от производителей АМС исследовательских структурах. Клинические доказательства подразумевают «неудачи» в валидациях отдельных АМС, то есть отрицательные результаты исследований. К сожалению, исследователи, особенно отечественные, по ряду соображений не стремятся публиковать отрицательные результаты, а также, в надежде получить дополнительные «бонусы», отдают предпочтение таким результатам, которые более выгодны «дружественным» производителям, с которыми стараются найти «общий язык».

Следует отметить и другие вопросы, касающиеся общих положений относительно «особых» групп, включающие достаточное для надёжных выводов количество исследованных пациентов/добровольцев. Согласно формальному расчету размера выборки ( $N$ ), описанному выше, для каждой особой группы населения желательно иметь выборку из 85–90 пациентов, особенно если устройство снабжено несколькими манжетами, и есть необходимость в равномерном наборе подгрупп с разными размерами манжет, либо оно относится к АМС «средней» точности.

Клинический пример: в исследовании [23] (как и в рекламных материалах производителя) утверждается, что устройство «N» может быть использовано в педиатрической практике. Однако при внимательном рассмотрении отчёта об исследовании можно обнаружить, что величина выборки была равна 30, а  $SD = 4,9$  мм рт. ст. Согласно современным критериям и расчётам [16, 18], мощность исследования недостаточно адекватна, чтобы уверенно рекомендовать устройство для применения его у детей.

Тем не менее, на настоящий момент используется компромиссное решение [17]: в исследовании «особых» групп следует включать не менее 35 пациентов (а в исследования беременных – не

менее 45), при условии, что устройство предварительно успешно прошло валидацию на полном исследовании общей группы населения с участием 85 человек. «Связующее исследование» (в данных ситуациях исследование общей группы), направленное на экстраполяцию клинических результатов, полученных в общей популяции, на различные особые группы населения, широко используется для изучения лекарств, вакцин и медицинских устройств. Однако следует помнить, что если устройство предназначено исключительно для особой группы населения, но не для общей, то необходимо полное исследование с участием 85 пациентов [16].

### Специальная педиатрическая группа

Согласно действующему стандарту, если АМС предназначено только для общей группы взрослого населения, в него включают людей старше 12 лет. Однако, если устройство предназначено и для населения в целом, и для детей, в группу исследования можно включить 35 человек в возрасте от 3 до 12 лет (вместе с 50 пациентами в возрасте старше 12 лет); при этом критерии распределения АД должны быть точно такие же, как и описано выше для общей группы [17]. Необходимо также заметить, что в дополнение к формальному анализу общей выборки из 85 пациентов, средняя разница САД и ДАД (тест по сравнению с эталонным устройством) и её SD должны сообщаться также отдельно и для подгруппы в возрасте от 3 до 12 лет, и для подгруппы старше 12 лет [16].

Если же устройство имеет специальный «педиатрический» режим, то необходимо отдельное исследование по стандарту, предписанному для отдельных «особых» групп.

Имеются некоторые детали, на которые должны обращать внимание исследователи точности сфигмоманометров при измерениях АД у детей. Ряд исследований, описание которых можно найти в литературе, показывает, что на оценку 4 и 5 фазы тонов Короткова может сильно влиять подготовка исследователей, и что в качестве индикатора ДАД среди детей и подростков следует использовать 4 фазу, поскольку она показывает меньшую вариабельность между наблюдателями и более точно прогнозирует последующую гипертензию у взрослых [24]. Тем не менее, действующие стандарты предписывают использовать для эталонного ДАД 5 фазу тонов Короткова, а если она не слышна, то в этом случае ребёнка исключать из исследования [16].

### Специальная группа «беременность и преэклампсия»

В отличие от универсальных минимальных требований к специальным группам для валидационных исследований, в отношении оценки применимости АМС у беременных женщин в современном стандарте указывают свои правила. Так, размер выборки должен быть равным 45 женщин. При этом подгруппы стратифицируют не по АД, а по клиническому состоянию. Треть группы (15 женщин)

должны иметь преэклампсию, определяемую как САД/ДАД не менее чем 140/90 мм рт. ст. при наличии протеинурии, 15 женщин – гестационную гипертензию, определяемую как АД более 140/90 мм рт. ст., впервые обнаруженную во время беременности, без протеинурии, и остальные 15 женщин – с нормальным АД [17]. Ожидается, что в стандартах произойдёт исправление термина «гестационная» в связи с появлением в последних клинических рекомендациях классификации гипертензивных расстройств беременных с указанием «антенатально неклассифицируемой гипертензии» [25].

Те же соображения, что и в предыдущей специальной группе, относительно тонов Короткова, применимы и для группы беременных женщин.

### Новая специальная группа: «подростки в возрасте 12–18 лет»

Теоретически, широкий диапазон морфологии волн АД, наблюдаемых у подростков, подчеркивает гетерогенность этой популяции и отражает различные размеры тела и стадии их роста. Молодые люди имеют особые анатомические и физиологические характеристики: или очень эластичные артерии и большие различия между плечевым и центральным АД [26], или малые волны и низкую амплитуду тонов Короткова [27]. У подростков некоторые из вышеупомянутых характеристик гораздо больше похожи на характеристики детей, чем взрослых, на которых проводится большинство проверочных исследований. В недавнем обзоре сообщается о том, что имеются АМС, прошедшие общепопуляционное исследование, но оказались неприемлемо неточными у подростков [18].

Эти данные позволяют утверждать экспертам ААМ/ESH/ISO, что подростки могут рассматриваться как особая группа населения в валидационных исследованиях. Однако, как добавляют указанные эксперты в своём обзоре, необходимы дальнейшие исследования, предпочтительно с участием подростков и взрослых в рамках одного и того же исследования [18].

### Новая специальная группа: «хроническая болезнь почек»

ХБП включают гетерогенную группу пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, с протеинурией или без нее, находящихся или не находящихся на гемодиализе. Эти пациенты имеют очень высокий сердечно-сосудистый риск из-за повышенной жесткости артерий и изолированной систолической гипертензии, а ультрафильтрация плазмы и изменение объема внеклеточной жидкости приводят к значительным изменениям ОЦК и вариабельности АД [28].

Целевой группой ААМ/ESH/ISO обнаружены свидетельства того, что осциллометрические АМС могут иметь разную точность у пациентов с ХБП, по сравнению с населением в целом. Это позволяет утверждать, что пациенты с ХБП могут рассматриваться как особая популяция в валидационных исследованиях. Однако, опять, необходимы даль-

нейшие исследования, особенно у пациентов с поздней стадией ХБП, у которых специфические сердечно-сосудистые изменения особенно выражены [18].

### **Потенциальная специальная группа «лица старше 65 лет»**

Процесс старения вызывает значительные изменения в физиологии регуляции АД, а также в структуре и функции сердечно-сосудистой системы и, в частности, в свойствах артериальных стенок, которые являются местом непрямого измерения АД с помощью манжет. Артериальная жесткость, вызывающая систолическую гипертензию с низким ДАД, ортостатическую гипотензию, псевдогипертензию и высокую вариабельность АД, является дополнительными проблемами при измерении АД. Все эти явления и изменения выражены у очень пожилого населения (возраст > 80 лет) [29]. Примечательно, что протокол валидации BHS 1993 года был единственным, который классифицировал лиц старше 65 лет как особую группу населения, требующую отдельной валидации, наряду с группами детей и беременных женщин [9].

Тем не менее, целевой группой AAMI/ESH/ISO не удалось в достаточной мере обосновать выделение подгруппы пожилых людей в особую подгруппу (клинических свидетельств оказалось мало), впрочем, это не помешало призвать медицинскую общественность к дальнейшим исследованиям, особенно лиц старше 80 лет, у которых все признаки старения выражены наиболее сильно [18].

### **Потенциальная особая группа: «сахарный диабет 2 типа»**

Наличие диабета связано с высоким сердечно-сосудистым риском и более высокой жесткостью артерий, чем у людей, не страдающих диабетом, что может повлиять на точность осциллометрических устройств измерения АД [30]. Как и в предыдущем случае, данных пока недостаточно. Длительность диабета и наличие сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний могут быть ключевыми факторами точности осциллометрических мониторов АД в этой популяции и должны быть приняты во внимание в будущих валидациях [18].

### **Процедура и ход исследования**

В то время как золотым стандартом, с которым необходимо сравнивать испытуемые устройства, является аускультативный метод, ход которого неизменен, тестируемые устройства весьма разнообразны: ряд из них могут регистрировать данные во время нагнетания воздуха в манжету; имеются современные устройства, которые ради комфорта пациента стравливают воздух быстрее, чем это принято во время классического аускультативного метода; и, наконец, имеются хотя и недостаточно совершенные в вычислительном и техническом отношении, но сохранившиеся с прошлого века системы со «ступенчатым» стравливанием. Совершенно очевидно, что такое разнообразие АМС

делает невозможным метод валидации с одновременным измерением на одной руке.

В предшествующих современному протоколу стандартах, а именно в стандарте ANSI/AAMI/ISO [15], предлагался метод одновременной регистрации АД на двух руках, который решено сохранить и в настоящее время.

Однако предпочтительным методом сбора данных является метод с последовательным измерением на одной руке: он наиболее хорошо разработан, поддерживается всеми протоколами [5-15]. Стало общепринятым обозначение измерения эталонным (референтным) прибором буквой  $R$ , а тестируемым – буквой  $T$ . Начальное измерение, которое не используются в расчётах точности устройства, обозначают  $R_0$  и  $T_0$ . Далее вперемежку идут измерения  $R_1, T_1, R_2, T_2, R_3, T_3$  и  $R_4$  (следует обратить внимание, что серия измерений начинается и заканчивается эталонным измерением).

Эталонные измерения проводят обязательно аускультативным способом, причём они осуществляются одновременно двумя обученными наблюдателями с использованием двойного стетоскопа, соединенного с Y-образной трубкой, но так, чтобы не иметь представления о показаниях друг друга (например, с использованием специальной перегородки, устанавливаемой на столе). Обязательным условием является тренировка наблюдателей и не ранняя, чем за 12 месяцев, их квалификация на «согласование» (устоявшийся термин «agreement») показателей, согласно критериям, описанным в протоколе BHS [6]. Тренировка заключается в использовании специальных видеозаписей, в которых демонстрируются ртутный столб и соответствующие его движению аудиограммы. Такие видеозаписи были опубликованы BHS; в настоящее время свободно доступен эквивалентный набор упражнений с комментариями на русском языке [31]. Проверка критериев «согласия» между тренирующимися исследователями заключается в проведении у 5 человек 10 измерений АД с использованием одного разветвлённого стетоскопа с получением 50 записей у каждого исследователя и эксперта, при этом:

- 90 % записей АД у исследователей и эксперта не должны отличаться более чем на 5 мм рт. ст., и 98 % — не более чем на 10 мм рт. ст.;
- 85 % записей АД при сравнении между каждым исследователем не должны отличаться более чем на 5 мм рт. ст., и 95 % — не более чем на 10 мм рт. ст.;
- При невыполнении указанных требований требуется повторная тренировка по видеозаписям.

Для процедуры исследования необходим третий наблюдатель (супервайзер), который осуществляет контроль процедуры валидации, адекватности измерений АД эталонным и тестовым устройствами, «согласия» между двумя наблюдателями, которые не должны знать о величине или направлении их разногласий, а также любых других вопросов во время валидации.

Процедура проверки начинается с того, что пациент сидит удобно и расслабленно в течение как минимум 5 минут. Его спина и рука поддерживаются,

середина плеча находится на уровне сердца, ноги не скрещиваются, стопы стоят на полу. На протяжении всей процедуры валидации необходимо избегать разговоров и любых других помех. Измерения следует проводить с интервалом не менее 60 с.

Супервайзер проверяет каждую пару тестового/эталонного измерения АД. Если одно из них (тестовое или эталонное АД) необходимо исключить (из-за неисправности тест-устройства или разногласий наблюдателей  $> 4$  мм рт. ст. по САД или ДАД), то супервайзер подаёт команду сделать еще одну пару измерений АД (тестовое и эталонное). Разрешается делать максимум восемь пар (четыре дополнительных пары) измерений.

В отчёте необходимо приводить сравнение АД, полученных наблюдателями во время валидационного исследования (средняя разница, стандартное отклонение и диапазон), а также количество повторных измерений. Пациенты с разницей САД более 12 мм рт. ст. и/или ДАД более 8 мм рт. ст. в любых двух из четырех эталонных (в среднем, у двух наблюдателей) измерений АД ( $R_1-R_4$ ) должны быть исключены.

Впервые в стандарте ISO 81060-2:2018 оговаривается применение нертутных (анероидных) сфигмоманометров, с помощью которых могут быть получены эталонные записи АД. Максимально допустимая погрешность их должна составлять 1 мм рт. ст. В начале каждого валидационного исследования точность таких исследований должна быть обеспечена метрологической службой [17].

Каждое из эталонных измерений АД ( $R_0-R_4$ ) должно представлять собой среднее значение одновременных показаний двух наблюдателей. Каждое из измерений тестового устройства сравнивается со средним значением предыдущего и следующего эталонного показания АД (например,  $T_1$  со средним значением  $R_1-R_2$ ,  $T_2$  со средним значением  $R_2-R_3$ ,  $T_3$  со средним значением  $R_3-R_4$ ). Различия рассчитываются путем вычитания эталонного измерения АД из измерения тестируемого устройства. Для оценки данных валидационного исследования должны применяться средняя разница АД (тест по сравнению с эталонным устройством) и ее стандартное отклонение, рассчитанные по определённым формулам [17].

Также должно быть указано количество абсолютных различий АД (тестовое АД минус среднее значение предыдущих и следующих эталонных показаний АД) в пределах 5, 10 и 15 мм рт.ст., как это было принято в протоколе ESH-IP [12]. Эта категоризация важна для того, чтобы данные валидации могли быть понятны различным потенциальным пользователям, то есть врачам, общественности, промышленности и другим. Кроме этого, в отчётах следует приводить стандартизированные диаграммы рассеяния Бланда-Альмана.

#### **Качество и надежность отчетов о валидационных исследованиях**

В последние годы эксперты ААМІ/ESH/ISO стали обращать внимание на возможность нарушений протоколов валидаций, которые, возможно, ни-

как не учитываются в процессе рецензирования в научных журналах [16]. Эксперты признают, что для предотвращения таких нарушений и для предоставления полных данных необходимо разработать инструменты и формы (в печатном и электронном виде), аналогичные, например, тем, которые были в пересмотренном ESH-IP [12]. Признаётся также необходимость мер, обеспечивающих прозрачность отбора данных для включения в анализ, то есть указание причин исключения данных и внесение данных в хронологическом порядке при заполнении диапазонов АД (например, электронные онлайн-формы отчетов). Это должно обеспечивать защиту от потенциального исключения неточных данных, когда фактический размер выборки, необходимый для заполнения всех диапазонов АД, превышает заданный размер выборки [16].

В отечественной практике требуется особенное усиление мер, регулирующих валидацию и оборот АМС, включая обеспечение независимости, должной квалификации и сертификации экспертов, проводящих исследование, обязательный аудит полученных ими сведений, а также создание адекватной системы обращения с данными, что важно для в принципе для всех биомедицинских исследований [32]. В плане квалификации исследователей можно отметить требование протокола ISO 81060-2:2018 соблюдать стандарты надлежащей клинической практики (GCP). Однако, к сожалению, эти требования могут вполне успешно игнорироваться авторами, зависящими от щедрых производителей АМС, для которых публикации о валидационных исследованиях служат лишь маркетинговыми инструментами. В качестве предварительных мер в распознавании таких производителей могут быть рекомендованы так называемые «красные флаги», то есть признаки, при наличии которых все публикации, касающиеся продуктов таких «приборостроителей» следует более пристально рассматривать на предмет «подозрительных отклонений»:

- две и более статьи о валидациях, отозванные издателями;
- валидационные статьи в журналах одного и того же издательства, особенно издательства, публикующего за плату по модели «open access» (исключение: журнал, специализирующийся на валидациях «Blood Pressure Monitoring»);
- все статьи несмотря на то, что они подписаны разными «авторами», написаны в одном и том же литературном стиле, иллюстрированы похожими и частично совпадающими иллюстрациями;
- «авторы» статей живут и работают по соседству с производителем;
- «авторы» (или реальные авторы) скрывают свое финансирование производителем (например, спонсирование издания монографий);
- избыточное количество в рекламных материалах производителя сертификатов, свидетельств, почётных грамот, не относящихся к клиническим аспектам применения (например, грамоты «почётный экспортёр области», «участник бизнес-форума» и т.п.).

## Заключение

Современное состояние дел в стандартах, описывающих проверку точности АМС, характеризуется определённой динамикой развития. В международном медицинском экспертном сообществе сейчас происходит выработка единого универсального стандарта валидации манжеточных устройств для измерения АД. Ряд аспектов процедуры валидации появились в последние несколько лет, подробное описание других аспектов ещё пока ожидается. К важным аспектам относятся исследования новых и потенциальных групп; однако в них есть несколько методологических проблем: специальные и общие группы населения изучались в разных исследовательских центрах, с использованием разных протоколов валидации, зачастую имели небольшой

размер выборки, нарушения протокола валидации или даже «предвзятость публикации» (отказ в публикации отрицательных валидаций).

Тем не менее, всё более остро стоит вопрос об удовлетворении потребности всех врачей в том, что обеспечивало бы твёрдую уверенность в используемых инструментах для диагностики состояний, при которых АД выходит за рамки определённых пределов. Решение данного вопроса представляется в более широком внедрении в исследовательских структурах деятельности по валидации АМС – исследований с относительно небольшими затратами ресурсов, легко планируемых в соответствии с уже заложенными ранее принципами, обладающих благодаря теоретическому обоснованию потенциальных групп достаточной научной новизной.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Campbell NRC, Padwal R, Picone DS, et al. The impact of small to moderate inaccuracies in assessing blood pressure on hypertension prevalence and control rates. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2020 Jun;22(6):939-942. doi: 10.1111/jch.13915.
- Picone DS, Padwal R, Stergiou GS, et al. How to find and use validated blood pressure measuring devices. *J Hum Hypertens*. 2023 Feb;37(2):108-114. doi: 10.1038/s41371-022-00718-5.
- Stergiou GS, Alpert BS, Mieke S, Wang J, O'Brien E. Validation protocols for blood pressure measuring devices in the 21st century. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2018 Jul;20(7):1096-1099. doi: 10.1111/jch.13294.
- Blood pressure measurement (Handbook of Hypertension Vol. 14) O'Brien, KO'Malley, editors. Elsevier, Alsterdam, 1991. 460 p. ISBN: 978-0444811622
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American National Standard. Electronic or automated sphygmomanometers ANSI/AAMI SP10-1987. 3330 Washington Boulevard, Suite 400, Arlington, VA 22201-4598, USA: AAMI; 1987.
- O'Brien E, Petrie J, Littler W, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens*. 1990 Jul;8(7):607-19. doi: 10.1097/00004872-199007000-00004.
- White WB, Berson AS, Robbins C, et al. National standard for measurement of resting and ambulatory blood pressures with automated sphygmomanometers. *Hypertension*. 1993 Apr;21(4):504-9. doi: 10.1161/01.hyp.21.4.504.
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American National Standard. Manual, electronic or automated sphygmomanometers ANSI/AAMI SP10-2002/A1. 3330 Washington Boulevard, Suite 400, Arlington, VA 22201-4598, USA: AAMI; 2003.
- O'Brien E, Petrie J, Littler W, et al. An outline of the revised British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens*. 1993 Jun;11(6):677-9. doi: 10.1097/00004872-199306000-00013.
- Tholl U, Lüders S, Bramlage P, et al. The German Hypertension League (Deutsche Hochdruckliga) Quality Seal Protocol for blood pressure-measuring devices: 15-year experience and results from 105 devices for home blood pressure control. *Blood Press Monit*. 2016 Aug;21(4):197-205. doi: 10.1097/MBP.0000000000000186.
- O'Brien E, Pickering T, Asmar R, Myers M, Parati G, et al; Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit*. 2002 Feb;7(1):3-17. doi: 10.1097/00126097-200202000-00002.
- O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit*. 2010 Feb;15(1):23-38. doi: 10.1097/MBP.0b013e3283360e98.
- Non-invasive sphygmomanometers – Part 4: Test procedures to determine the overall system accuracy of automated non-invasive sphygmomanometers. European Committee for Standardization EN 1060-4:2004. <https://shop.bsigroup.com>. [Internet] Accessed Feb 29, 2023.
- Non-invasive sphygmomanometers – Part 2: Clinical validation of automated measurement type. American National Standards Institute. ANSI/AAMI/ISO 81060-2, 2009. <http://webstore.ansi.org>. [Internet] Accessed Feb 29, 2023.
- Non-invasive sphygmomanometers – Part 2: Clinical investigation of automated measurement type. American National Standards Institute. ANSI/AAMI/ISO 81060-2:2013. <http://webstore.ansi.org>. [Internet] Accessed Feb 29, 2023.
- Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens*. 2018 Mar;36(3):472-478. doi: 10.1097/HJH.0000000000001634.
- International Organization for Standardization. ISO 81060-2:2018. Noninvasive sphygmomanometers: Part 2: Clinical investigation of intermittent automated measurement type. 2018. <https://www.iso.org/standard/73339.html>. [Internet] Accessed 29 Dec 2023].
- Stergiou GS, Menti A, Asayama K, et al. Accuracy of automated cuff blood pressure monitors in special populations: International Organization for Standardization (ISO) Task Group report and call for research. *J Hypertens*. 2023 May 1;41(5):811-818. doi: 10.1097/HJH.0000000000003403.
- Friedman BA, Alpert BS, Osborn D, et al. Assessment of the validation of blood pressure monitors: a statistical reappraisal. *Blood Press Monit*. 2008 Aug;13(4):187-91. doi: 10.1097/MBP.0b013e3283071a64.
- Ishigami J, Charleston J, Miller ER 3rd, et al. Effects of Cuff Size on the Accuracy of Blood Pressure Readings: The Cuff(SZ) Randomized Crossover Trial. *JAMA Intern Med*. 2023 Oct 1;183(10):1061-1068. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.3264.
- Amoore JN. Oscillometric sphygmomanometers: a critical appraisal of current technology. *Blood Press Monit*. 2012 Apr;17(2):80-8. doi: 10.1097/MBP.0b013e32835026b0.
- O'Brien E, Atkins N, Staessen J. Factors influencing validation of ambulatory blood pressure measuring devices. *J Hypertens*. 1995 Nov;13(11):1235-40. PMID: 8984119.
- Ledyayev MY, Stepanova OV, Ledyayeva AM. Validation of the PBLab 24-hour blood pressure monitoring system in a pediatric population according to the 1993 British Hypertension Society protocol. *Med Devices (Auckl)*. 2015 Feb 2;8:115-8. doi: 10.2147/MDER.S78515.
- Freedman DS, Foltz JL, Berenson GS. Differences between the fourth and fifth Korotkoff phases among children and adolescents. *Am J Hypertens*. 2014 Dec;27(12):1495-502. doi: 10.1093/ajh/hpu064.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- Посохов И.Н., Праскурничий Е.А. Факторы риска и патогенез изолированной систолической гипертензии молодых: современные точки зрения. *Практическая медицина*. 2021. Т. 19, No 5, С. 8-14 [Posokhov I.N., Praskurnichiy E.A. Risk factors and pathogene-

- sis of isolated systolic hypertension in the young: modern points of view. *Practical medicine*. 2021. Vol. 19, No 5, P. 8-14 [In Russ]
27. Lim SH, Kim SH. Blood pressure measurements and hypertension in infants, children, and adolescents: from the postmercury to mobile devices. *Clin Exp Pediatr*. 2022 Feb;65(2):73-80. doi: 10.3345/cep.2021.00143.
28. Sankaranarayanan N, Santos SF, Peixoto AJ. Blood pressure measurement in dialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004 Apr;11(2):134-42. doi: 10.1053/j.arrt.2004.01.005.
29. Stergiou GS, Dolan E, Kollias A, et al. Blood pressure measurement in special populations and circumstances. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Jul;20(7):1122-1127. doi: 10.1111/jch.13296.
30. Stergiou GS, Lourida P, Tzamouranis D, Baibas NM. Unreliable oscillometric blood pressure measurement: prevalence, repeatability and characteristics of the phenomenon. *J Hum Hypertens*. 2009 Dec;23(12):794-800. doi: 10.1038/jhh.2009.20.
31. Упражнения по точному измерению АД. [Exercises for accurate blood pressure measurement] <https://posohov.ru> [Internet] Accessed Feb 29, 2023.
32. Мелихов О. Г., Лукерин С. М., Зудин А. Б. Обращение с данными научных исследований в области медицины. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(2):173—177. [Melikhov O. G., Lukerin S. M., Zudin A. B. The handling and using of medical research data. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini*. 2020;28(2):173—177 In Russian] doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-2-173-177

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 29.02.2024. Принята к публикации: 14.03.2024.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 29.02.2024. Accepted for publication: 14.03.2024

Е.А. Праскурничий<sup>1,2</sup>, К.М. Бадькова<sup>1</sup>, Ю.С. Китаева<sup>1</sup>  
**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И ЛЕЙКОЗ ИЗ БОЛЬШИХ ГРАНУЛЯРНЫХ  
Т-ЛИМФОЦИТОВ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет  
им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва

Контактное лицо: Бадькова Ксения Михайловна: badykova.gem@gmail.com

### Резюме

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее опорно-двигательный аппарат. При РА часто развивается нейтропения, патогенез которой в настоящее время изучен недостаточно. Одной из причин развития тяжелой нейтропении может быть гематологическое заболевание, а именно Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лейкоцитов (ЛБГЛ). У трети пациентов с РА также диагностируется и ЛБГЛ, что обусловлено схожими патогенетическим механизмом. Клиническая картина при этом весьма разнообразна и недостаточно специфична, что вызывает затруднения при постановке диагноза. Целью данной работы стало проанализировать особенности ведения пациента с ревматоидным артритом, сочетающимся с Т-клеточным лейкозом из больших гранулярных клеток. Пациентка 1953 г.р. с длительным течением РА в анамнезе без специального лечения госпитализирована в гематологическое отделение с жалобами на выраженную слабость, проявления геморрагического синдрома. В общем анализе крови выявлена тяжелая анемия, лейкопения с агранулоцитозом и тромбоцитопения. Пациентке проведены дополнительные инструментальные обследования. Проводилась заместительная терапия с положительным эффектом. В данном случае не проводилось иммунофенотипирование периферической крови и диагноз был установлен на основании трепанобиопсии. По данным иммуногистохимического исследования диагностирован лейкоз из больших гранулярных Т-лимфоцитов, в связи чем пациентка получает лечение согласно национальным клиническим рекомендациям. Диагностика Т-ЛБГЛ является актуальным вопросом ввиду частой комбинации с РА, что говорит о необходимости проведения тщательной дифференциальной диагностики нейтропении у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, лейкоз из больших гранулярных Т-лимфоцитов, ЛБГЛ

**Для цитирования:** Праскурничий Е.А., Бадькова К.М., Китаева Ю.С. Ревматоидный артрит и лейкоз из больших гранулярных Т-лимфоцитов: описание клинического случая // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №1. С. 14–17. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-14-17

Е.А. Praskurnichiy<sup>1,2</sup>, К.М. Badykova<sup>1</sup>, Ju.S. Kitaeva<sup>1</sup>

## **Rheumatoid Arthritis and T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia: A Description of the Clinical Case**

<sup>1</sup>International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center  
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact person: Badykova Kseniya Mikhaylovna: badykova.gem@gmail.com

### Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease affecting the musculoskeletal system. Neutropenia often develops in RA, the pathogenesis of which is currently insufficiently studied. One of the causes of severe neutropenia may be a hematological disease, namely T-cell large granular lymphocyte leukemia (LGL). A third of patients with RA are also diagnosed with LGL, which is due to a similar pathogenetic mechanism. The clinical picture is very diverse and insufficiently specific, which causes difficulties in making a diagnosis. The purpose of this work was to analyze the features of the management of a patient with rheumatoid arthritis combined with T-cell leukemia from large granular cells. A patient born in 1953 with a long history of RA without special treatment was hospitalized in the hematology department with complaints of severe weakness, manifestations of hemorrhagic syndrome. The general blood test revealed severe anemia, leukopenia with agranulocytosis and thrombocytopenia. The patient underwent additional instrumental examinations. Substitution therapy was performed with a positive effect. In this case, peripheral blood immunophenotyping was not performed and the diagnosis was based on trepanobiopsy. According to the immunohistochemical study, leukemia from large granular T-lymphocytes was diagnosed, and therefore the patient receives treatment according to national clinical guidelines. Diagnosis of T-LGL is an urgent issue due to the frequent combination with RA, which indicates the need for a thorough differential diagnosis of neutropenia in this category of patients.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, large granular lymphocytic leukemia, LGLy

**For citation:** Praskurnichy EA, Badykova KM, Kitaeva YuS, Lotkova ON. Rheumatoid Arthritis and T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia: A Description of the Clinical Case. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.1:14-17. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-14-17



## Введение

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее, в первую очередь, суставы, а также и другие органы, и системы органов: кожу, глаза, сердце, почки, легкие. Часто поражаются костная ткань, хрящи, сухожилия, связки, что вызывает деформации и эрозии костей и суставов [1].

РА встречается довольно часто в популяции и его распространенность составляет около 2% среди всего взрослого населения [2]. Заболевание развивается преимущественно в возрасте от 35 до 60 лет [3]. И его развитие определяется сложным взаимодействием внешних и генетических факторов, ведущих к нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [4,5]. РА является классическим В-клеточным аутоиммунным заболеванием, для которого характерен синтез широкого спектра аутоантител с различной специфичностью. При этом, В-клетки участвуют в ко-стимуляции Т-клеток, активируют остеокласты и синтезируют широкий спектр «провоспалительных» цитокинов [6].

Актуальной проблемой при РА является развитие цитопении, механизмы которой, к сожалению, мало изучены. Развитие нейтропении обусловлено подавлением продукции нейтрофилов цитокинами и иммунными комплексами в костном мозге. Однако причиной развития агранулоцитоза при РА может быть Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лейкоцитов (ЛБГЛ). Данное заболевание представляет собой лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого являются большие гранулярные Т-лимфоциты (БГЛ), включающие в себя антигенпримированные цитотоксические Т-, НКТ-лимфоциты и НК-клетки [7,8]. В зависимости от типа клональных лейкоцитов выделяют: хроническое лимфопролиферативное заболевание НК-клеток» (ХЛПЗ-НК), в том случае, когда имеет место пролиферация CD3-/CD56+-клеток, а также ЛБГЛ из цитотоксических CD3+/CD8+-клеток Т-клеток (Т-ЛБГЛ). НК-ХЛПЗ встречается значительно реже, чем Т-ЛБГЛ и характеризуется более агрессивным течением с поражением лимфатических узлов, печени, селезенки и наличием В-симптомов, в то время как течение Т-ЛБГЛ имеет весьма длительный индолентный характер при Т-клеточной лейкоемии из больших гранулярных лимфоцитов (Т-ЛБГЛ) [9]. Т-ЛБГЛ занимает 85% всех случаев БГЛ-лимфопролиферации [10]. Как известно, Т-ЛБГЛ диагностируют преимущественно в возрасте 55—60 лет [11,12]. Этиология Т-ЛБГЛ до конца не ясна, однако отмечена четкая связь с развитием аутоиммунных заболеваний. В 25 - 30% случаев Т-ЛБГЛ сочетается с ревматоидным артритом (РА) [13].

Клинически Т-ЛБГЛ часто проявляется наличием неспецифических симптомов, таких как слабость (иногда в результате анемии), снижение массы тела, ночная потливость, повышение температуры тела. У пациентов определяется увеличенная селезенка, лимфоцитоз и нейтропения; возможна также анемия в связи с гипоплазией эрит-

роцитарного роста кроветворения. В подавляющем количестве пациентов диагноз устанавливается случайно при развитии частых инфекционных заболеваний. [14].

Сочетание РА и Т-ЛБГЛ примерно одинаковое среди пациентов мужского и женского пола, при этом по данным разных источников — отмечено преобладание женщин [13]. Однако заболеваемость РА встречается чаще в популяции пациенток женского пола, чем мужского [13,14]. Развитие данных заболеваний ассоциируется в большинстве случаев в аллелях HLA-DR4 и HLA-B\*44 [13,14]. Вероятно, сочетание РА и Т-ЛБГЛ является проявлением одного процесса, в основе которого лежит пролиферация Т-клеток в результате длительной стимуляции антигенами [13,14]. Основными клиническими проявлениями при РА+Т-ЛБГЛ является нейтропения, лимфоцитоз и спленомегалия.

Клиническая картина РА весьма разнообразна: от поражения костно-суставной системы и до изменений показателей крови. Течение некоторых форм РА с наличием «гематологических» симптомов, таких как нейтропения и спленомегалия, представляет актуальную дифференциально-диагностическую проблему, требующую особого внимания среди врачей-гематологов, ревматологов и терапевтов, в том числе, первичного звена.

## Цель

Анализ особенностей ведения пациента с ревматоидным артритом, сочетающимся с Т-клеточным лейкозом из больших гранулярных клеток.

## Клиническое наблюдение

Пациентка, 1953 г.р., поступила в гематологический стационар в феврале 2024г. с жалобами на выраженную слабость, геморрагические высыпания и гематомы на коже, рецидивирующие носовые кровотечения.

Из анамнеза заболевания выявлено, что у пациентки с марта 2023г. в общем анализе крови снижение гемоглобина до 90г/л (нормохромная, нормоцитарная анемия). Пациентка не обследовалась, за медицинской помощью не обращалась.

В октябре 2023г. отметила ухудшение самочувствия, нарастание слабости, повышение температуры до 37.5. Госпитализирована в стационар по месту жительства.

При обследовании в общем анализе крови выявлено снижение гемоглобина 52г/л (MCV 82фл, MCH 28пг), лейкоциты  $0.7 \cdot 10^9/\text{л}$  (нейтрофила  $0.4 \cdot 10^9/\text{л}$ ), тромбоциты  $94 \cdot 10^9/\text{л}$ ; витамин В12 193пг/мл, сывороточное железо 4.9 мкмоль/л, ферритин 3,8 мкг/л, фолиевая кислота 289 мкг. Проведено ультразвуковое исследование брюшной полости, по результатам которого определяются диффузные изменения в паренхиме печени по типу жирового гепатоза; застойный желчный пузырь, а также диффузные изменения поджелудочной железы и кисты обеих почек, спленомегалия. Для уточнения диагноза проведена МС КТ органов грудной клетки (13.10.2023г.), по результатам которой

определяется участок консолидации/субплевральный узел в S5 правого легкого. Для верификации патологического процесса проведена стерильная пункция (13.10.2023г.), по результатам которой костный мозг малоклеточный, бластов 1,8%, гранулоцитарный росток сужен. Пациентке установлен диагноз трехростковой цитопении, анемии тяжелой степени тяжести. Проведена заместительная гемотрансфузионная терапия, а также лечение цианкобалином и препаратами железа (мальтофер), с нормализацией показателей гемоглобина.

Для гистологического исследования выполнена трепанобиопсия подвздошной кости справа от 25.12.2023г. – данных за лимфоидную инфильтрацию костного мозга не выявлено. По данным миелограммы от 25.12.2023г. выявляется миелоидная гиперплазия и сдвиг в сторону более незрелых форм (промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов).

Проведено иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости 23.01.2024 №4995/23: умеренно выраженная гиперплазия гранулоцитарного ростка с умеренным сдвигом влево. Умеренно выраженные диспластические изменения мегакариоцитарного ростка. Т-клеточный лимфоцитоз костного мозга с преобладанием CD8<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup> клеток. Заключение: лейкоз из больших гранулярных Т-лимфоцитов.

Как известно из анамнеза пациентка с 2014г. наблюдается у ревматолога с ревматоидным артритом, серопозитивным с медленно-прогрессирующим течением и синдрома Шегрена. В настоящий момент имеется функциональная недостаточность суставов 2 степени (ФНС 2 ст.). По поводу ревматоидного артрита специфической терапии не проводилась, находилась на динамическом наблюдении.

На основании полученных данных пациентке сформулирован диагноз: Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, впервые выявленный. Болезнь Шегрена. Ревматоидный артрит, серопозитивный, медленно-прогрессирующее течение. ФН 2 ст.

С 13.10.2023 г. по настоящее время пациентка получает противоопухолевую индукционную терапию согласно национальным клиническим рекомендациям: метотрексат 10 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю и циклофосфамид 100 мг внутрь ежедневно, с дальнейшим наблюдением за течением РА, а также оценка эффективности проводимой терапии Т-ЛГБЛ.

### Обсуждение

Около трети случаев Т-ЛГБЛ сопряжено с течением РА. По-видимому, Т-ЛГБЛ развивается

вследствие длительной антигенной стимуляции Т-клеток. Развитие РА на фоне Т-ЛГБЛ маловероятно, но подобные случаи были описаны в литературе [15].

Сочетание Т-ЛГБЛ и РА встречается в 25-30% случаев заболеваемости. Хотя Т-ЛГБЛ является довольно редким лимфопролиферативным заболеванием. Диагноз устанавливается при микроскопическом исследовании и иммунофенотипировании периферической крови.

В данном клиническом случае, большие гранулярные лейкоциты не были выявлены в мазках периферической крови, при этом иммунофенотипирование периферической крови не было проведено.

В ходе диагностического поиска пациентке была выполнена трепанобиопсия подвздошной кости, хотя данное исследование не рассматривается как одно из первых дифференциально-диагностических тестов [13]. В данном клиническом случае при иммуногистохимическом исследовании трепанобиоптата подвздошной кости определена Т-клеточная клональность, что подтверждает опухолевую природу Т-ЛГБЛ.

Механизмы цитопении при РА и Т-ЛГБЛ в настоящий момент изучены недостаточно. Считается, что цитопения связана с прямым цитотоксическим действием клеток Т-ЛГБЛ на миело- и эритропоэз, при этом взаимосвязи между опухолевой инфильтрацией костного мозга и степенью цитопении не определяется [16].

По данным немногочисленных научных публикаций можно сказать, что Т-ЛГБЛ имеет медленно-прогрессирующее течение. Терапия Т-ЛГБЛ включает в себя применение цитостатических препаратов (метотрексата, циклофосфамида) и глюкокортикостероидов. Стоит отметить, что стандартная патогенетическая терапия РА также включает в себя метотрексат, но в меньших дозировках. Таким образом, данная пациентка, имеющая сочетание РА и Т-ЛГБЛ, имеет цитопению, включающую анемию, нейтропению и тромбоцитопению, обусловленную комплексным характером антигенного влияния на Т-лимфоциты.

### Выводы

Диагностика Т-ЛГБЛ представляет собой актуальный вопрос в связи с распространенностью встречаемости среди пациентов с РА. При наличии у больного с РА нейтропении необходимо проводить диагностику периферической крови с определением Т-клеточной клональности лимфоидных клеток для своевременной верификации Т-ЛГБЛ.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Derksen V.F., Huizinga Y.W. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis // *Seminars in Immunopathology*. – 2017. - 39 (4). – P. 437-446.
2. Silman A.J., Pearson J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis // *Arthritis Research & Therapy*. – 2002. - №3 (4). – P. 265-272.
3. Jacqueline B., Syed R., Ayman S. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment // *Medical Principles and Practice*. - 2018. - №6 (27). - С. 501-507.
4. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 290–331.
5. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. – 2016. – №388 (10055). – P. 2023-2038
6. Ревматоидный артрит. Российские клинические рекомендации // Ассоциация ревматологов России. – 2021.
7. Aljurf, Gluckman E., Dufour C. Congenital and Acquired Bone Marrow Failure. - 1st. - Cambridge: International Institute of Anticancer Research, 2017. – P. 274.
8. Sokol L., Loughran T. P. Jr. Large granular lymphocyte leukemia // *Oncologist*. – 2006. – №3 (11). – P. 263–273.
9. Чернова Н.Г., Сидорова Ю.В., Захарько Е.И. Протоочная цитометрия и ПЦР-исследование Т-клеточной клональности в разграничении опухолевой и реактивной пролиферации больших гранулярных лимфоцитов // *Гематология и трансфузиология*. - 2018. - С. 124-133.
10. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues // Lyon: IARC. – 2017. P. 348–350.
11. Zambello R., Trentin L., Facco M. Analysis of the T cell receptor in the lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: superantigen activation of clonal CD3+ granular lymphocytes. *Cancer Research*. – 1995. – №24 (55). – P. 6140–6145.
12. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Кременецкая А.М. Структура Т/НК-клеточных лимфатических опухолей в Гематологическом научном центре РАМН // *Проблемы гематологии и переливания крови*. – 2005. – №4. – С. 30–34.
13. Доронин В.А., Никитин Е.А., Сидорова Ю.В., Пивнчк А.В. Нейтропения при ревматоидном артрите и лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов // *Научно-практическая ревматология*. – 2003. - №1. – С. 11-18.
14. Сигидин Я.А., Лукина Г.В., Позднякова Е.С. Синдром Фелти и Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лейкоцитов - закономерное сочетание // *Научно-практическая ревматология*. - 2007. - №3. - С. 105-108.
15. Yoe J., Gause B.L., Curti B.D. Development of rheumatoid arthritis after treatment of large granular lymphocyte leukemia with deoxycoformycin // *American Journal of Hematology*. – 1998. – 3(57). – P. 253-257.
16. Agnarsson B.A., Loughran T.P. Jr, Starkebaum G., Kadin M.E. The pathology of large granular lymphocyte leukemia // *Human Pathology*. – 1989. - №7 (20). – P. 643-651.

## REFERENCES

1. Derksen V.F., Huizinga Y.W. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis // *Seminars in Immunopathology*. – 2017. - 39 (4). – P. 437-446.
2. Silman A.J., Pearson J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis // *Arthritis Research & Therapy*. – 2002. - №3 (4). – P. 265-272.
3. Jacqueline B., Syed R., Ayman S. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment // *Medical Principles and Practice*. - 2018. - №6 (27). - С. 501-507.
4. Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. Revmatologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. - Moskva: GE'OTAR-Media, 2008. – P. 290–331.
5. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. – 2016. – №388 (10055). – P. 2023-2038
6. Revmatoidny'j artrit. Rossijskie klinicheskie rekomendacii // Associaciya revmatologov Rossii. – 2021.
7. Aljurf, Gluckman E., Dufour C. Congenital and Acquired Bone Marrow Failure. - 1st. - Cambridge: International Institute of Anticancer Research, 2017. – P. 274.
8. Sokol L., Loughran T. P. Jr. Large granular lymphocyte leukemia // *Oncologist*. – 2006. – №3 (11). – P. 263–273.
9. Chernova N.G., Sidorova Yu.V., Zaxar'ko E.I. Protochnaya citometriya i PCZR-issledovanie T-kletochnoj klonal'nosti v razgranichenii opuxolevoj i reaktivnoj proliferacii bol'shix granuljarny'x limfocitov // *Gematologiya i transfuziologiya*. - 2018. - P. 124-133.
10. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues // Lyon: IARC. – 2017. P. 348–350.
11. Zambello R., Trentin L., Facco M. Analysis of the T cell receptor in the lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: superantigen activation of clonal CD3+ granular lymphocytes. *Cancer Research*. – 1995. – №24 (55). – P. 6140–6145.
12. Vinogradova Yu.E., Lucenko I.N., Kremenezkaya A.M. Struktura T/НК-kletochny'x limfaticeskix opuxolej v Gematologicheskom nauchnom centre RAMN // *Problemy' gematologii i perelivaniya krvi*. – 2005. – №4. – P. 30–34.
13. Doronin V.A., Nikitin E.A., Sidorova Yu.V., Pivnchk A.V. Nejtropeniya pri revmatoidnom artrite i lejkoz iz bol'shix granuljarny'x limfocitov // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. - 2003. - №1. – P. 11-18.
14. Sigidin Ya.A., Lukina G.V., Pozdnyakova E.S. Sindrom Felti i T-kletochny'j lejkoz iz bol'shix granuljarny'x lejkcitov - zakonomernoe sochetanie // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. - 2007. - №3. - P. 105-108.
15. Yoe J., Gause B.L., Curti B.D. Development of rheumatoid arthritis after treatment of large granular lymphocyte leukemia with deoxycoformycin // *American Journal of Hematology*. – 1998. – 3(57). – P. 253-257.
16. Agnarsson B.A., Loughran T.P. Jr, Starkebaum G., Kadin M.E. The pathology of large granular lymphocyte leukemia // *Human Pathology*. – 1989. - №7 (20). – P. 643-651.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 29.02.2024. **Принята к публикации:** 14.03.2024.

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

**Financing.** The study had no sponsorship.

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

**Article received:** 29.02.2024. **Accepted for publication:** 14.03.2024

nDOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-18-21

Е.А. Праскурничий<sup>1,2</sup>, К.М. Бадыкова<sup>1</sup>, Ю.С. Китаева<sup>1</sup>, О.Н. Лоткова<sup>2</sup>  
**ЛИМФОМА ХОДЖКИНА И СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА:  
ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва<sup>2</sup>ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет  
им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва

Контактное лицо: Бадыкова Ксения Михайловна: badykova.gem@gmail.com

**Резюме**

Синдром Клайнфельтера является наиболее частой хромосомной аномалией среди прочих и проявляется преимущественно гипогонадизмом, гинекомастией, бесплодием. На фоне СК могут развиваться онкологические заболевания, чаще нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) вследствие генетических реаранжировок, а также остеопороз в результате андрогенного дефицита.

В настоящей статье описан клинический случай ведения пациента с синдромом Клайнфельтера и дебютом лимфомы Ходжкина (ЛХ) с целью оценить риск развития остеопении/остеопороза у данного пациента. Пациент с диагностированным ранее СК обратился к врачу с жалобами на слабость, утомляемость, снижение массы тела, локальное увеличение паховых лимфоузлов. Пациенту был установлен диагноз НЛХЛП и проведена стандартная патогенетическая терапия. С учетом присутствия факторов риска развития остеопороза (наличие синдрома Клайнфельтера, ЛХ, проведение химиотерапии) пациенту проведена двухэнергетическая денситометрия в области поясничного отдела позвоночника, шейки и проксимального отдела бедра с целью оценки состояния костной ткани. В результате обнаружено снижение минеральной плотности костной ткани во всех областях измерения.

Настоящий клинический случай описывает довольно редкое сочетание трех существенно отличающихся друг от друга нозологий. Интересно то, что две из них, а именно ЛХ и синдром Клайнфельтера, способствуют развитию третьей посредством различных механизмов. Наличие у данного пациента снижения плотности костной ткани обуславливает необходимость профилактики. Несмотря на редкую встречаемость подобных сочетанных патологий, вопрос своевременной диагностики и профилактики осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата у данной категории пациентов, остается на сегодняшний день актуальным.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, синдром Клайнфельтера, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, полихимиотерапия

**Для цитирования:** Праскурничий Е.А., Бадыкова К.М., Китаева Ю.С., Лоткова О.Н. Лимфома Ходжкина и синдром Клайнфельтера: описание клинического случая // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №1. С. 18–21. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-18-21

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-18-21

Е.А. Praskurnichiy<sup>1,2</sup>, К.М. Badykova<sup>1</sup>, Ju.S. Kitaeva<sup>1</sup>, O.N. Lotkova<sup>2</sup>**Hodgkin's Lymphoma and Klinefelter Syndrome: a Description of the Clinical Case**<sup>1</sup>International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center  
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact person: Badykova Kseniya Mikhaylovna: badykova.gem@gmail.com

**Abstract**

Klinefelter syndrome is the most common chromosomal abnormality among others and is manifested mainly by hypogonadism, gynecomastia, and infertility. Against the background of KS, oncological diseases can develop, more often nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) due to genetic reparations, as well as osteoporosis as a result of androgen deficiency. This article describes a clinical case of a patient with Klinefelter syndrome and the onset of Hodgkin's lymphoma (HL) in order to assess the risk of osteopenia/osteoporosis in this patient. A patient with previously diagnosed KS went to the doctor complaining of weakness, fatigue, weight loss, local enlargement of the inguinal lymph nodes. The patient was diagnosed with NLPHL and standard pathogenetic therapy was performed. Taking into account the presence of risk factors for osteoporosis (the presence of Klinefelter syndrome, HL, chemotherapy), the patient underwent two-energy densitometry in the lumbar spine, neck and proximal femur in order to assess the condition of bone tissue. As a result, a decrease in bone mineral density was found in all measurement areas.

This clinical case describes a rather rare combination of three significantly different nosologies. Interestingly, two of them, namely HL and Klinefelter syndrome, contribute to the development of the third through various mechanisms. The presence of a decrease in bone density in this patient necessitates prevention. Despite the rare occurrence of such combined pathologies, the issue of timely diagnosis and prevention of complications from the musculoskeletal system in this category of patients remains relevant today

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, Klinefelter syndrome, osteoporosis, bone mineral density, polychemotherapy

**For citation:** Praskurnichiy EA, Badykova KM, Kitaeva YuS, Lotkova ON. Hodgkin's Lymphoma and Klinefelter Syndrome: a Description of the Clinical Case. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.1:18-21. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-18-21

## Введение

Синдром Клайнфельтера (47, XXУ), обусловлен дополнительной X – хромосомой в кариотипе мужчины. Клинически проявляется гипогонадизмом, гинекомастией, бесплодием вследствие нарушения секреции андрогенов и повышенной секрецией фолликулостимулирующего гормона. Данный синдром является самой частой хромосомной патологией, частота в мужской популяции составляет 0,2%, а распространенность – 200 случаев на 100 тыс. рожденных мальчиков [1]. Диагностика синдрома Клайнфельтера представляет собой особую проблему, так как, по различным оценкам, к сожалению, более 70% пациентов на протяжении всей жизни могут остаться с неустановленным диагнозом [2], а иногда даже диагностируются посмертно.

Развитие гипогонадизма характерно в большей степени для данного синдрома, при этом происходит изменение гормонального и физического развития. Практически во всех случаях при данном заболевании развивается андрогенный дефицит, который вызывает не только фертильную дисфункцию, но и зачастую служит причиной развития осложнений у данной категории пациентов [3].

К неблагоприятным последствиям относят развитие метаболического синдрома, ожирения, развитие различных аутоиммунных заболеваний, а также остеопороза и лимфомы Ходжкина (ЛХ) [3]. Как показано в датском когортном исследовании, среди мужчин с синдромом Клайнфельтера риск развития неопластического процесса в несколько раз выше, чем в популяции здоровых мужчин [4]. При этом наиболее часто диагностируются такие онкологические заболевания, как опухоли молочных желез, тератома, ЛХ и острые лейкозы, что, вероятно, обусловлено наличием дополнительной X-хромосомы [5-7]. Однако по данным единичных научных публикаций показано, что в основе повышения риска развития лежит иммунологический дефицит, который в свою очередь является этиологическим фактором развития ЛХ [8].

У пациентов с синдромом Клайнфельтера наиболее часто диагностируется нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП), обусловленная генетическими факторами, а именно мутациями в генах, кодирующими иммуноглобулины. Таким образом, данный вид лимфом развивается при иммунодефицит-опосредованных состояниях. Полученные данные проведенных исследований послужили основанием для выдвижения предположения, что развитие НЛХЛП связано с нарушением дифференцировки клеток – предшественников в герминальном центре. Особенностью течения данного варианта ЛХ является индолентное течение заболевания, о чем может свидетельствовать тот факт, что умеренная лимфаденопатия нередко отмечается у пациентов за несколько лет до дебюта заболевания и у пациентов с синдромом Клайнфельтера приобретает агрессивное течение. До недавнего времени в лечении данных пациентов применялись стандартные протоколы по-

лихимиотерапии, что и при классической ЛХ. Однако в последние годы с учетом морфологических особенностей строения опухолевой клетки рекомендуются комбинации с лучевой терапией, ритуксимабом [9].

Благодаря применяемым принципам современной патогенетической терапии у пациентов с НЛХЛП повышается общая и безрецидивная выживаемость. Однако ряд осложнений, развивающихся после проводимой патогенетической терапии, могут значительно ухудшать качество жизни этих пациентов. Одним из таких осложнений является снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) до остеопении и остеопороза, вследствие нарушения эндокринного статуса с развитием вторичного андрогенодефицита, а также воздействия химиопрепаратов и опухолевых клеток на костную ткань. При этом у мужчин с синдромом Клайнфельтера практически во всех случаях также определяется андрогенный дефицит, который вызывает не только фертильную дисфункцию, но и зачастую служит причиной развития остеопороза [10]. Таким образом, остеопороз у данной категории пациентов имеет мультифакторную основу и развивается вследствие нарушения минерального обмена костной ткани с разрежением плотности костной массы, обусловленным как генетическими аномалиями (что, например, имеет место при синдроме Клайнфельтера), так и влиянием извне, например, под влиянием цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов (используемых в рамках терапии ЛХ).

Ведение пациентов с синдромом Клайнфельтера и ЛХ представляет большую проблему на сегодняшний день с точки зрения диагностики и своевременного лечения. К сожалению, несмотря на достигнутые успехи в лечении данная категория пациентов имеет неблагоприятный прогноз.

## Цель

Анализ клинического случая ведения пациента с синдромом Клайнфельтера и дебютом лимфомы Ходжкина, оценка риска развития остеопении/остеопороза.

## Описание клинического случая

Пациент П., 1980 года рождения, в октябре 2023г. поступил отделение гематологии с жалобами на утомляемость, слабость, снижение массы тела на 10 кг за 3 месяца, а также увеличение паховых лимфатических узлов с двух сторон.

Из анамнеза заболевания было выявлено, что в апреле 2023 года пациент отметил появление в паховой области слева объемного образования размерами 60-70 мм в диаметре, в связи с чем обратился к хирургу по месту жительства, где установлен диагноз лимфаденопатии паховых лимфоузлов. С диагностической целью 02.06.2023г. в плановом порядке была выполнена эксцизионная биопсия пахового лимфатического узла слева. По результатам гистологического исследования пахового лимфоузла, морфологическая картина не позволяла исключить лимфопролиферативное заболевание.

Для верификации патологического процесса выполнено иммуногистохимическое исследование пахового лимфоузла. При этом иммуноморфологическая картина наиболее соответствует неклассической Лимфоме Ходжкина – нодулярному лимфоидному преобладанию, богатому В-клетками нодулярному подварианту. Опухолевые клетки экспрессируют CD20, PAX5 и bcl2, неравномерно в части клеток – bcl6. В мелкоклеточном окружении многочисленны малые Т-лимфоциты (CD3+, слабо CD5+, часть клеток PD1, bcl2). Маркер пролиферативной активности Ki67 – 15-20%.

По результатам трепанобиоптата подвздошной кости справа от 03.10.2023г. – данных за лимфоидную инфильтрацию костного мозга не выявлено.

Пациенту выполнено ПЭТ/КТ 20.09.2023 г., по результатам которого в верхних яремных лимфоузлах с двух сторон определяется малая метаболическая активность SUVmax 2,0, размеры до 11 мм по короткой оси. Вилочковая железа характеризуется неравномерной метаболической активностью SUVmax 2,0, аксиллярные лимфоузлы с малой метаболической активностью SUVmax 1,3, размеры до 12 мм.; а также определяются ретрокуральный, аортокавальный лимфоузлы с малой метаболической активностью SUVmax 2,3, размеры до 9 мм, а также левые наружные подвздошные и паховые лимфоузлы с двух сторон с малой метаболической активностью ФДГ SUVmax 2,4, размеры до 12 мм, участок гиперфиксации в области переднего отрезка 6 ребра слева SUVmax 2,9.

На основании данных представленных выше исследований сформулирован диагноз: Не классическая лимфома Ходжкина, нодулярное лимфоидное преобладание, богатый В-клетками нодулярный подвариант, IVB стадия, с поражением яремных, подмышечных л/у, вилочковой железы, подмышечных, ретрокуральных, подвздошных, паховых л/у, переднего отрезка 6-го ребра и окружающих мягких тканей.

Как известно, пациент в 2010 году проходил обследование по поводу первичного бесплодия неясного генеза, по результатам цитогенетического исследования выявлен кариотип 47, XXУ – дисомия по X-хромосоме, что соответствует диагнозу синдром Клайнфельтера.

С 13.10.2023 г. пациенту начата противоопухолевая терапия по схеме R-СНОР, включающая ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup>; винкристин 2.0 мг; доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>; циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup>; преднизолон 100 мг внутрь 3 дня.

При оценке эффекта после 4-х курсов R-СНОР, констатирована частичная ремиссия. С учетом достигнутого терапевтического эффекта и с целью консолидации результата в настоящее время пациенту продолжена полихимиотерапия до 6 курсов в прежнем режиме.

С учетом наличия у мужчины с синдромом Клайнфельтера – НЛХЛП, а также дополнительных факторов риска остеопороза – применение цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов, с целью диагностики состояния костной ткани вы-

полнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, по результатам которой во всех трех областях измерения – поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедра и шейка бедренной кости – выявлено снижение МПК до остеопении и остеопороза (0.900 г/см<sup>2</sup>, 0.592 г/см<sup>2</sup> и 0.745 г/см<sup>2</sup> соответственно). При этом снижение Z-критерия отмечено в области шейки бедра и проксимальном отделе бедра (-2.7 и -3.1 соответственно). Снижение T-критерия до остеопороза определяется в области проксимального отдела бедренной костив (-2.4 соответственно).

### Обсуждение

Данный клинический случай интересен тем, что сочетает в себе три различных, но связанных друг с другом патологических процесса. Синдром Клайнфельтера встречается относительно часто среди прочих хромосомных аномалий, как и ЛХ среди гемобластозов. Однако сочетание данных нозологий является практически казуистическим случаем.

Считается, что наличие хромосомных aberrаций повышает риск развития злокачественных лимфом, но с учетом крайне небольшого количества подобных клинических случаев оценить взаимосвязь их в данной клинической ситуации не представляется возможным. Вероятно, генетическое происхождение синдрома Клайнфельтера и ассоциация с повышением риска развития ЛХ по настоящее время остается дискуссионным.

По результатам шведского реестра исследователей можно предположить, что у мужчин с кариотипом 47, XXУ, вероятность развития гематологического заболевания, в том числе ЛХ выше, чем в популяции [7]. Хотя общий риск развития неопластического процесса сопоставим в целом с популяционным, тем не менее, риск развития ЛХ и неходжкинских лимфом является более высоким [11]. Прогноз для пациентов с сочетанием синдрома Клайнфельтера и ЛХ неблагоприятный, что связано в первую очередь с кариотипом, который повышает летальность, обуславливает агрессивное течение опухолевого заболевания.

Большой интерес представляет тот факт, что синдром Клайнфельтера и ЛХ различными путями оказывают влияние на состояние костной ткани, в том числе и на минеральный обмен, что приводит к повышению риска развития остеопоротических переломов. Оба заболевания являются причиной развития эндокринных нарушений, в частности дефицита половых гормонов, который, как известно, существенно влияет на состояние костной ткани, вызывая снижение ее МПК.

При ЛХ на костную ткань оказывает влияние опухолевый процесс вследствие воздействия на микроархитектонику кости, лимфогенное метастазирование или первичное поражение костного мозга. В нашем клиническом случае у пациента диагностирована инфильтрация переднего отдела 6 ребра, что не позволяет исключить поражение и архитектонику кости. По результатам денситометрического исследования костной ткани у мужчины молодого возраста с синдромом Клайнфельтера и

ЛХ выявлено снижение МПК во всех областях исследования, соответствующее остеопении и остеопорозу. Снижение Т-критерия и Z-критерия в области шейки бедренной кости и проксимальном отделе бедра, соответствует остеопоротическим изменениям костной ткани. Следовательно, помимо влияния опухолевых клеток у данного пациента, также имеет место воздействие цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов на остеогенные клетки, вызывая дисбаланс работы остеобластов и остеокластов с дальнейшим разрушением костной структуры [12]. Таким образом, данный пациент с указанной сочетанной патологией имеет снижение костной массы и нуждается в проведении профилактических мероприятий в отношении остеопении/остеопороза.

Актуальность данного клинического наблюдения обусловлена редкостью сочетания синдрома Клайн-

фельтера и ЛХ, а также их совместным влиянием на состояние костной микроархитектоники, вызывая снижение минеральной плотности костной ткани.

### Заключение

Сочетание хромосомных аномалий и лимфо-пролиферативных заболеваний встречается довольно редко в реальной клинической практике врача. Мультидисциплинарный подход в ведении таких пациентов позволит своевременно диагностировать и нивелировать негативное влияние на органы-мишени данных заболеваний, в частности на опорно-двигательный аппарат. Своевременное проведение диагностических и профилактических мероприятий снижения МПК у пациентов позволит проводить профилактические мероприятия в ранние сроки, предупреждая развитие патологических переломов.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Воронцова М.В., Калинин Н.Ю. Синдром Клайнфельтера: обзор литературы по использованию современных методов вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы эндокринологии. - 2020. - №66(6). - С. 31-38.
2. Калинин С.Ю., Виноградов И.В. Синдром Клайнфельтера: клиника, диагностика, лечение // Фарматека. - 2008. - №17. - С. 70-75.
3. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Гипогонадизм у мужчин // Медицинский совет. - 2012. - №5. - С. 40-47.
4. Hasle H., Møllemaard A., Nielsen J., Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome // British Journal of Cancer. - 1995. - №71(2). - С. 416-420.
5. Bonouvrie K., Bosch J., Akker M. Klinefelter syndrome and germ cell tumors: review of the literature // International Journal of Pediatric Endocrinology. - 2020. - №18
6. Салиева С.С., Боранбаева Р.З., Жумадуллаев Б.М. Клинический случай медиастинальной тератомы у подростка с синдромом Клайнфельтера // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2020. - №19(4). - С. 143-149.
7. Rojas A., Vo D., Mwangi L. Oncologic manifestations of Klinefelter syndrome // Hormones (Athens). - 2020. - №19(4). - С. 497-504.
8. Schatorjé E., Flier M., Seppänen M. Primary immunodeficiency associated with chromosomal aberration - an ESID survey // Orphanet Journal of Rare Diseases. - 2016. - №11(1)
9. Мякова Н.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз) // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2015. - №4. - С. 79-90.
10. Horowitz M., Wishart J, O'Loughlin P Osteoporosis and Klinefelter's syndrome // Clinical endocrinology. - 1992. - №36(1). - С. 113-118.
11. Humphreys M., Lavery P., Morris C., Nevin N. Klinefelter syndrome and non-Hodgkin lymphoma // Cancer Genetics and Cytogenetics. - 1997. - №97(2). - С. 111-113.
12. Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А. Предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, ассоциированные с патогенетической терапией // Архив внутренней медицины. - 2023. - №13(1). - С. 36-45.

### REFERENCES

1. Voroncova M.V. Kalinchenko N.Ju. Sindrom Klajnfel'tera: obzor literatury po ispol'zovaniju sovremennyh metodov vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij // Problemy jendokrinologii. - 2020. - №66(6). - p. 31-38.
2. Kalinchenko S.Ju., Vinogradov I.V. Sindrom Klajnfel'tera: klinika, diagnostika, lechenie // Farmateka. - 2008. - №17. - p. 70-75.
3. Manusharova R.A., Cherkezova Je.I. Gipogonadizm u muzhchin // Medicinskij sovet. - 2012. - №5. - p. 40-47.
4. Hasle H., Møllemaard A., Nielsen J., Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome // British Journal of Cancer. - 1995. - №71(2). - p. 416-420.
5. Bonouvrie K., Bosch J., Akker M. Klinefelter syndrome and germ cell tumors: review of the literature // International Journal of Pediatric Endocrinology. - 2020. - №18
6. Salieva S.S., Boranbaeva R.Z., Zhumadullaev B.M. Klinicheskij sluchaj mediastinal'noj teratomy u podrostka s sindromom Klajnfel'tera // Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. - 2020. - №19(4). - p. 143-149.
7. Rojas A., Vo D., Mwangi L. Oncologic manifestations of Klinefelter syndrome // Hormones (Athens). - 2020. - №19(4). - p. 497-504.
8. Schatorjé E., Flier M., Seppänen M. Primary immunodeficiency associated with chromosomal aberration - an ESID survey // Orphanet Journal of Rare Diseases. - 2016. - №11(1)
9. Mjakova N.V., Maschan A.A., Rumjancev A.G. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju limfomy Hodzhkina (limfogranulematoz) // Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii. - 2015. - №4. - p. 79-90.
10. Horowitz M., Wishart J, O'Loughlin P Osteoporosis and Klinefelter's syndrome // Clinical endocrinology. - 1992. - №36(1). - С. 113-118.
11. Humphreys M., Lavery P., Morris C., Nevin N. Klinefelter syndrome and non-Hodgkin lymphoma // Cancer Genetics and Cytogenetics. - 1997. - №97(2). - p. 111-113.
12. Kitaeva Ju.S, Praskurnichij E.A. Prediktory snizhenija mineral'noj plotnosti kostnoj tkani u pacientov s limfomoj Hodzhkina, associirovannye s patogeneticheskoj terapije // Arhiv vnutrennej mediciny. - 2023. - №13(1). - p. 36-45.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 29.02.2024. **Принята к публикации:** 14.03.2024.

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

**Financing.** The study had no sponsorship.

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

**Article received:** 29.02.2024. **Accepted for publication:** 14.03.2024

И.Н.Посохов

**БЕРЕМЕННОСТЬ, ПОЧКИ, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

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

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

**Резюме**

Преэклампсия, часто проявляющаяся в виде впервые возникшей гипертензии и протеинурии в третьем триместре беременности, может быстро прогрессировать до серьезных осложнений и поэтому представляет собой уникальную проблему, одновременно затрагивая и мать, и плод, иногда ставя их благополучие в противоречие друг с другом. Такое состояние может требовать довольно высоких компетенций не только у акушеров-гинекологов, но и врачей других специальностей, включая терапевтов и врачей общей практики, кардиологов, нефрологов, врачей лабораторной и функциональной диагностики. Данный обзор литературы подготовлен с целью обобщить и кратко изложить современные представления о теоретических и практических вопросах, связанных со взаимоотношениями беременности, состояния почек, артериального давления, важные для указанных специалистов.

**Ключевые слова:** HELLP-синдром, артериальная гипертензия, беременность, гломерулярный эндотелиоз, измерения артериального давления, подоцитопатия, протеинурия, предсказание преэклампсии, преэклампсия, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, синдром задней обратимой энцефалопатии, тромботическая микроангиопатия, эклампсия

**Для цитирования:** Посохов И.Н. Беременность, почки, артериальная гипертензия // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №1. С. 22–35. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-22-35

I.N. Posokhov

**Pregnancy, Kidneys, Hypertension**

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center  
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

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

**Abstract**

Preeclampsia, often presenting as new-onset hypertension and proteinuria in the third trimester of pregnancy, can rapidly progress to serious complications and therefore presents a unique challenge, simultaneously affecting both mother and fetus, sometimes putting their well-being at odds with each other. This condition may require fairly high competencies not only from obstetricians-gynecologists, but also from doctors of other specialties, including internists and general practitioners, cardiologists, nephrologists, laboratory and functional diagnostics doctors. This literature review was prepared with the aim of summarizing and briefly presenting modern ideas about theoretical and practical issues about the relationship between pregnancy, kidney function, and blood pressure that are important for these specialists.

**Keywords:** arterial hypertension, blood pressure measurements, eclampsia, glomerular endotheliosis, HELLP syndrome, pregnancy, podocytopathy, preeclampsia, posterior reversible encephalopathy syndrome, proteinuria, prediction of preeclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase-1, thrombotic microangiopathy

**For citation:** Posokhov I.N. Pregnancy, Kidneys, Hypertension. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.1:22-35. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-22-35

До настоящего времени преэклампсия остаётся одной из главных причин материнской смертности, даже в развитых странах. Её доля в структуре материнской смертности составляет 20–33 %. Ежегодно от этого тяжёлого осложнения беременности в мире умирают свыше 50 000 женщин [1]. Основными причинами смерти при преэклампсии и эклампсии служат поражение центральной нервной системы (ЦНС) (геморрагический и ишемический инсульт, отёк головного мозга), отёк лёгких, некроз печени, острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС). У женщин, перенесших преэклампсию, частота развития артериальной гипертензии (АГ) в последующем не превышает таковую в общей популяции. Однако при раннем начале эклампсии (от 20 до 34 недель беременности) или её рецидиве во время следующей беременности риск

развития АГ в будущем возрастает [2]. Преэклампсия ассоциирована с высокой перинатальной смертностью, составляющей 33,7 случая на 1000 новорождённых (у женщин с нормальным артериальным давлением (АД) этот показатель равен 19,2 случая на 1000 новорождённых). Кроме того, при преэклампсии отмечают высокую частоту преждевременных родов и перинатальной заболеваемости, вызванной внутриутробными задержкой развития плода и асфиксией. Большую часть смертей вследствие преэклампсии и эклампсии можно избежать путем оказания своевременной и эффективной помощи женщинам с этими осложнениями. Оптимизация медицинской помощи для профилактики и лечения женщин с гипертензивными расстройствами является актуальной проблемой современной медицины [1].



### Анатомические и функциональные изменения почек и регуляция артериального давления при нормальной беременности

Чтобы понимать болезни почек, индуцируемые беременностью, в первую очередь нужно хорошо понимать, что происходит с ними при нормальной, то есть физиологической беременности.

У беременной женщины почки увеличиваются (рис. 1 А). Увеличение в основном обусловлено расширением чашечно-лоханочной системы из-за гидронефроза. Чаще страдает правая почка. Антенатальный гидронефроз и увеличение почек, включая лёгкие степени, можно обнаружить почти у 80 % беременных женщин, причём начиная уже с ранних сроков [3].

Отчасти, антенатальный гидронефроз может быть объяснён расслабляющими эффектами прогестерона, который уменьшает тонус гладких мышц и перистальтику мочеточников. К тому же увеличивающаяся матка оказывает механическое воздействие, сдавливая, как правило один мочеточник. Расширяющаяся собирательная система может удерживать до 300 мл мочи, что приводит к застою и повышению риска инфицирования. И, следовательно, развития бактериурии, пиелонефрита. Эти явления обратимы и примерно за 6 месяцев у здоровой жен-

щины всё приходит в норму. Однако, требуется дифференциальный диагноз 1) транзиторного гидронефроза (разрешается в течение беременности); 2) изолированного гидронефроза (без патологии почек); 3) обструкции лоханочно-мочеточникового перехода; 3) пузырно-мочеточникового рефлюкса; 4) обструкции мочеточниково-пузырного соединения; 5) поликистоза; 6) уретероцеле; 7) эктопий мочеточника; 8) атрезий и урогенитальных пороков [3].

Не только нарушения уродинамики увеличивают почку, но и её полнокровие. В результате скоординированного действия релаксина, хорионического гонадотропина, эстрадиола и прогестерона при беременности во всём организме происходит системная вазодилатация [4]. (рисунок 1, В). В связи с этим увеличивается и почечный кровоток, в том числе гломерулярный плазмоток, и, следовательно, и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Увеличение СКФ является одним из самых ранних изменений в почках. Она увеличивается на 50 процентов по сравнению с СКФ до беременности [5], судя по клиренсу креатинина. Что касается креатинина, его выработка, как и выработка других продуктов азотистого метаболизма при беременности на первых порах не изменяется. А поскольку СКФ возросла, то концентрация тех веществ (креатинина,

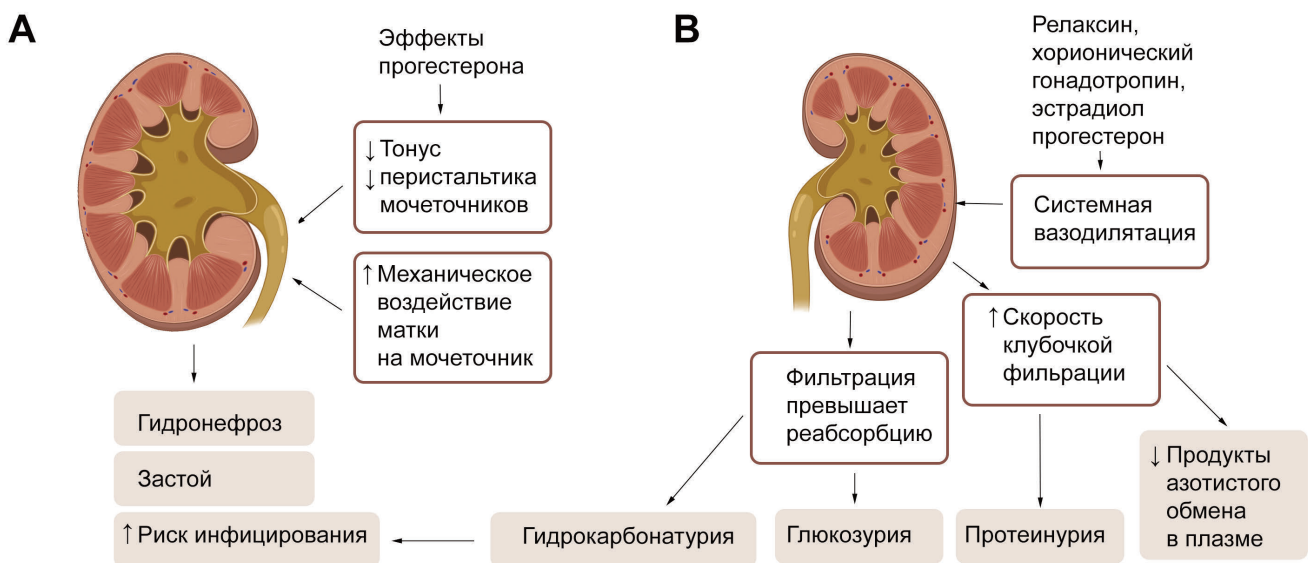


Рис 1. Изменения почек при физиологической беременности. А: Снижение тонуса и перистальтики мочеточников, давление матки на мочеточник вызывают гидронефроз и застой, повышают риск инфицирования; В: скорость клубочковой фильтрации возрастает вследствие системной вазодилатации, и это вызывает снижение концентрации продуктов азотистого обмена в плазме крови. При нормальной беременности может наблюдаться физиологическая протеинурия, глюкозурия. Гидрокарбонатурия и смещение pH также может способствовать бактериурии.

Fig. 1. Kidneys in physiological pregnancy. A: Reduced ureteric peristalsis, mechanical compression of the ureter cause hydronephrosis and stasis, and increase the risk of infection; B: glomerular filtration rate increases due to systemic vasodilation, and this causes a decrease in the concentration of nitrogen metabolism products in the blood plasma. During normal pregnancy, physiological proteinuria and glucosuria may be observed. Urinary bicarbonates and alkaline pH may also contribute to bacteriuria.

мочевой кислоты, азота мочевины), что циркулируют в плазме крови, соответственно, снижается [6]. Но потом, с течением беременности продукты азотистого обмена постепенно нормализуются. Считается, что повышенный клиренс необходим для того, чтобы справиться с увеличением продукции азотистых веществ плацентой и плодом.

Есть сведения о том, что во время беременности изменяется канальцевая реабсорбция, на что может указывать глюкозурия. Глюкозурия обычно возникает, когда нагрузка отфильтрованной глюкозой превышает максимальную канальцевую реабсорбционную способность. При беременности наблюдается менее эффективная реабсорбция и вариабельность экскреции глюкозы [5]. Физиологическая глюкозурия беременных исчезает после родов через 2-3 месяца.

Вследствие повышения СКФ развивается также физиологическая протеинурия беременных. Суточная экскреция белка при беременности составляет 150-300 мг. Рост протеинурии во время беременности часто связывают с повышением СКФ, хотя сроки не совпадают с пиковым её увеличением [7].

Во время нормального детоношения значительные изменения претерпевает водно-солевой баланс. Осмоляльность плазмы составляет около 270 мОсм/кг, а уровень натрия в сыворотке снижается в среднем на 4-5 мэкв/л. Во время беременности сни-

жается порог стимуляции осморцепторов антидиуретического гормона (АДГ) и жажды. В этом играет роль хорионический гонадотропин, релаксин, альдостерон. Им противостоит повышенная клубочковая фильтрация, предсердный натрийуретический пептид и прогестерон, но баланс всё равно смещается в сторону задержки натрия. Его накапливается до 900 или даже до 1000 мэкв [8]. Интересно отметить, что метаболический клиренс АДГ увеличивается на 10-й неделе и в середине беременности из-за фермента, вырабатываемого плацентой, вазопрессиназы. Пиковая активность ферментов приходится на третий триместр, остается высокой во время схваток и родов, а затем падает до неопределяемого уровня через 2-4 недели после родов. Однако концентрации АДГ в плазме обычно остаются нормальными во время беременности из-за повышенной секреции [9].

Большая часть натрия попадает в ткани плода, меньшая – примерно 1/3 – равномерно распределяется между сосудистым руслом и интерстицием в организме матери. При этом увеличивается объём циркулирующей крови (ОЦК), максимально во второй половине беременности, примерно на 40-50 % (рис. 2). Поскольку ОЦК увеличивается в основном за счёт воды, при этом снижается гематокрит, гемоглобин, общий белок и возникает так называемый фе-

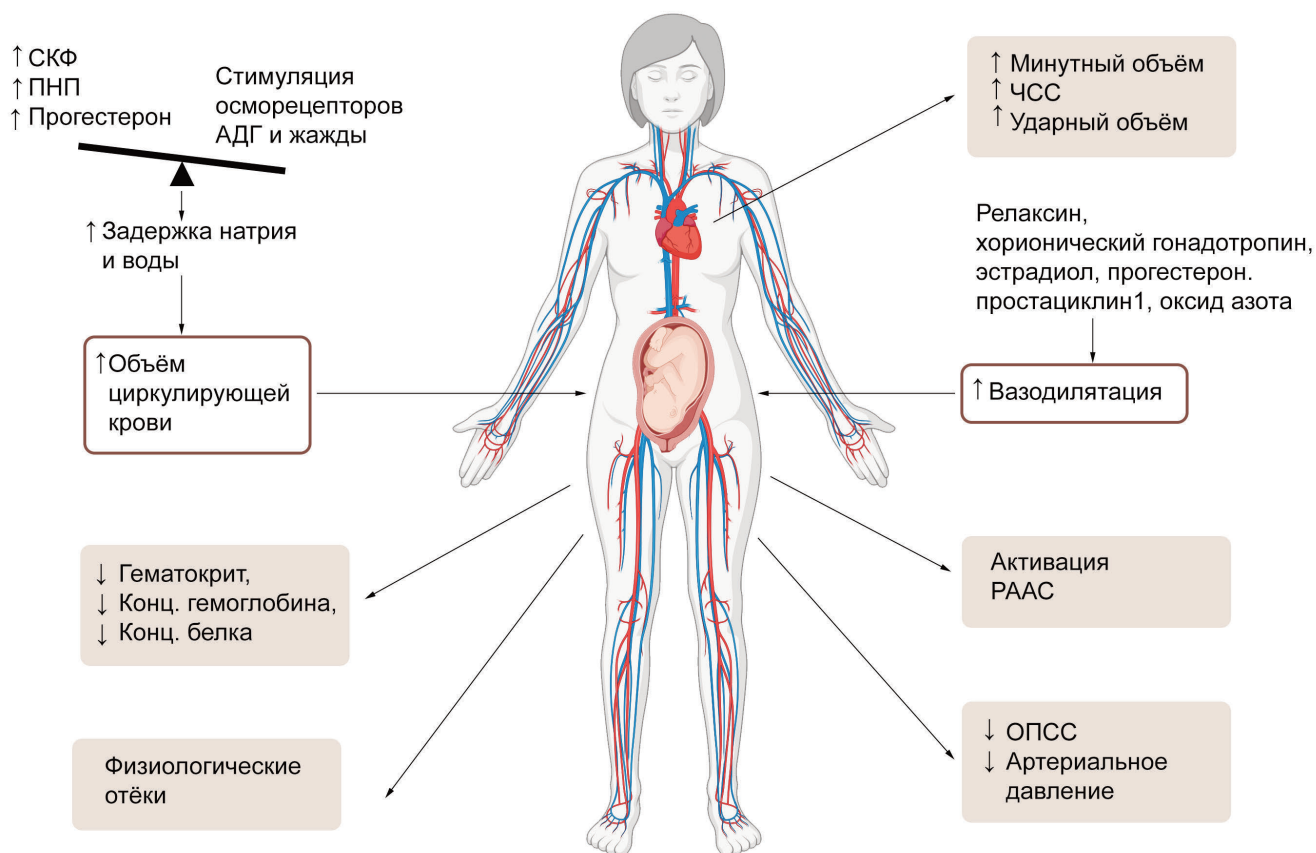


Рис. 2. Основные изменения в кровообращении во время нормальной беременности. Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПНП – предсердный натрийуретический пептид; АДГ – антидиуретический гормон; ЧСС – частота сердечных сокращений; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОПСС – общее периферическое сопротивление.

Fig. 2. Major changes in circulation during normal pregnancy. Notes: СКФ – glomerular filtration rate; ПНП – atrial natriuretic peptide; АДГ – antidiuretic hormone; ЧСС – heart rate; РААС – renin-angiotensin-aldosterone system; ОПСС – total peripheral resistance.

номен «разведения» крови [5]. Но, кроме этого, из-за натрия увеличивается гидрофильность тканей и развиваются физиологические отёки, выявляемые на разных сроках беременности у 80 % женщин. Эти отёки нестойки, не коррелируют с протеинурией и/или повышением АД и не требуют в связи с этим лечения.

Однако несмотря на то, что минутный объем кровообращения повышен, артериальное давление (АД) снижается, чему способствует выраженная системная вазодилатация. Во время беременности диастолическое АД (ДАД) и среднее артериальное давление снижаются сильнее, чем систолическое (САД). АД снижается до минимума во втором триместре (на 5–10 мм рт. ст. ниже исходного уровня), но большая часть снижения происходит на ранних стадиях беременности (6–8 недель) [11]. АД начинает повышаться в третьем триместре и после родов возвращается к уровню, близкому к изначальному.

В ответ на вазодилатацию и снижение АД во время нормальной беременности происходит значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Повышенная активность РААС происходит на ранних сроках беременности, при этом объем плазмы увеличивается начиная с 6–8 недель и постепенно увеличивается до 28–30 недель. Во время беременности по мере увеличения выработки эстрогена увеличивается и выработка субстрата ренина (ангиотензиногена); таким образом, уровни ангиотензина увеличиваются на протяжении всей беременности. Эта активация поддерживает АД и помогает удерживать натрий и воду, поскольку расширение системных и почечных артерий матери создает «недонаполненную» сердечно-сосудистую систему. Увеличение уровня ренина в крови сопровождается повышением секреции альдостерона. Активация минералокортикоидных рецепторов материнским альдостероном, по-видимому, необходима для роста трофобласта и нормальной фетоплацентарной функции [12].

Состояние продукции ангиотензина I у беременных изучено недостаточно, однако, по-видимому, уровень его также повышен, поскольку у беременных с нормальным АД выявляют нежелательно избыточный ответ на острую блокаду ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [13].

### Сосудистая патология плацентарного русла

Взаимосвязь, которая раскрыта выше, обуславливает также и особенности болезней почек, индуцированных беременностью. По современным представлениям, эти заболевания являются системными осложнениями беременности, при которых поражаются практически все жизненно важные органы. Ключевую роль по этим представлениям играет сосудистая патология плаценты, и при этом эти осложнения всегда сопровождается гипертензия [14]. Изменения в плаценте запускаются задолго до того, как клинические и функциональные проявления заболевания станут очевидными. «Поломка» происходит во время раннего формирования плаценты, когда в спиральные артерии матки попадают вневорсинчатые цитотрофобласты – разновидность специализи-

рованных фетальных клеток. Вторжение цитотрофобластов должно в норме стимулировать ремоделирование эпителиального слоя спиральных артерий, то есть делать их такими, чтобы они пропускали больше крови, не были подвержены рестрикции.

Считается, что для оптимального ремоделирования важен баланс про- и антиангиогенных факторов и их рецепторов [15]. Так, есть *fms*-подобная тирозинкиназа – 1, трансмембранный клеточный рецептор, лигандами которого являются плацентарный фактор роста и фактор роста эндотелия сосудов. Когда на рецептор попадает плацентарный фактор роста, они продолжают держаться на клетке, и это делает возможным ангиогенез. В отличие от мембранного рецептора, усеченная растворимая форма этого белка не входит в состав клеточных мембран, но также способна связывать факторы роста, и поскольку не находится на поверхности клеток, а свободно циркулирует, за счёт этого связывания она оказывает антиангиогенный эффект.

Для диагностики имеет значение соотношение растворимой *fms*-подобной тирозинкиназы – 1 (*sFlt-1*) и плацентарного фактора роста (*PlGF*) [16]. Данное соотношение проиллюстрировано в рис. 3.

Если соотношение низкое, более вероятно, что фактор роста попадёт на рецептор, который находится на мембране; при высоком соотношении растворимых белков тирозинкиназы слишком много, и они более вероятно окажут антиангиогенный эффект.

Известно, что *sFlt-1* вырабатывается в небольших количествах в эндотелиальных клетках и моноцитах, но основным источником служит плацента: когда плацента рождается, концентрация в сыворотке крови *sFlt-1* сильно падает [17].

Выработка *sFlt-1* стимулируется гипоксией. Даже при здоровой беременности плацента развивается в гипоксической среде, и это приводит к 20-кратному увеличению экспрессии рецептора. А при нездоровой ситуации это увеличение может достигать 43-кратного. Возникает замкнутый круг: гипоксия усиливается, но и *sFlt-1* становится всё больше и больше, и она всё сильнее мешает ангиогенезу (рис. 4).

Циркулируя в кровотоке материнского организма, эта молекула воздействует на отдалённые ткани, и, что очень плохо, вызывает мультисистемную эндотелиальную дисфункцию с вазоконстрикцией [17]. Кроме тирозинкиназы есть также другие маркеры осложнений, например растворимый эндоглин, который связывает трансформирующий фактор роста бета [18], а также иммунные факторы, интерлейкины [15].

В литературе можно встретить описание острого маточно-плацентарного атероза [19]. Это некротизирующая артериопатия, характеризующаяся некрозом стенки сосудов, накоплением пенных клеток (то есть макрофагов, содержащих липиды) в поврежденной сосудистой стенке, пролиферацией фибробластов и периваскулярной инфильтрацией мононуклеарными клетками. Эта сосудистая патология приводит к усилению гипоксии плаценты, что в свою очередь стимулирует выработку разных белков и других веществ, которые, циркулируя, вызывают аналогичную мультисистемную эндотели-

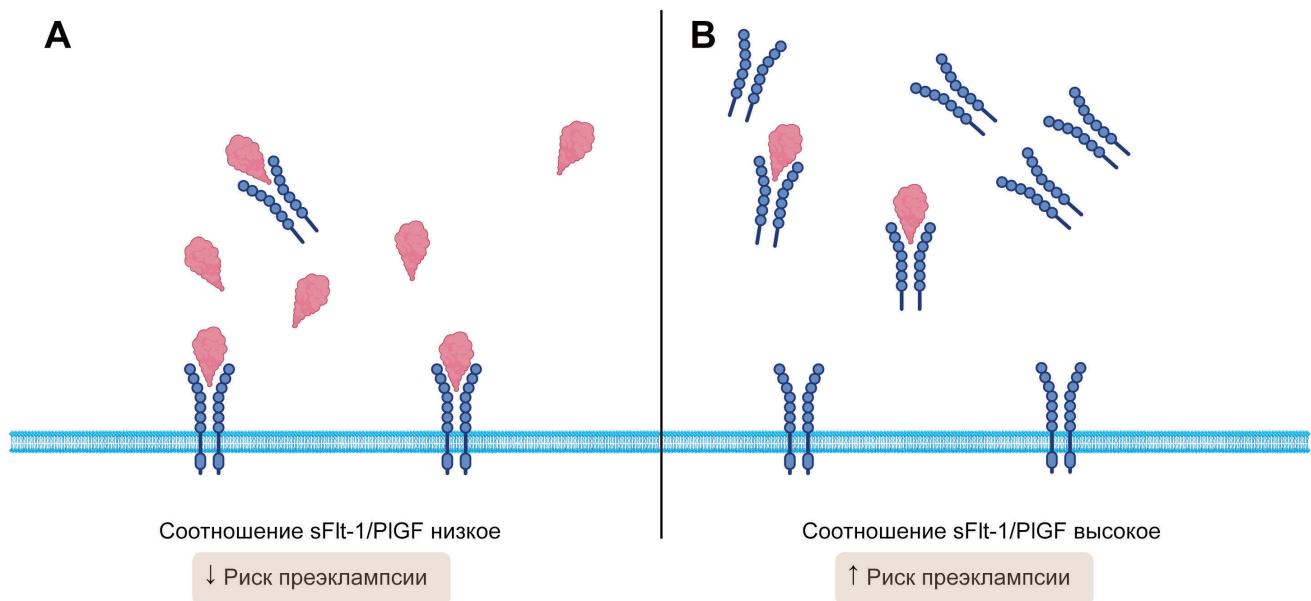


Рис. 3. Соотношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и плацентарного фактора роста (PlGF) и риск преэклампсии. А: низкое; В: высокое.

Fig. 3. The ratio of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF) and the risk of preeclampsia. A: low; B: high.

альную дисфункцию, вазоконстрикцию, оксидативный стресс, микроэмболы.

### Дисфункция почек

Почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации при болезни почек, индуцируемой беременностью уже не повышаются так выражено как в норме, а зачастую даже снижаются. При том, что СКФ растёт недостаточно или даже уменьшается, задержка натрия и воды увеличивается. Что может вызывать такие изменения функции почек?

Микрочастицы, высвобождаемые из апоптотических трофобластов в результате ишемии, приводят к обширным повреждениям эндотелия. В почки тоже попадают белки, и другие вещества, которые связаны с ишемией плаценты, такие, как sFlt-1. sFlt-1 не сама по себе вызывает повреждение, а ингибирует ангиогенные факторы. А это ингибирование вызывает повреждение эндотелия клубочков – гломерулярный эндотелиоз и тромботическую микроангиопатию [20, 21]. Последняя обусловлена также повышенной выработкой тканевого фактора (тромбопластина) при беременности, повреждением эндотелия и провоспалительными влияниями [18]. Гломерулярный эндотелиоз обратим и исчезает в течение нескольких недель после родоразрешения.

Большую роль в болезни почек, индуцированной беременностью играет также подоцитопатия [21].

Подоциты покрывают капилляры в клубочке со стороны пространства Боумена. При потере одного подоцита, соседние подоциты расширяют свои ножные отростки, чтобы прикрыть оголённую базальную мембрану, чтобы предотвратить просачивание через неё белков. При осложнениях беременности потеря подоцитов связана с ингибированием васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), она выражена настолько, что сохранившиеся подоциты не успевают прикрывать оголившуюся базальную мембрану, что ведёт к патологической протеинурии [20]. Кроме белков плазмы в образцах мочи наблюдаются повышенные уровни белков, участвующих в путях свертывания крови, комплемента, РААС и клеточной адгезии. Повреждённые подоциты первые попадают в мочу. Это явление называется подоцитурия. Подоцитурия является ранним маркером осложнений беременности, появляющимся задолго до клинических или функциональных изменений, характерных для преэклампсии [22].

Нефрологам широко известно, что потеря подоцитов грозит гломерулосклерозом. Считается, что если потеряно 20-40 % подоцитов в клубочке, то это уже так называемая «точка невозврата». После этой точки начинается облитерация клубочка. Это происходит потому, что капилляр перестаёт получать структурную поддержку от подоцитов [23].

Отдалённые последствия повреждения подоцитов в результате осложнений беременности довольно серьёзные. В лучшем случае это сохраняющаяся после родов протеинурия, которая длится до 2 лет. Чем тяжелее было осложнение беременности, тем дольше длится протеинурия. Повреждение подоцитов способствует более высокому риску поздней гипертензии, хронической болезни почек, инсульта, ишемической болезни сердца, и может развиваться терминальная почечная недостаточность [18, 21].

Наконец, к почечной дисфункции предрасполагают те же механизмы, которые связаны с эссенциальной гипертензией и повреждением артерий при ней. Так, выраженная артериальная гипертензия при преэклампсии, подобно злокачественной может напрямую повреждать межлобковые артерии, вызывая их фибриноидный некроз и склероз [18]. При таком повреждении артериальная гипертензия впоследствии сохраняется, иногда со злокачественным течением.

### О гемодинамике при преэклампсии

Артериальная гипертензия (АГ) является неотъемлемой частью рассматриваемой нами патологии. По сравнению с гемодинамикой женщин с

физиологической беременностью, при индуцированном ней заболеванием почек, происходит не снижение, а повышение системного сосудистого сопротивления, что и увеличивает АД.

Интересно, что РААС активируется не так сильно, как при нормальной беременности. Уровни этих веществ ниже. Хотя, всё же выше, чем у небеременных женщин.

Дело в повышении чувствительности к норадреналину и ангиотензину II [24]. Так, например, при нормальной беременности рецепторы к ангиотензину 2 первого типа подавляются активными формами кислорода. А при преэклампсии эти рецепторы образуют гетеродимер с рецептором брадикинина B2, который позволяет ангиотензину 2 реализовать свои прессорные эффекты [25]. Во-вторых, есть сведения, что плацентарная гипоксия способствует выработке циркулирующих аутоантител к рецептору ангиотензина 2 первого типа. Эти аутоантитела находят рецептор, и действуют подобно ангиотензину, агонистически, увеличивая вазоконстрикцию [26].

Имеются также исследования sFlt-1, указывающие на подавление вазодилатирующих свойства вазкулярного и плацентарных факторов роста [27].

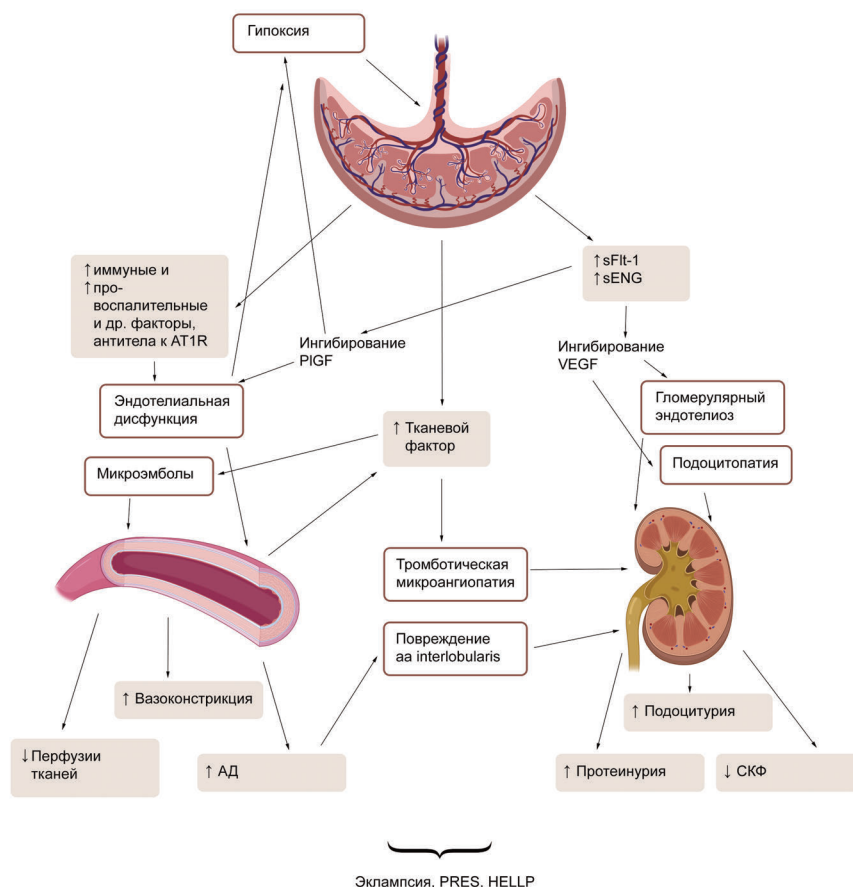


Рис. 4. Основные патогенетические влияния, упомянутые в настоящем обзоре. Примечание: AT1R – рецептор ангиотензина 2 первого типа; sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1; PIGF – плацентарный фактор роста; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; АД – артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; PRES – синдром задней обратимой энцефалопатии; HELLP – гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, снижение уровня тромбоцитов.  
 Fig. 4. The main pathogenetic effects mentioned in this review. Note: AT1R – angiotensin 2 receptor type 1; sFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1; PIGF – placental growth factor; VEGF – vascular endothelial growth factor; АД – blood pressure; СКФ – glomerular filtration rate; PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome; HELLP – hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count.

Помимо всего прочего вазоконстрикцию увеличивает активация симпатической нервной системы, тромбоза А1, эндотелина, особенно эндотелина 1, подавление простаглицлина и оксида азота. Сочетание вазоконстрикции, уменьшения ОЦК и тромбообразование влечёт за собой нарушение перфузии тканей с развитием ишемии органов, в основном плаценты, почек, головного мозга и печени. Конечный фенотип гипертензивного расстройства можно предсказать уже на ранних сроках беременности при условии включения в оценку сердечно-сосудистой системы матери информации от всех основных компонентов кровообращения: сердца, центральных и периферических артерий, проводящих и емкостных вен, а также содержания воды в организме [15, 28].

### Клинические рекомендации и терминология

В последние годы появилось довольно много клинических рекомендаций по преэклампсии, в первую очередь обществ акушеров гинекологов/обществ по изучению гипертензии беременных: международных [1, 29], зарубежных стран [14, 30, 31] и российского общества [32]. Поскольку преэклампсия относится к гипертензивным расстройствам беременности, в клинических рекомендациях по гипертензии, например, европейских [33] или российских [34] содержатся также соответствующие разделы.

Пока не стали распространяться международные термины, в отечественной практике применялся термин «нефропатия беременных». Термин подразумевал, что это одна из стадий гестоза (сокращенное от немецкого термина “Gestationstoxicose” - токсикоз беременных), который подразделяли на водянку (изолированные отёки), нефропатию беременных (сочетание протеинурии и гипертензии), преэклампсию (отличающуюся от нефропатии умеренным поражением ЦНС) и эклампсию (нефропатия и тяжёлое поражение ЦНС с судорогами и нередко комой). Теперь же терминология приблизилась к международной. Нефропатия беременных и преэклампсия, по сути, стали синонимами. А преэклампсию и эклампсию относят к гипертензивным расстройствам беременных [32, 34]. Отёки в настоящее время не рассматриваются в качестве диагностического признака преэклампсии из-за их неспецифичности.

### Классификация и критерии гипертензивных расстройств беременности

Наиболее логичной представляется структура классификации, которая имеется в клинических рекомендациях европейского общества гипертензии в разделе про беременных [33]. Логичность обеспечена многоуровневым списком (табл. 1). Классификации в других документах схожи по смыслу.

Можно обратить внимание, что в европейской классификации преэклампсия явно обозначена как подвид гестационной гипертензии [33]. Российские рекомендации акушеров-гинекологов перечисляют гестационную гипертензию отдельно от преэклампсии [32]. Не смотря на небольшие разночтения в

логической организации классификации, критерии гипертензивных расстройств в целом во всех клинических рекомендациях схожи:

*Существовавшая ранее гипертензия:* это такая артериальная гипертензия (АГ), которая установлена до беременности или во время беременности, но в сроки до 20 недель. Такая АГ обычно сохраняется более 42 дней после родов и может сопровождаться или не сопровождаться протеинурией;

*Первичная АГ* (синонимы эссенциальная АГ, гипертоническая болезнь) – это такая форма длительного и стойкого повышения артериального давления, диагноз при которой устанавливается путём исключения всех вторичных гипертензий;

*Вторичная АГ* – это синдром стойкого повышения АД, причина которого известна (например, эндокринные или рено-васкулярные вторичные АГ);

*Гипертензия белого халата* – это состояние, которое устанавливается при условии, что во время измерения АД в офисе врача (в клинических условиях) наблюдается повышение АД, а при измерении во внеофисных условиях оно в пределах нормы;

*Маскированная АГ* – это состояние, которое устанавливается при условии, что во время измерения АД в офисе врача (в клинических условиях) оно в пределах нормы, а при измерении во внеофисных условиях наблюдается его стойкое повышение;

*Гестационная АГ* – это такая гипертензия, которая развивается после 20 недель беременности и обычно проходит в течение 42 дней после родов;

*Транзиторная гестационная АГ* – это такая гипертензия, которая обычно выявляется в клинике, но затем разрешается при повторных измерениях АД, проводимых в течение нескольких часов. Транзиторная гестационная АГ требует тщательного наблюдения, так как связана с риском развития преэклампсии;

*Преэклампсия* — это гестационная гипертензия, сопровождающаяся протеинурией или другими поражениями материнских органов (см. далее), впервые возникших на 20 неделе беременности или после нее;

*Существующая ранее гипертензия плюс наложенная преэклампсия* – это такой вид гипертензивных нарушений беременности, при которой к ранее существовавшей АГ после 20 недель беременности присоединяется любая из дисфункций материнских органов, соответствующих преэклампсии, или дальнейшее повышение АД при впервые возникшей протеинурии;

*Антенатально неклассифицируемая АГ* – такой вид гипертензии, при которой нельзя достоверно утверждать, гестационная ли она или ранее существовавшая. Если АД впервые регистрируется после 20 недель беременности и диагностируется артериальная гипертензия, необходима повторная оценка через 42 дня после родов. Если гипертония разрешается, ее следует переклассифицировать как гестационную, тогда как если гипертензия сохраняется, ее следует переклассифицировать как ранее существовавшую.

Нужно заметить, что такого термина, «антенатально неклассифицируемая гипертензия» в российских клинических рекомендациях пока нет. Но

всё-таки нужно знать о тех ситуациях, когда окончательный диагноз может быть установлен через 42 дня после родов.

Большинство клинических рекомендаций делят критерии преэклампсии на обязательные и дополнительные, среди которых в списке должен быть хотя бы один.

Обязательный критерий преэклампсии - АГ. Российские клинические рекомендации [32] дают классификацию умеренной и тяжёлой преэклампсии, в которой умеренную относят к состояниям, в которых АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст., а тяжёлую –  $\geq 160/110$  мм рт.ст. Однако, в остальных клинических рекомендациях (международных и зарубежных стран) разделение на пороговые величины  $\geq 140/90$  или  $\geq 160/110$  мм рт.ст. имеет совершенно иной смысл, который определяется методологией измерения АД. Так, критериями преэклампсии, согласно этим рекомендациям, могут быть 2 условия:

повышение артериального давления после 20 недель беременности, систолического  $\geq 140$ , диастолического  $\geq 90$  мм рт. ст. в двух подходах с интервалом как минимум 4 часа;

или повышение артериального давления после 20 недель беременности, систолического  $\geq 160$ , диастолического  $\geq 110$  мм рт. ст.

При первом варианте рекомендуется подтвердить АГ, проведя измерение через как минимум 4 часа. При втором варианте, при обнаружении высокого АД, 4-часовой период не требуется, а рекомендуется немедленно переходить к лечебным мероприятиям. Можно встретить уточнения, что при значениях  $\geq 160/110$  мм рт.ст. подтвердить цифры следует через 15 минут [14, 29]. Более того, международное общество по изучению гипертензии беременных прямо указывает: в клинической практике не следует использовать термин «тяжелая преэклампсия», поскольку все женщины с преэклампсией подвержены риску развития тяжелых проявлений [29].

Из следующих критериев должен быть хотя бы один:

- протеинурия;
- другие остро возникающие признаки повреждения почек;
- вовлечение печени;
- неврологические осложнения (например, эклампсия, изменение психического статуса, слепота, инсульт, сильные головные боли, стойкие зрительные скотомы);
- гематологические осложнения (тромбоцитопения, ДВС-синдром, гемолиз)
- маточно-плацентарная дисфункция (задержка роста плода, аномальный поток в пупочной артерии (доплеровским методом) или мертворождение).

### Факторы риска и течение преэклампсии

Одним из факторов риска является первое вынашивание. У первородящих могут в повышенном количестве вырабатываться некоторые факторы, вызывающие преэклампсию, например, sFlt-1 [15]. Риск есть у женщин с возрастом старше 35 и моложе 19 лет; у курящих; у имеющих наследственное

Таблица 1

### Гипертензивные расстройства беременности (по [33]) Hypertensive disorders of pregnancy (according to [33])

А	Существовавшая ранее (или хроническая) гипертензия, в том числе: 1. Первичная; 2. Вторичная; 3. Гипертензия белого халата; 4. Маскированная артериальная гипертензия.
Б	Гестационная гипертензия, в том числе: 1. Транзиторная; 2. Преэклампсия.
В	Существующая ранее гипертензия + наложенная преэклампсия
Г	Антенатально неклассифицируемая гипертензия

отягощение по патологии беременности по материнской линии. При многоплодной беременности тоже есть риск: отклонения, рассмотренные выше, более выражены. Повышен риск при вспомогательных репродуктивных технологиях. Наибольший риск у женщин, у которых до беременности уже была патология сердечно-сосудистой системы (в первую очередь, артериальная гипертензия) или почек, а также системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, ожирение. При заболеваниях в анамнезе повышение риска более чем очевидно: так, изначально нарушенная функция почек притупит необходимое возрастание скорости клубочковой фильтрации [18]. Стоит упомянуть такой фактор риска, как трисомия плода по 13 хромосоме (синдром Патау). В этой хромосоме расположен ген *fms*-подобной тирозинкиназы-1 [17].

Преэклампсия всегда развивается во второй половине беременности. В большинстве случаев она возникает после 34 недель гестации. Раннее развитие (от 20 до 34 недель) и тяжёлое течение нефропатии беременных свойственно пациенткам с антифосфолипидным синдромом [35].

Преэклампсия чаще характеризуется прогрессирующим течением, которое выражается в неуклонном нарастании протеинурии и гипертензии или появлении новых клинических признаков, в результате чего возможно развитие таких критических состояний, как эклампсия, острый синдром ДВС, печёночная или почечная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гибель плода. Период времени от первых клинических проявлений нефропатии до развития этих состояний варьирует от 2 сут до 3 нед, не превышая у большинства пациенток 12 сут. Длительность докритической стадии преэклампсии составляет обычно 4 – 5 недель, однако возможно (хотя и очень редко) фульминантное течение, при котором проходит всего несколько часов от появления первых симптомов до фатального исхода [18].

Темп нарастания протеинурии при преэклампсии разный: иногда, в исключительных случаях от момента появления белка в моче до развития массивной протеинурии (5 – 10 или даже 15 – 30 г/сутки) проходит всего несколько часов.

При своевременном родоразрешении нефротический синдром может не сформироваться. Но при относительно длительном существовании (несколько недель) протеинурии, превышающей 3 г/сут, развитие нефротического синдрома возможно. Как правило, протеинурия сочетается с тяжелой гипертензией. Однако в ряде случаев АД повышается незначительно, что не исключает развития преэклампсии и эклампсии, которая манифестирует изолированной протеинурией [1, 14, 29-32].

### Эклампсия

*Эклампсия* – это возникновение одного или нескольких эпизодов генерализованных тонико-клонических судорог, не связанных с другими заболеваниями, у женщин с гипертоническим расстройством беременности [32]. Поражение ЦНС (эклампсия) в большинстве случаев развивается в результате прогрессирования преэклампсии, однако в 15–20 % случаев эклампсия может возникнуть без предшествующих протеинурии и гипертензии.

Эклампсию считают признаком ишемического поражения ЦНС, по-видимому, обусловленного спазмом сосудов головного мозга и тромботической микроангиопатией вследствие внутрисосудистой гиперкоагуляции. Эклампсия развивается во второй половине беременности, обычно перед родами или в течение недели после них (у некоторых пациенток непосредственно в родах), проявляется судорогами, напоминающими эпилептический припадок, и, как правило, сопровождается гипертензией, хотя не обязательно тяжелой. Развитию судорожного синдрома может предшествовать короткий период продромы в виде головной боли, нарушения зрения, боли в эпигастрии, тошноты или рвоты. Возможны повышение активности печеночных ферментов в крови, гиперурикемия, тромбоцитопения и нарушения свертывания крови [32].

С учётом возможности развития эклампсии при отсутствии протеинурии и АГ рекомендовано у женщин во второй половине беременности рассматривать описанные продромальные симптомы как ранние проявления преэклампсии, пока не установлена их другая причина [1, 18, 32].

### Синдром задней обратимой энцефалопатии

*Синдром задней обратимой энцефалопатии* (или английская аббревиатура PRES) — это клинико-рентгенологический синдром, характеризующийся головной болью, судорогами, изменением психического статуса и снижением зрения, характеризующийся вазогенным отеком белого вещества, поражающим преимущественно задние затылочные и теменные доли головного мозга [36].

В названии этого синдрома содержится радиологический признак – изменение интенсивности сигнала, отражающего вазогенный отек головного мозга, локализованного преимущественно в задних теменно-затылочных отделах. В большинстве случаев процесс благополучно разрешается, на что указывает присутствующее в определении синдрома слово «обратимый», но PRES может заканчиваться неблагоприятно.

### HELLP-синдром

*HELLP-синдром* в настоящее время рассматривают как вариант течения тяжелой формы преэклампсии. Термин HELLP – это акроним, берущий свое происхождение от начальных букв патологических состояний, его образующих:

H – гемолиз;

EL – повышение уровня печеночных ферментов;

LP – снижение уровня тромбоцитов – тромбоцитопения.

Опасностью HELLP-синдрома являются запоздалая диагностика вследствие неяркой или неполной клинической картины и быстрое прогрессирование, приводящее к полиорганной недостаточности, что и является причиной материнской смертности [18].

К сожалению, материнская смертность при HELLP-синдроме может достигать 24 %.

Синдром связан всё с тем же повреждением эндотелия, которое нарушает все его функции: регуляцию вазореактивности, проницаемости, тромборезистентности [37]. Последняя приводит к фиксации на поврежденном эндотелии тромбоцитов. Они разрушаются, их «бломки» распространяются в системном кровотоке, активируя свертывающую систему крови. Высвобождение прокоагулянтов из разрушенных тромбоцитов и их фрагменты приводят к активации коагуляции, в результате происходит отложение фибрина в просвете сосудов и развитие множественных тромбозов.

Разрушение тромбоцитов приводит к уменьшению их количества – тромбоцитопении (менее 100 000 в 1 мкл). На разрушенные фрагменты тромбоцитов фиксируются эритроциты и также разрушаются; начинается процесс внутрисосудистого гемолиза, который в настоящее время обозначается как микроангиопатическая гемолитическая анемия. Внутрисосудистый гемолиз в сочетании с тромбоцитопенией обозначают термином «тромботическая микроангиопатия». Это основополагающий процесс HELLP-синдрома. Следующий этап повреждающего действия тромботической микроангиопатии – многочисленные тромбозы в микроциркуляторном русле печени. Следствием является повреждение гепатоцитов – цитолиз с высвобождением печеночных ферментов в системный кровоток; это третья составляющая HELLP-синдрома. У 25% пациенток эта патология осложняется развитием синдрома ДВС.

Не во всех клинических наблюдениях все 3 звена проявляются в полной мере. Возможно превалирование лишь одного или двух патологических процессов. Но, тем не менее это не снижает в целом тяжести состояния пациентки. Важно, что можно встретить проявления HELLP- синдрома у пациенток без клинических критериев преэклампсии, что затрудняет своевременное распознавание и принятие решения о родоразрешении [38].

### Измерения артериального давления

Основным местом измерения артериального давления при беременности является клиника (или в офисе врача, так называемое «офисное» АД). Из-



мерения необходимо проводить при каждом антенатальном визите и руководствоваться критериями, при которых подтверждение проводится как минимум через 4 часа или, при АД  $\geq 160/110$  мм рт.ст., через 15 минут. Другим допустимым способом, дополняющим офисное измерение, является домашнее мониторирование артериального давления (ДМАД) [1, 14, 29, 30, 31].

Как для офисного, так и для ДМАД порог, при котором говорят об АГ, одинаковый – систолическое 140, диастолическое 90 мм рт. ст [33].

В российских рекомендациях акушеров-гинекологов рекомендуется назначить «ежедневный самостоятельный мониторинг АД на протяжении *всей* беременности», при этом «ежедневный мониторинг может проводиться пациенткой самостоятельно 3 раза в день с ведением дневника» [32]. В современных европейских руководствах, однако, не рекомендовано проводить слишком частые (каждый день) измерения АД [33, 39], которые провоцируют тревожность у пациента. Современные исследования показывают, что для беременных применимы те же самые схемы ДМАД, как и для общей группы: то есть перед каждым антенатальным визитом рекомендуется 5-7 дневная схема с подходами к измерениям 2 раза в день утром и вечером (в каждом подходе по 2 измерения через двухминутный интервал, всего 4). Есть также рекомендация по частоте измерений при длительном наблюдении между посещениями врача – «один или 2 раза в неделю или в месяц в зависимости от тяжести состояния» [39]. Таким образом, беременную женщину нужно учить измерять утром и вечером 5 – 7 дней перед каждым антенатальным визитом (а он должен быть каждые 2 недели), и, после 20 недели ещё 1 – 2 раза в ту неделю, которая не охвачена 5 – 7-дневной схемой.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) беременных женщин в международных и зарубежных клинических рекомендациях упоминается лишь изредка как один из способов внеофисного измерения АД, но чаще не указывается никак. Дело в том, что автоматическая интерпретация осциллограмм при беременности в большинстве случаев затруднена из-за особенностей физиологии артерий и окружающих тканей у беременных, и золотым стандартом измерений является аускультативный способ [33]. Исключения составляют автоматические устройства, валидированные (то есть прошедшие проверочные исследования) и одобренные к клиническому применению при беременности и преэклампсии специально. Так, европейским и международным обществами по гипертензии для ДМАД среди беременных на настоящий момент одобрены только несколько автоматических устройств, а для СМАД – лишь одно (PAR Medizintechnik) [40].

Известны попытки использовать валидационные статьи в качестве маркетинговых инструментов, для продаж оборудования, применимость у беременных которого на деле не доказана. Но, однако, данные статьи отозваны редакторами в дальнейшем, как имеющие признаки недобросовестных исследований. Маркетинговую направленность таких ото-

званных статей раскрывает их множественный характер, одинаковый литературный стиль и оформление иллюстраций, публикация в журналах одного издательства [41, 42]. Вышеуказанные факты (наличие только одного в мире одобренного автоматического устройства СМАД, аускультативный золотой стандарт измерений АД у беременных) не учтены российскими клиническими рекомендациями по гипертензии у взрослых [34], которые не описывают ни важных особенностей офисного измерения при беременности, ни схем домашнего, а в разделе «гипертензия при беременности» рекомендуют только одно СМАД, что ставит грамотного врача в тупик и затрудняет внедрение адекватного метода, для которого есть технические и методологические возможности – ДМАД.

### Тесты на протеинурию и другие рутинные исследования

Если артериальное давление нормальное, то ценность тестирования на протеинурию не большая. Диагностические характеристики тестов при этом низкие, протеинурия до начала гипертензии бывает очень редко [43]. Характеристики теста на соотношение белок/креатинин в моче лучше: он при первом посещении уже позволяет точно исключить патологическую протеинурию. Но эксперты ставят под сомнение целесообразность выделения ресурсов на рутинный скрининг на протеинурию при каждом дородовом визите, учитывая, что подавляющее большинство скрининговых тестов, по крайней мере для женщин из группы низкого риска и нормальным АД, будут отрицательными [44].

А при гипертензии, наоборот, очень важно проводить тесты. Не только при гипертензии, но и при других симптомах и признаках, указывающих на преэклампсию. Проводят:

- тесты на соотношение белок/креатинин;
- тесты на соотношение альбумин/креатинин;
- суточный сбор мочи.

Золотым стандартом является суточный сбор мочи для определения протеинурии. Есть разновидности, например суточный сбор для определения альбуминурии, но они в клинических рекомендациях указываются редко. Недостаточно высокие диагностические характеристики имеют также и более короткие периоды (есть разные варианты, от 2 часов, до 10) [45].

Меньшей чувствительностью и специфичностью обладают методы с использованием тест-полосок [29]. Можно отметить, что разрабатываются новые полоски, более «продвинутые». Их уже широко используют, но нужно помнить, что результаты различаются в зависимости от производителя и анализатора; тестирование с использованием автоматического анализатора может уменьшить погрешность. В клинических рекомендациях про тест-полоски мало информации, не смотря на их обилие. И, наконец, есть также способы с определением указанных соотношений, в первую очередь белок/креатинин в отдельных порциях мочи. Они ближе к золотому стандарту, чем тест-полоски [43].

Основные лабораторные исследования, проводимые при гипертензивных расстройствах беременности включают:

- общий анализ мочи;
- общий анализ крови;
- гематокрит;
- ферменты печени;
- сывороточный креатинин;
- сывороточную мочевую кислоту [33].

Говоря про мочевую кислоту, можно отметить, что важным признаком нефропатии беременных служит гиперурикемия (более 357 ммоль/л), которая, как правило, предшествует появлению протеинурии. Величина гиперурикемии позволяет дифференцировать преэклампсию, при которой содержание мочевой кислоты в крови может достигать 595 мкмоль/л, от транзиторной АГ, для которой характерны более низкие концентрации мочевой кислоты в крови [18].

Другие исследования, которые следует рассмотреть, включают УЗИ почек, если креатинин сыворотки или какой-либо анализ мочи отклоняются от нормы, и доплеровское УЗИ маточных и пупочных артерий [33].

### Предсказание преэклампсии

В отличие от российских клинических рекомендаций акушеров-гинекологов совместно с реаниматологами, во многих рекомендациях (международных или других стран) есть разделы о предсказании преэклампсии [29, 30, 31]. Предсказать и знать точно о развитии преэклампсии до её клинических и функциональных проявлений – это вполне закономерное желание врача.

Для того чтобы оценить предсказующий тест, нужны не чувствительность и специфичность теста, а отношение правдоподобия (likelihood ratio, LR) конкретного результата. Поскольку частота преэклампсии относительно мала, скрининговые тесты с положительными результатами требуют высоких LR (больше 5 в идеале) для адекватного прогнозирования, а тесты с отрицательными результатами – низких (для уверенного исключения заболевания в идеале меньше 0,2) [46]. Относительно хорошими характеристиками в предсказании обладает доплерография маточно-плацентарного кровотока. Отношения правдоподобия для прогнозирования варьируют от 5 до 20, для исключения от 0,1 до 0,8 [30]. Основными недостатками этого метода являются вариативность (вероятно, связанная с опытом оператора). В российских рекомендациях этот метод рекомендуют проводить при антигипертензивном лечении каждые 7 – 10 дней [32].

Неотъемлемой частью стратификации заболевания и таргетной терапии становятся биомаркеры, связанные с ангиогенезом. В настоящее время оцениваются изменения в ряде циркулирующих антиангиогенных белков (sFlt-1 и растворимый эндоглиин) и проангиогенных белков (фактор роста плаценты [PlGF] и фактор роста эндотелия сосудов [VEGF]) [47].

Диагностику соотношения осуществляют при помощи электрохемилуминесцентного иммуноана-

лиза. Клинические рекомендации пока недостаточно подробно описывают применение и особенности использования маркеров, но в появляющихся консенсусных документах современное положение дел раскрыто в полной мере [16]. Примечательно, что изменения биомаркеров можно обнаружить по крайней мере за пять недель до появления симптомов преэклампсии, что очень привлекательно для ранней диагностики и лечения.

В канадских клинических рекомендациях предлагается комбинировать клинические признаки, факторы риска, доплерографию и биомаркеры, что вполне логично [31]. Появятся ли во всех остальных клинических рекомендациях советы по предсказанию преэклампсии, похоже, это дело времени.

### Лечение преэклампсии

Все женщины с преэклампсией должны быть госпитализированы и находиться под тщательным наблюдением. Если преэклампсия возникла на сроке беременности 37 недель или после него, есть необходимость контроля гипертензии и индукции родов, чтобы получить быстрое обратное развитие всех клинических проявлений [32]. Клинически стабильные женщины с преэклампсией до 37 недель беременности могут лечиться амбулаторно. Однако, несмотря на оптимальное антигипертензивное лечение, родоразрешение может быть показано даже раньше 37 недель, если артериальная гипертензия остается тяжелой [32]. Родоразрешение до 37 недель также рекомендуется при: во первых, возникающих у матери неврологических, гематологических или сердечно-сосудистых проявлениях или, во вторых при угрожающем статусе плода.

Ранее считали, что женщинам с преэклампсией нужен постельный режим. Теперь он не обязателен [18]. Важна динамическая оценка тяжести состояния женщины и плода. Она необходима для принятия своевременного решения о родоразрешении. С этой целью осуществляют тщательный контроль АД, определение протеинурии и диуреза, биохимическое исследование крови, включая определение концентрации общего белка, креатинина, мочевой кислоты, активности печёночных трансаминаз, контролируют содержание гемоглобина, гематокрит, число тромбоцитов в крови, параметры коагулограммы. Исследование плода включает ультразвуковые и биофизические методы.

Препаратом выбора для профилактики эклампсии считают сульфат магния [1, 29-34], который снижает возбудимость ЦНС в большей степени, чем нейролептики и транквилизаторы, и превосходит их по безопасности для матери и плода. Хотя сульфат магния в настоящее время не считают антигипертензивным ЛС, у большинства пациенток его применение приводит к снижению давления. Но нужно помнить, что длительное применение сульфата магния опасно в плане развития остеопатии у плода [48]. Сульфат магния рекомендуют также вводить сразу после родоразрешения, поскольку судороги, как правило, развиваются в раннем послеродовом периоде (его вводят внутривенно капельно в течение суток в те-

ние суток). Применение перед родами нежелательно, поскольку он может ухудшить родовую деятельность или привести к осложнениям анестезии во время выполнения операции кесарева сечения.

Коррекция гипертензии необходима при эклампсии для предотвращения острых осложнений – кровоизлияния в мозг, отека лёгких отслойки сетчатки [33]. Антигипертензивное лечение следует немедленно назначать при АД выше 160/100 мм рт.ст., но стоит опасаться быстрого снижения АД которое может привести к гипоперфузии плаценты, головного мозга и почек, что вызовет ухудшение состояния. По этой причине антигипертензивную терапию у беременных с преэклампсией следует проводить с осторожностью, а целевым уровнем АД при нефропатии беременных следует считать систолическое 130 – 150 мм рт. ст., диастолическое – 80 – 95 мм (это по российским рекомендациям). По рекомендациям международного общества по изучению гипертензии у беременных следует ориентироваться только на диастолическое, целевое диастолическое АД – не ниже 85 мм рт. ст. [29].

И российскими [32, 34] и зарубежными [29, 30, 31, 33] обществами в своих рекомендациях признана безопасной и эффективной альфа-метилдопа, которую следует назначать в дозах, превышающих общепринятые в 2 - 3 раза из-за особенностей печёночного метаболизма. Также безопасны лабеталол, нифедипин. Есть ситуации, когда лабеталол назначают парентерально.

Российские общества акушеров-гинекологов (и ряд других обществ зарубежом) не рекомендуют ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, спиронолактон, блокаторы «медленных» кальциевых каналов: дилтиазем и фелодипин [32]. Ограничена также доказательная база относительно диуретиков. Их не назначают, так они снижают ОЦК.

Часто бывает необходима коррекция реологического состояния крови и гиповолемии для обеспече-

ния адекватной перфузии органов, в первую очередь маточно-плацентарного комплекса и почек. Это достигается путём инфузионной терапии. Однако, во избежание гипергидратации и отека лёгких необходим тщательный контроль диуреза, АД, гематокрита. Бывали времена, когда при ДВС назначали вместе с гепарином свежемороженную плазму, 6-12 миллилитров/кг массы тела в качестве естественного источника антитромбина III, который блокировал ДВС. При HELLP-синдроме эту плазму совмещали с плазмоферезом. Сейчас это не рекомендуется делать, так как это задерживает проведение основного метода лечения – родоразрешения [32], и к тому же это регулируется нормативно-правовыми актами, регламентирующими применение компонентов крови, где из всех форм тромботической микроангиопатии упоминается только тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

### Профилактика преэклампсии

Женщинам, имеющим факторы риска преэклампсии с учётом патогенетического значения эндотелиально-тромбоцитарных нарушений, рекомендуют назначать малые дозы ацетилсалициловой кислоты (60 – 125 мг/сут) [32]. Аспирин тормозит синтез тромбоксана в тромбоцитах и не влияет на продукцию простаглицлина эндотелием сосудов. Какое-то время назад аспирин был под сомнением, теперь же всё расставлено по своим местам. В российских рекомендациях отмечено, что нужно «назначать малые дозы при высоком риске». Есть также и более детальные рекомендации среди зарубежных [49]. Они представлены в виде таблицы 2.

Если есть высокий риск, то низкие дозы аспирина назначают, при наличии хотя бы одного из перечисленных факторов. Если риск умеренный, то следует рассмотреть назначение, при наличии более одного из перечисленных факторов. При низком риске аспирин не назначают.

Таблица 2

Гипертензивные расстройства беременности (по [33])  
Hypertensive disorders of pregnancy (according to [33])

Уровень риска	Факторы риска	Рекомендации
Высокий	Преэклампсия в анамнезе, особенно если она сопровождалась неблагоприятным исходом Многоплодная беременность Хроническая гипертония Диабет 1 или 2 типа Заболевания почек Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром)	Рекомендуйте низкие дозы аспирина, если у пациента имеется один или несколько из этих факторов высокого риска.
Умеренный	Неспособность к деторождению Ожирение (индекс массы тела более 30) Семейный анамнез преэклампсии (мать или сестра) Социально-демографические характеристики (афроамериканская раса, низкий социально-экономический статус) Возраст 35 лет и старше Факторы личного анамнеза (например, низкий вес при рождении или малый вес ребенка, предшествующий неблагоприятный исход беременности, интервал беременности более 10 лет)	Рассмотрите возможность назначения низких доз аспирина, если у пациента имеется более одного из этих факторов умеренного риска.
Низкий	Предыдущие неосложненные доношенные роды	Аспирин не рекомендуется

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva, World Health Organization, 2011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/>.
2. Fishel Bartal M., Sibai B.M. Eclampsia in the 21st Century. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226:2S:S1237-S1253. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.037.
3. Yalçinkaya F., Özçakar Z.B. Management of Antenatal Hydronephrosis. *Pediatr. Nephrol.* 2020;35;12:2231-2239. doi: 10.1007/s00467-019-04420-6.
4. Georgescu T. The Role of Maternal Hormones in Regulating Autonomic Functions During Pregnancy. *J. Neuroendocrinol.* 2023;35;12:e13348. doi: 10.1111/jne.13348.
5. Cheung K.L., Lafayette R.A. Renal Physiology of Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20;3:209-214. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.012.
6. Hu J., Xu W., Yang H., Mu L. Uric Acid Participating in Female Reproductive Disorders: a Review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021;19;1:65. doi: 10.1186/s12958-021-00748-7.
7. Erman A., Neri A., Sharoni R., Rabinov M., Kaplan B., Rosenfeld J.B., Boner G. Enhanced Urinary Albumin Excretion after 35 Weeks of Gestation and During Labour in Normal Pregnancy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1992;52;5:409-413. doi: 10.3109/00365519209088376.
8. Vázquez-Arredondo J.G., Vázquez-Rodríguez J.G. Plasma Colloid Osmotic Pressure in Preeclampsia. Review of the Mexican literature 1997-2018. *Cir. Cir.* 2021;89;4:547-552. doi: 10.24875/CIRU.19001263.
9. Schrier R.W. Systemic Arterial Vasodilation, Vasopressin, and Vasopressinase in Pregnancy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;21;4:570-572. doi: 10.1681/ASN.2009060653.
10. Morton A. Physiological Changes and Cardiovascular Investigations in Pregnancy. *Heart Lung. Circ.* 2021;30;1:e6-e15. doi: 10.1016/j.hlc.2020.10.001.
11. Sanghavi M., Rutherford J.D. Cardiovascular Physiology of Pregnancy. *Circulation.* 2014;130;12:1003-1008. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029.
12. Gennari-Moser C., Khankin E.V., Schüller S., et al. Regulation of Placental Growth by Aldosterone and Cortisol. *Endocrinology.* 2011;152;1:263-271. doi: 10.1210/en.2010.0525.
13. Gintoni I., Adamopoulos M., Yapijakis C. The Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism as a Common Risk Factor for Major Pregnancy Complications. *In Vivo.* 2021;35;1:95-103. doi: 10.21873/invivo.12236.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy / Developed by the Task Force on Hypertension in Pregnancy.* Washington, DC, 2013. 100 p. ISBN 978-1-934984-28-4
15. Tabacco S., Ambrosii S., Polsinelli V., et al. Pre-Eclampsia: From Etiology and Molecular Mechanisms to Clinical Tools-A Review of the Literature. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023;45;8:6202-6215. doi: 10.3390/cimb45080391.
16. Verlohren S., Brennecke S.P., Galindo A., et al. Clinical Interpretation and Implementation of the sFlt-1/PlGF Ratio in the Prediction, Diagnosis and Management of Preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:42-50. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.003.
17. Lecarpentier E., Tsatsaris V. Angiogenic Balance (sFlt-1/PlGF) and Preeclampsia. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2016;77;2:97-100. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.007.
18. Ives C.W., Sinkey R., Rajapreyar I., Tita A.T.N., Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76;14:1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
19. Li S., Hu Y.W. Pathogenesis of Uteroplacental Acute Atherosclerosis: An Update on Current Research. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2021;85;6:e13397. doi: 10.1111/aji.13397.
20. Rana S., Burke S.D., Karumanchi S.A. Imbalances in Circulating Angiogenic Factors in the Pathophysiology of Preeclampsia and Related Disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226;2S:S1019-S1034. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.022.
21. Moghaddas Sani H., Zununi Vahed S., Ardalan M. Preeclampsia: A Close Look at Renal Dysfunction. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:408-416. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.082.
22. Panek-Laszczyńska K., Konieczny A., Milewska E., Dąbrowska K., Bąchor R., Witkiewicz W., Szewczuk Z. Podocyturia as an Early Diagnostic Marker of Preeclampsia: a Literature Review. *Biomarkers.* 2018;23;3:207-212. doi: 10.1080/1354750X.2017.1405283.
23. Trimarchi H. Mechanisms of Podocyte Detachment, Podocyturia, and Risk of Progression of Glomerulopathies. *Kidney Dis (Basel).* 2020;6;5:324-329. doi: 10.1159/000507997.
24. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S.A. Pathogenesis of Preeclampsia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015;24;2:131-138. doi: 10.1097/MNH.0000000000000105.
25. Irani R.A., Xia Y. The Functional Role of the Renin-Angiotensin System in Pregnancy and Preeclampsia. *Placenta.* 2008;29;9:763-771. doi: 10.1016/j.placenta.2008.06.011.
26. Civieri G., Iop L., Tona F. Antibodies Against Angiotensin II Type 1 and Endothelin 1 Type A Receptors in Cardiovascular Pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23;2:927. doi: 10.3390/ijms23020927.
27. Tomimatsu T., Mimura K., Endo M., Kumasawa K., Kimura T. Pathophysiology of Preeclampsia: an Angiogenic Imbalance and Long-Lasting Systemic Vascular Dysfunction. *Hypertens Res.* 2017;40;4:305-310. doi: 10.1038/hr.2016.152.
28. Gyselaers W. Hemodynamic Pathways of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226;2S:S988-S1005. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.022.
29. Magee L.A., Brown M.A., Hall D.R., et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy Classification, Diagnosis & Management Recommendations for International Practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.
30. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135;6:e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
31. Magee L.A., Smith G.N., Bloch C., et al. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2022;44;5:547-571.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.03.002.
32. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде: Клинические рекомендации. 2021. [Preeclampsia. Eclampsia. Edema, Proteinuria and Hypertensive Disorders During Pregnancy, Childbirth and the Postpartum Period. Clinical Guidelines. 2021 (In Russ.)].
33. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J. Hypertens.* 2023;41;12:1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
34. Артериальная гипертензия у взрослых: Клинические рекомендации. 2022. [Arterial Hypertension in Adults. Clinical Guidelines. 2022 (In Russ.)].
35. Mayer-Pickel K., Nanda M., Gajic M., Cervar-Zivkovic M. Preeclampsia and the Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicines.* 2023;11;8:2298. doi: 10.3390/biomedicines11082298.
36. Gewirtz A.N., Gao V., Parada S.C., Robbins M.S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Curr. Pain. Headache Rep.* 2021;25;3:19. doi: 10.1007/s11916-020-00932-1.
37. Gardikioti A., Venou T.M., Gavrilaki E., Vetsiou E., Mavrikou I., Dinas K., Daniilidis A., Vlachaki E. Molecular Advances in Preeclampsia and HELLP Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23;7:3851. doi: 10.3390/ijms23073851.
38. Wallace K., Harris S., Addison A., Bean C. HELLP Syndrome: Pathophysiology and Current Therapies. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018;19;10:816-826. doi: 10.2174/1389201019666180712115215.
39. Parati G., Stergiou G.S., Bilo G., et al. Home Blood Pressure Monitoring: Methodology, Clinical Relevance and Practical Application: a 2021 Position Paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2021;39;9:1742-1767. doi: 10.1097/HJH.0000000000002922.
40. Validated Devices for Blood Pressure Measurement in Pregnancy / Preeclampsia. STRIDEBP: Joint Initiative of European Society of Hypertension, International Society of Hypertension and World Hypertension League. URL: <https://www.stridebp.org/bp-monitors/37-pdfs/734-home?format=pdf&tmpl=component&box=pregnancy>. (Available 12.12.2023).
41. No Authors Listed. Comparison of the BPLab Sphygmomanometer for Ambulatory Blood Pressure Monitoring with Mercury Sphygmomanometry in Pregnant Women: Validation Study According to the British Hypertension Society Protocol [Retraction]. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2021;17:799-800. doi: 10.2147/VHRM.S352187.
42. No Authors Listed. Validation of the BPLab 24-Hour Blood Pressure Monitoring System According to the European Standard BS EN 1060-4:2004 and British Hypertension Society Protocol [Retraction].

- Med. Devices (Auckl). 2023;16:55-56. doi: 10.2147/MDER.S412296.
43. Fishel Bartal M., Lindheimer M.D., Sibai B.M. Proteinuria During Pregnancy: Definition, Pathophysiology, Methodology, and Clinical Significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226;2S:S819-S834. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.108.
44. Gribble R.K., Fee S.C., Berg R.L. The Value of Routine Urine Dipstick Screening for Protein at Each Prenatal Visit. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995;173;1:214-7. doi: 10.1016/0002-9378(95)90193-0.
45. Yamada T., Kojima T., Akaishi R., Ishikawa S., Takeda M., Kawaguchi S., Nishida R., Morikawa M., Yamada T., Minakami H. Problems in Methods for the Detection of Significant Proteinuria in Pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014;40;1:161-166. doi: 10.1111/jog.12148.
46. Magee L.A., von Dadelszen P., Stones W., Mathai M. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension: an Evidence-Based Guide to Monitoring, Prevention and Management. *The Global Library of Women's Medicine.* 2016. 456 p. ISBN: 978-0-9927545-5-6
47. Deshpande J.S., Sundrani D.P., Sahay A.S., Gupte S.A., Joshi S.R. Unravelling the Potential of Angiogenic Factors for the Early Prediction of Preeclampsia. *Hypertens Res.* 2021;44;7:756-769. doi: 10.1038/s41440-021-00647-9.
48. Brookfield K.F., Mbata O. Magnesium Sulfate Use in Pregnancy for Preeclampsia Prophylaxis and Fetal Neuroprotection: Regimens in High-Income and Low/Middle-Income Countries. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2023;50;1:89-99. doi: 10.1016/j.ogc.2022.10.003.
49. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2018;132;1:e44-e52. doi: 10.1097/AOG.0000000000002708.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 15.09.2023. Принята к публикации: 16.10.2023.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 15.09.2023. Accepted for publication: 16.10.2023

А.С. Умников<sup>1</sup>, М.Н. Величко<sup>1</sup>, С.В. Терещук<sup>2</sup>, Д.А. Гречухин<sup>2</sup>  
**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЛОЖНЫХ СУСТАВОВ ЛАДЬЕВИДНОЙ КОСТИ  
ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ НАДКОСТНИЧНЫХ ЛОСКУТОВ  
НА МЕТАКАРПАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ**

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, Москва

Контактное лицо: Умников Алексей Сергеевич: dr.umnikov@gmail.com

### Резюме

**Цель исследования:** усовершенствование метода хирургического лечения больных с ложными суставами ладьевидной кости.

**Материал и методы:** проанализированы результаты лечения 30 больных, оперированных по поводу ложных суставов ладьевидной кости кисти, возникших после консервативного лечения (не лечения) переломов, хирургического лечения за 2018-2021 гг.

Пациенты были разделены на две группы: 15 пациентов с ложными суставами ладьевидной кости, которым в качестве хирургического пособия выполнена свободная костная аутопластика, фиксация костных фрагментов безголовчатым винтом – контрольная группа; 15 пациентов с ложными суставами ладьевидной кости, которым в качестве хирургического лечения выполняли свободную костную аутопластику, дополненную несвободной пластикой надкостничным лоскутом на метакарпальной артерии – основная (экспериментальная) группа больных. Произведена оценка возможности применения надкостничных лоскутов, выделенных с первой и второй пястных костей.

Для оценки результатов лечения использовали рентгенологический контроль консолидации ладьевидной кости на сроках 8, 12 недель и через 6 месяцев после операции; компьютерную томографию лучезапястных суставов выполняли на сроках 4 месяца после операции с целью оценки степени перестройки костных аутотрансплантатов.

Оценку функции кисти до и после операции производили по опроснику неспособностей верхних конечностей DASH и визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ).

**Результаты исследования:** в экспериментальной группе консолидация ладьевидной кости достигнута у 13 пациентов из 15 (86,6%) в сравнении с контрольной группой (10 из 15 больных – 66,7%).

По степени выраженности болевого синдрома и конечного функционального результата получены сопоставимые показатели в обеих группах.

**Обсуждение:** учитывая малую выборку больных, участвовавших в проведенной работе, исследование имеет умеренную достоверность. Однако, полученные данные позволяют надеяться на эффективность предлагаемого метода хирургического лечения, применяемого у пациентов основной группы исследования.

**Ключевые слова:** костно-пластическая операция, ладьевидная кость, ложный сустав, надкостничный лоскут

**Для цитирования:** Умников А.С., Величко М.Н., Терещук С.В., Гречухин Д.А. Способ лечения ложных суставов ладьевидной кости путем применения надкостничных лоскутов на метакарпальных артериях // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №1. С. 36–43. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-36-43

A.S. Umnikov<sup>1</sup>, M.N. Velichko<sup>1</sup>, S.V. Tereshchuk<sup>2</sup>, D.A. Grechukhin<sup>2</sup>

### **A Method of Treating Scaphoid Nonunion by Applying Periosteal Flaps on Metacarpal Arteries**

<sup>1</sup>International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution «Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko» of the Ministry of defense of the Russian Federation», Moscow, Russia

Contact person: Umnikov Aleksey Sergeevich: dr.umnikov@gmail.com

### Abstract

**The purpose of the study:** to improve the method of surgical treatment of patients with scaphoid nonunion.

**Material and methods:** the results of treatment of 30 patients operated on for scaphoid nonunion of the hand, which arose after conservative treatment (not treatment) of fractures, surgical treatment for 2018-2021 were analyzed.

The patients were divided into two groups: 15 patients with scaphoid nonunion who underwent free bone autoplasty as a surgical aid, fixation of bone fragments with a headless screw – a control group; 15 patients with scaphoid nonunion, who underwent free bone autoplasty as surgical treatment, supplemented with non-free plastic surgery with a periosteal flap on the metacarpal artery – the main (experimental) group of patients. The possibility of using periosteal flaps isolated from the first and second metacarpal bones was evaluated.

To assess the results of treatment, X-ray monitoring of scaphoid nonunion consolidation was used at 8, 12 weeks and 6 months after surgery; computed tomography of wrist joints was performed at 4 months after surgery in order to assess the degree of bone graft reconstruction.

Hand function was assessed before and after surgery using the DASH Upper Limb Disability Questionnaire and the Visual Analog Pain Scale (VAS).

**Results of the study:** in the experimental group, scaphoid nonunion consolidation was achieved in 13 out of 15 patients (86.6%) compared with the control group (10 out of 15 patients – 66.7%).

According to the severity of the pain syndrome and the final functional result, comparable indicators were obtained in both groups.

**Discussion:** given the small sample of patients who participated in the work, the study has moderate reliability. However, the data obtained allow us to hope for the effectiveness of the proposed method of surgical treatment used in patients of the main study group.

**Keywords:** bone plastic surgery nonunion, periosteal flap, scaphoid bone

**For citation:** Umnikov AS, Velichko MN, Tereshchuk SV, Grechukhin DA. A Method of Treating Scaphoid Nonunion by Applying Periosteal Flaps on Metacarpal Arteries. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.1:36-43. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-36-43

## Ведение

Проблема несращения ладьевидной кости кисти после ее перелома, а также после хирургического лечения по поводу ее повреждения остается актуальной. При анализе литературных данных за 10 лет открытого медицинского ресурса PubMed, в ответ на запрос в поисковой строке «Scaphoid nonunion», нами было получено 706 публикаций по данной проблеме (рис. 1). Запросы по теме «Periosteal flaps» за тот же временной интервал выявил 237 публикаций (рис. 2).

Несращение ладьевидной кости после перелома происходит в 5-25% случаев после консервативного лечения. Некоторые исследования показывают, что почти 25% формирования ложных суставов ладьевидной кости возникают после хирургического лечения [1,2].

К факторам риска формирования ложного сустава ладьевидной кости относят пожилой возраст пациентов, наличие вредных привычек (курение), несвоевременность постановки диагноза и затруднения вы-

явления переломов ладьевидной кости при первичной рентгенологической диагностике, переломы ладьевидной кости в области ее проксимального полюса, а также ее вертикально - косые переломы и смещение костных фрагментов более 1 мм [3,4].

Существенное значение в формировании ложных суставов ладьевидной кости имеет повреждение в результате перелома дорсальной запястной ветви – основного источника кровоснабжения от лучевой артерии. Незначительное кровоснабжение ладьевидная кость получает из поверхностной ладонной дуги (ветвь лучевой артерии), которая входит в дистальный бугорок и снабжает 20% ладьевидной кости (рис. 3).

Идея использования надкостничных лоскутов не нова, заимствована у специалистов в области челюстно-лицевой хирургии [5]. Применение надкостничных лоскутов при лечении ложных суставов ладьевидной кости также встречается в публикациях ряда авторов [1,2,4]. Почему же так привлекательны надкостничные лоскуты? Надкостница имеет ряд

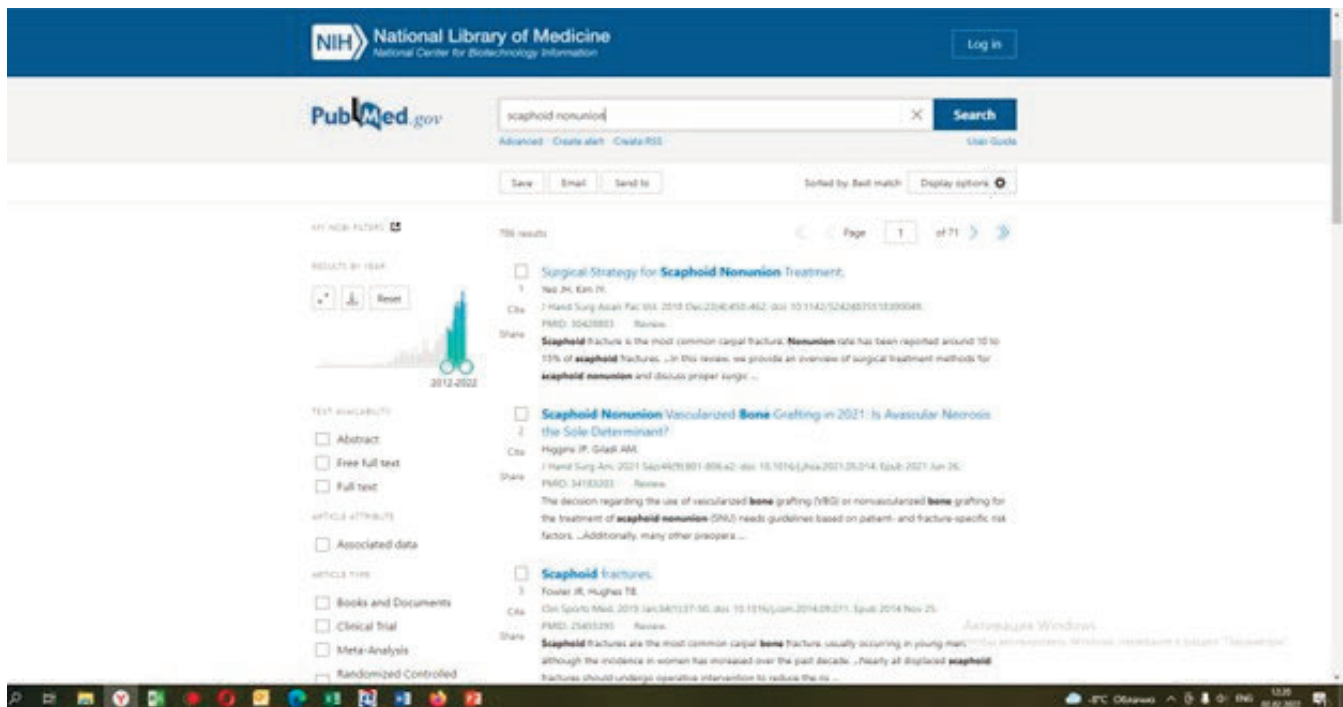


Рис 1. Актуальность проблемы ложных суставов ладьевидной кости  
Fig. 1. The relevance of the problem of scaphoid nonunion

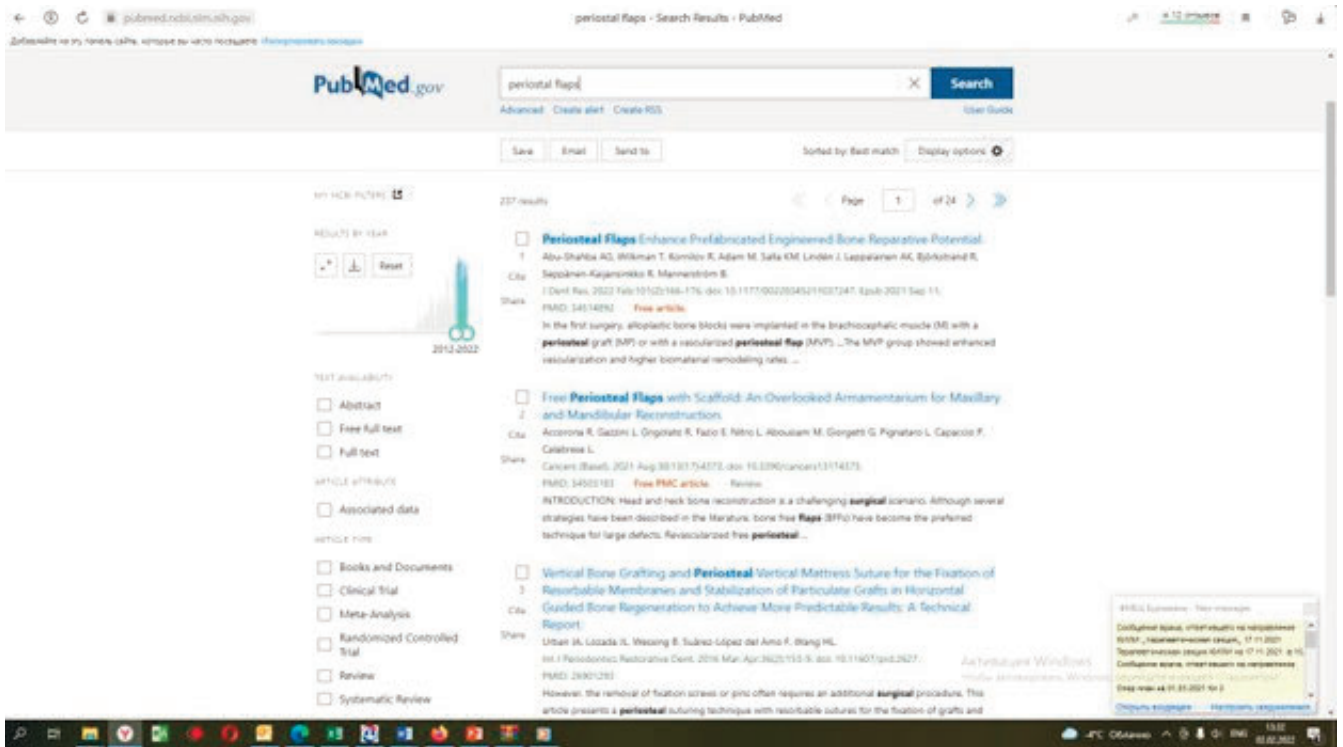


Рис. 2. Актуальность запросов «Периостальные лоскуты»  
Fig.2. Relevance of the "Periosteal flaps" queries

особенностей, поддерживающих регенераторные способности кости. Включает в себя три слоя: 1) наружный волокнистый слой, 2) внутренний волокнистый слой, 3) слой остеобластов. Содержит артерио-венозную микрососудистую периостальную сеть, а также ветви периостальных нервов и лимфатических сосудов (рис.4).

G.Pierer с соавт. была изучена вариантная анатомия метакарпальных артерий и их взаимоотношения

с пястными костями на примере II метакарпальной артерии (ПМС) (рис.5). Автор выделяет 5 типов ПМС: а) лучевой метакарпальный тип ( с множеством веточек, отходящих от метакарпальной артерии к пястной кости с лучевой стороны; b) локтевой метакарпальный тип (по аналогии с лучевым, имеет множество ответвлений с локтевой стороны пястной кости); c) дистальный метакарпальный тип (длинный ствол артерии с началом ветвления в субкапитальной

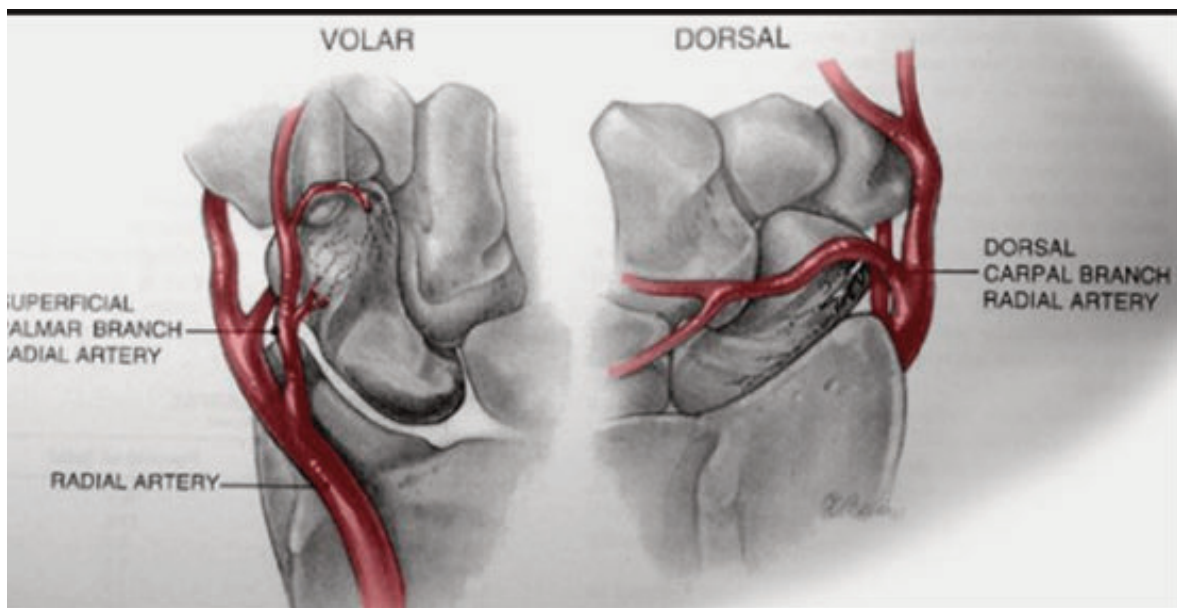


Рис. 3. Особенности кровоснабжения ладьевидной кости  
Fig.3. Features of blood supply to the scaphoid





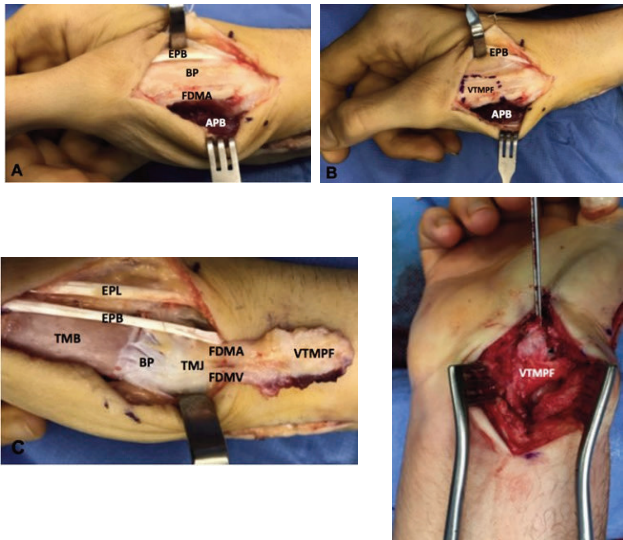
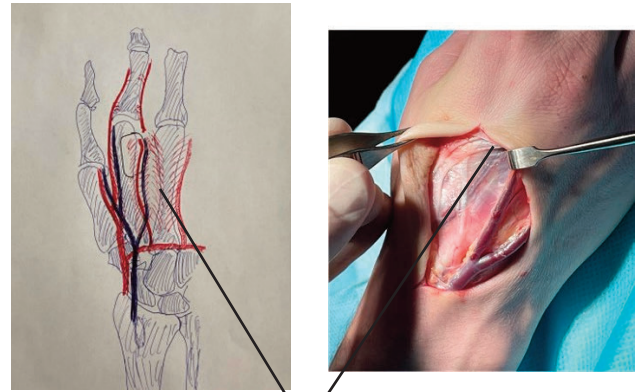
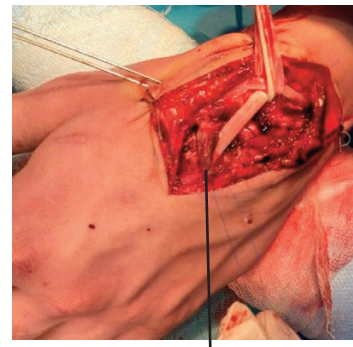


Рис 6 (a-d). Этапы выкраивания надкостничного лоскута на МС1  
 Fig. 6 (a-d). The stages of cutting out the periosteal flap on MSI



Тыльные метакарпальные артерия и вена



Надкостничный лоскут

Рис 7–9. Надкостничный лоскут на II метакарпальной артерии  
 Fig. 7–9. Periosteal flap on the II metacarpal artery

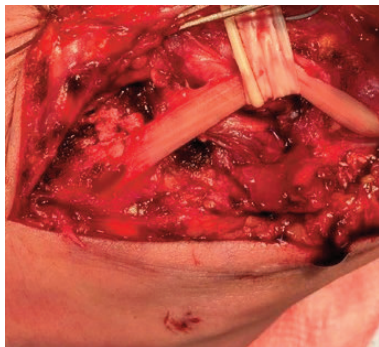
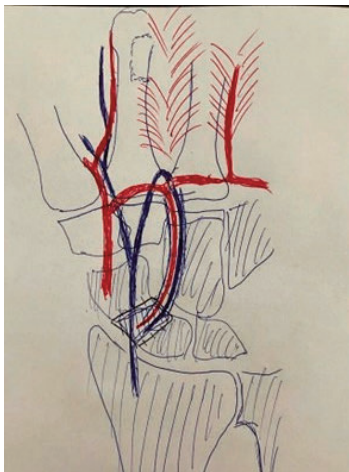


Рис 10–12. Схема фиксации надкостничного лоскута к фрагментам ладьевидной кости  
 Fig. 10–12. Diagram of fixation of the periosteal flap to the fragments of the scaphoid

Контроль проходимости метакарпальной артерии ножки лоскута производили в раннем послеоперационном периоде (первые 3-5 суток после операции) при помощи фетального доплера EDAN SD3 с датчиком 8 МГц (рис. 13,14).

Критерием оценки была консолидация ладьевидной кости. В контрольной группе консолидация была достигнута в 66,7% случаев (10 пациентов), в экспериментальной группе – в 86,6% случаев (у 13 пациентов) (табл.2). Подтверждение консолидации осуществляли методом рентгенологического исследования (рис. 15) и компьютерной томографией с режимом 3D-моделирования (рис. 16).

При оценке степени выраженности боли по шкале ВАШ в экспериментальной группе степень ее выраженности была выше, что можно объяснить более обширным доступом с целью забора надкостничного лоскута (рис. 17).

Функциональный результат по шкале DASH на всем протяжении послеоперационного периода был сопоставим в обеих группах исследования (рис. 18).

Таблица 2

**Результаты исследования  
 The results of the study**

Критерий оценки	Экспериментальная группа (n=15)	Контрольная группа (n=15)
Консолидация ладьевидной кости	86,6% (13 пациентов)	66,7% (10 пациентов)

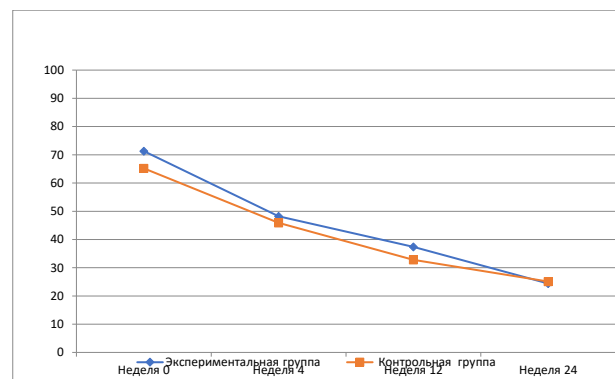
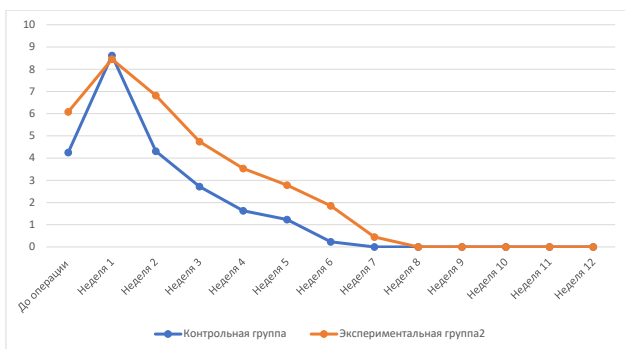


*Рис 13–14. Контроль кровотока в сосудистой ножке после операции Фетальным Доплером EDAN SD3 с датчиком 8 МГц*  
*Fig. 13–14. Monitoring of blood flow in the vascular pedicle after surgery with an EDAN SD3 Fetal Doppler with an 8 MHz sensor*



*Рис 15. Контроль консолидации ладьевидной кости*  
*Fig. 15. Control of scaphoid consolidation*

*Рис 16. Контроль консолидации ладьевидной кости при помощи КТ*  
*Fig. 16. Control of scaphoid consolidation using CT*



*Рис 17. Динамика боли в баллах по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)*  
*Fig. 17. Dynamics of pain in scores on a visual-analog scale (VAS)*

*Рис 18. Результаты субъективной оценки состояния по шкале DASH у пациентов обеих групп на разных сроках после хирургического лечения*  
*Fig. 18. Results of a subjective assessment of the condition on the DASH scale in patients of both groups at different periods after surgical treatment*

В клиническом примере представлен функциональный результат лечения пациентки П, 28 лет (травма руки получена в результате занятий спортом (художественная гимнастика). В результате несвоевременного обращения за медицинской помощью (спустя 3 месяца после падения на руку по причине сохраняющейся при нагрузке боли в области лучезапястного сустава) выявлен ложный сустав ладьевидной кости правой кисти. Хирургическое лечение в объеме малоинвазивного остеосинтеза безголовчатым винтом не привело к консолидации ладьевидной кости. Спустя 8 месяцев после травмы выполнен остеосинтез ладьевидной кости с применением предложенного костно-пластического хирургического вмешательства. Достигнуто восстановление функции кисти с возвращением пациентки П. к профессиональной деятельности (рис. 19-24).

### Обсуждение

Учитывая малую выборку больных, участвовавших в проведенной работе, исследование имеет уме-

ренную достоверность. Однако, полученные данные позволяют надеяться на эффективность предлагаемого метода хирургического лечения, применяемого у пациентов основной группы исследования.

### Выводы

1. Выборка пациентов не достаточна для вынесения достоверного заключения об эффективности предлагаемого метода.
2. Метод пластики ложных суставов ладьевидной кости имеет ряд недостатков, отражающихся в результатах оценки по шкале ВАШ и опросника DASH в раннем послеоперационном периоде (не отражаются на полученных конечных результатах).
3. Применение надкостничных лоскутов может быть эффективным при ложных суставах в области проксимального полюса ладьевидной кости
4. Полученные рентгенологические и функциональные результаты позволяют надеяться на эффективность предлагаемого метода хирургического лечения.

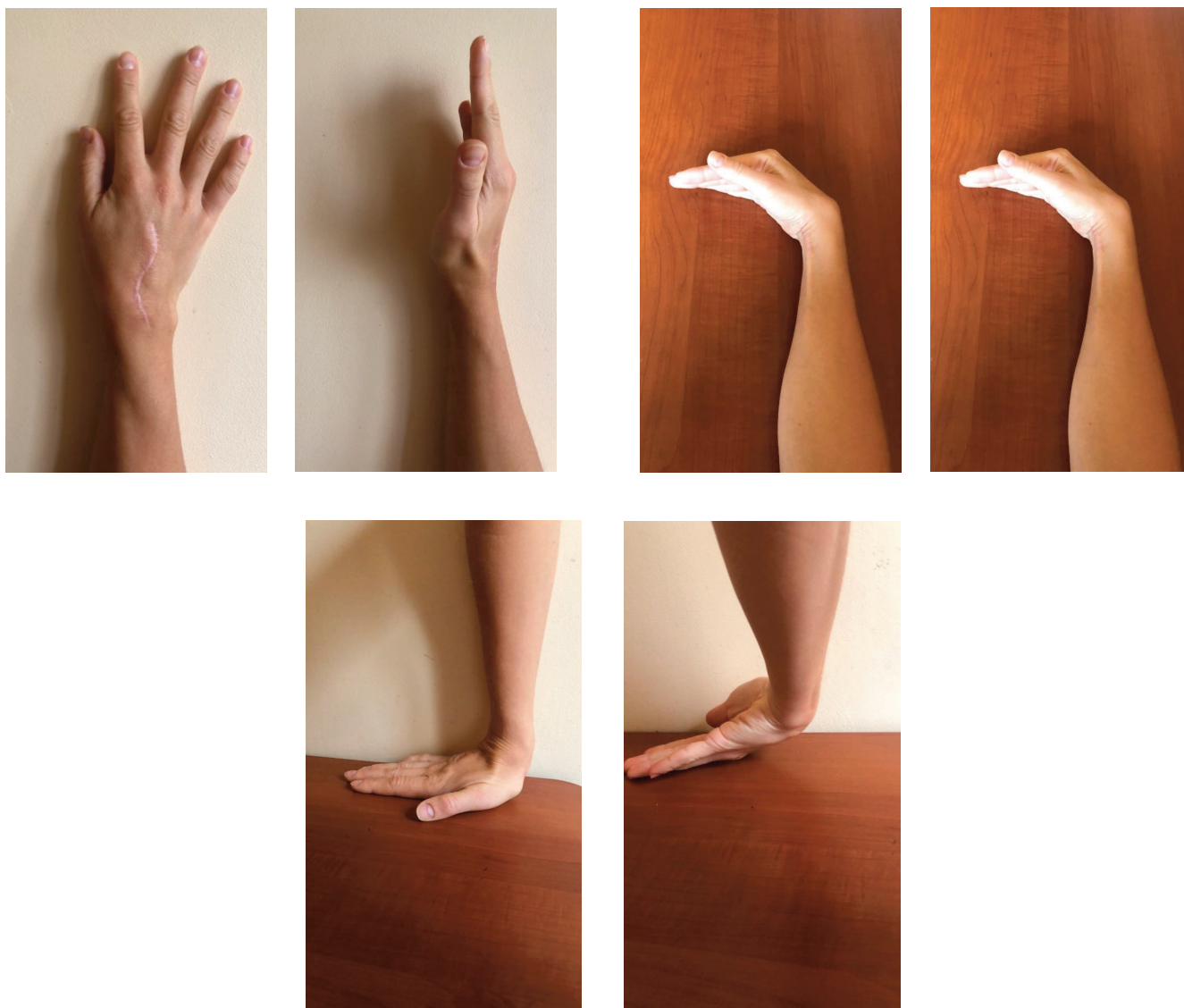


Рис 19–24. Функциональный результат лечения пациентки П  
Fig. 19-24. Functional result of treatment of patient P

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Barrera-Ochoa S, Mendez-Sanchez G, Mir-Bullo X, Knörr J, Bertelli JA, Soldado F. Vascularized Thumb Metacarpal Periosteal Flap for Scaphoid Nonunion in Adolescents: A Prospective Cohort Study of 12 Patients. *J Hand Surg Am.* 2019 Jun;44(6):521.e1-521.e11. doi: 10.1016/j.jhsa.2018.08.019. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30344021.
2. Barrera-Ochoa S, Mendez-Sanchez G, Rodriguez-Baeza A, Knörr J, Bertelli JA, Soldado F. Vascularized thumb metacarpal periosteal pedicled flap for scaphoid nonunion: An anatomical study and pediatric case report. *Microsurgery.* 2019 Jan;39(1):62-69. doi: 10.1002/micr.30233. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28906587.
3. Chen AC, Lin SS, Chan YS, Lee MS, Ueng SW. Osteogenesis of prefabricated vascularized periosteal graft in rabbits. *J Trauma.* 2009 Jul;67(1):165-7. doi: 10.1097/TA.0b013e3181881338. PMID: 19590329.
4. Doi K, Hattori Y. The use of free vascularized corticoperiosteal grafts from the femur in the treatment of scaphoid non-union. *Orthop Clin North Am.* 2007 Jan;38(1):87-94, vi-vii. doi: 10.1016/j.ocl.2006.10.004. PMID: 17145297.
5. Saint-Surin I and all. Combined mentalis weakening and periosteal flaps in mandibular anterior alveolar corticotomy-assisted orthodontics with bone grafting. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2021 Jun;122(3):311-314. doi: 10.1016/j.jormas.2020.05.006. Epub 2020
6. Gallardo-Calero I, Barrera-Ochoa S, Manzanares MC, Sallent A, Vicente M, López-Fernández A, De Albert M, Aguirre M, Soldado F, Vélez R. Vascularized Periosteal Flaps Accelerate Osteointegration and Revascularization of Allografts in Rats. *Clin Orthop Relat Res.* 2019 Apr;477(4):741-755. doi: 10.1097/CORR.0000000000000400. PMID: 30810538; PMCID: PMC6437352.
7. Huang RL, Tremp M, Ho CK, Sun Y, Liu K, Li Q. Prefabrication of a functional bone graft with a pedicled periosteal flap as an in vivo bioreactor. *Sci Rep.* 2017 Dec 21;7(1):18038. doi: 10.1038/s41598-017-17452-5. PMID: 29269864; PMCID: PMC5740121.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 15.01.2024. Принята к публикации: 16.02.2024.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 15.01.2024. Accepted for publication: 16.02.2024

М.Н. Величко<sup>1</sup>, А.С. Умников<sup>1</sup>, А.М. Белякова<sup>2</sup>, А.В. Штурмин<sup>1</sup>  
**БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ**

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Белякова Анна Михайловна: md.belyakova@gmail.com

### Резюме

**Цель:** провести аналитический обзор современных ортобиологических методов лечения болезней опорно-двигательного аппарата.

**Материал и методы:** проведен анализ зарубежных и отечественных источников по данной теме.

**Результаты:** на основании последних научных данных в представленном обзоре описаны ключевые ортобиологические методы лечения болезней опорно-двигательного аппарата, изучена эффективность их применения. Рекомендованы наиболее эффективные методики для клинической практики.

**Заключение:** проведенный нами анализ свидетельствует о том, что лечение болезней опорно-двигательного аппарата при помощи ортобиологических методов является актуальной проблемой и требует дальнейшего изучения наряду с его активным внедрением в повседневную практику.

**Ключевые слова:** : биологические методы лечения, травматология и ортопедия, болезни опорно-двигательного аппарата

**Для цитирования:** Величко М.Н., Умников А.С., Белякова А.М., Штурмин А.В. Биологические методы лечения в травматологии и ортопедии // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №1. С. 44–51. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-44-51

M.N. Velichko<sup>1</sup>, A.S. Umnikov<sup>1</sup>, A.M. Belyakova<sup>2</sup>, A.V. Shturmin<sup>1</sup>

### Biological Treatment Methods in Traumatology and Orthopedics

<sup>1</sup>International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University Russia, Moscow

Contact person: Belyakova Anna Mihaylovna: md.belyakova@gmail.com

### Abstract

**Background:** conduct an analytical review of modern biological methods for treating diseases of the musculoskeletal system.

**Material and methods:** an analysis of foreign and domestic sources on this topic was carried out.

**Results:** based on the latest scientific data, the presented review describes key orthobiological methods for treating diseases of the musculoskeletal system, and studies the effectiveness of their use. The most effective methods for clinical practice are recommended.

**Conclusion:** our analysis indicates that the treatment of diseases of the musculoskeletal system using orthobiological methods is an urgent problem and requires further study along with its active implementation in everyday practice.

**Keywords:** diseases of the musculoskeletal system, biological methods of treatment, traumatology and orthopedics

**For citation:** Velichko MN, Umnikov AS, Belyakova AM, Shturmin AV. Biological Treatment Methods in Traumatology and Orthopedics. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.1:44-51. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-44-51

### Введение

Биологические методы лечения в травматологии и ортопедии в последнее время приобретают все большую популярность [1,2,3]. При этом болезнями опорно-двигательного аппарата страдает 50% молодого взрослого населения [4]. К 2030 году у 67 миллионов (25% взрослого населения) будет диагностирована какая-либо форма остеоартрита (ОА) [5].

Точкой приложения биологических методов лечения в ортопедии в настоящее время являются локальные хондральные поражения, ОА, переломы, травмы мягких тканей (сухожилий, менисков, мышц и связок).

Биологические методы лечения в ортопедии чаще всего подразумевают использование:

– обогащенной тромбоцитами плазмы (англ. “PRP”);

– аутологичной кондиционированной плазмы - Orthokine-терапии;

– концентрированного аспирата костного мозга (англ. “ВМАС”), – так называемой “клеточной терапии”;

– сочетания перечисленных методов.

Хирургические био-ортопедические методы включают процедуры стимуляции костного мозга и имплантацию различных матриц со стволовыми клетками [6].

### Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP)

Метод используется уже более 50 лет в дерматологии и челюстно-лицевой хирургии. Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) представляет собой препарат с повышенным количеством тромбоцитов, полученных путем центрифугирования аутологичной крови. PRP содержит гетерогенную среду факторов роста - интерлейкинов и цитокинов, важных для клеточной пролиферации, дифференцировки, неоваскуляризации и передачи клеточных сигналов [7,8].

Концентрация тромбоцитов в препарате превышает исходную концентрацию их в крови в среднем в 3-6 раз. Формально, плазма считается “обогащенной тромбоцитами” если в принципе удалось увеличить в ней количество тромбоцитов выше исходного уровня [9]. При этом уровни лейкоцитов в PRP могут влиять на процесс регенерации [10,11]. Повышенная концентрация моноцитов и нейтрофилов в PRP приводит к увеличению уровней интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей-альфа, оба из которых являются воспалительными цитокинами. В зависимости от сроков забора и метода подготовки содержание лейкоцитов значительно варьирует [12].

Суть механизма действия PRP заключается в местном действии факторов роста, цитокинов, хемокинов содержащихся в плазме. Они модифицируют воспалительный ответ и влияют на пролиферацию и дифференцировку клеток [13,14]. PRP выгодно отличается от использования рекомбинантных факторов роста, тем, что все эти биологически активные вещества представлены в плазме в физиологической концентрации. [15].

PRP обладает многочисленными биоактивными свойствами, которые повышают клеточную адгезию и регенеративные способности. PRP включает инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фибробластический фактор роста (FGF) и тромбоцитарный фактор-4 (PF-4), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (ЭФР) и фактор роста фибробластов (FGF) в различных концентрациях [16, 17].

Все эти биологически активные вещества создают оптимальную среду для регенерации и репарации тканей, влияя на пролиферацию клеток и их миграцию, а также на воспаление, ангиогенез и синтез компонентов внеклеточного матрикса.

PRP также применялась при фокальных дефектах хряща и остеоартритических дегенеративных повреждениях коленного и тазобедренного суставов [18,19,20,21,22,23,24,25,26]. Концентрированные тромбоциты улучшают восстановление после хирургической реконструкции передней крестообразной связки (ПКС) [27]. Вышеупомянутые факторы роста показали эффективность в восстановлении целостности хряща, усилении клеточной пролиферации, стимулировании дифференцировки хондроцитов и индуцировании ангиогенеза [28]. Лечение тендинопатий при помощи PRP приводило к раннему повышению дифференцировки клеток и формированию новой сосудистой системы в острой воспалительной среде [29]. Было показано, что внутрисуставное введение PRP при локальных хондральных дефектах и ОА снижает боль, улучшает диапазон движения и качество жизни пациента. Однако, в большинстве клинических наблюдений PRP оказалась эффективной лишь в течение короткого периода времени [30].

Реальная проблема при анализе данных о лечении обогащенной тромбоцитами плазмой — это большая

вариабельность состава получаемого препарата и разные ответы тканей на этот метод лечения [31].

Показания для применения PRP в лечении травм мягких тканей продолжают расширяться. Травмы вращательной манжеты плеча, ПКС, мениска, сухожилия надколенника, ахиллова сухожилия, эпикондилит являются наиболее частыми показаниями, при которых применяется PRP-терапия в спортивной медицине.

### Терапия стволовыми клетками

Стволовые клетки (СК) являются специальным типом клеток-предшественников, которые обладают «способностью к самообновлению» [32,33,34,35,36].

Стволовые клетки взрослого организма унипотентны, то есть, способны образовывать клетки только определенных тканей (крови, нервной системы и т. п.). У взрослого человека в тех органах и тканях, которые нуждаются в частом обновлении, имеются собственные унипотентные СК — региональные стволовые клетки (РСК).

Стволовые клетки можно классифицировать на: (1) аутологичные или аллогенные; (2) взрослые, эмбриональные или iPSC (индуцированные плюрипотентные стволовые клетки); и (3) нативные (тканевые резиденты) или культурально выращенные.

Концентрация стволовых клеток в каждом из их источников различна. Отличаются и методы их извлечения. Плюрипотентные клетки являются “Святым Граалем” терапии стволовыми клетками. Эти клетки обладают способностью дифференцироваться в клетки любого типа.

#### *Мультипотентные стволовые клетки (МПСК)*

МПСК были впервые описаны как линия стволовых клеток взрослых, обладающих мультипотентным потенциалом для дифференцировки в костную ткань, хрящевую, в сухожилия, связки, мышцы и другие виды соединительной ткани [37,38,39]. Источниками мезенхимальных стволовых клеток являются аспират костного мозга, жировая ткань, синовиальная ткань, надкостница, периферическая кровь и периваскулярные клетки [40].

Механизм действия препарата, который содержит мезенхимальные стволовые клетки выяснен не до конца. Эти клетки могут позитивно влиять на ткани, уменьшая воспаление, способствуя заживлению, обеспечивая межклеточное взаимодействие [40].

Наиболее распространенным источником мезенхимальных стволовых клеток с самой высокой их концентрацией является аспират костного мозга подвздошной кости [41].

#### *Концентрированный аспират костного мозга*

Концентрированный аспират костного мозга (ВМАС), например, в США стал важным подспорьем для хирургов ортопедов, в качестве одного из немногих методов доставки клеток-предшественников и факторов роста. Там он одобрен управлением по контролю за лекарствами США (FDA).

После центрифугирования, с целью удаления эритроцитов, гранулоцитов, незрелых миелоидных предшественников и тромбоцитов, в концентрированном аспирате костного мозга мезенхимальные

стволовые клетки составляют только 0,001-0,01% [42,43]. Тем не менее, ВМАС считается богатым источником факторов роста, которые способствуют хондрогенезу, обладают анаболическим и противовоспалительным эффектом [44].

В одном из исследований восстановления ахиллова сухожилия после его разрыва, выполняли инъекции ВМАС. Это позволило осуществить раннюю активизацию пациента с нулевым процентом повторных разрывов в течение 2-летнего периода по сравнению с контролем [45].

Гистологическое наблюдение *in vitro* участка интеграции трансплантата ПКС выявило незначительные различия между терапевтической группой и контрольной через 4 и 8 недель [46]. В систематическом обзоре 11 исследований, в которых изучали влияние ВМАС на ОА ( $n = 8$ ) и очаговые дефекты хряща ( $n = 3$ ) коленного сустава, обработанные ВМАС материалы, показали хорошие результаты [47]. Авторы пришли к выводу, что инъекции ВМАС, являются безопасной процедурой с хорошим эффектом. Однако в исследованиях использовались различные методы обработки данных и получаемых результатов, и эта неоднородность не позволяет делать какие-либо однозначные выводы [47].

Различия в результатах между PRP и ВМАС оставляют открытым вопрос о том, при каких повреждениях костно-мышечной системы лучше использовать ту или иную процедуру. В нескольких исследованиях было показано, что ВМАС улучшает результаты и качество жизни пациентов наряду с повышением функциональных свойств хряща.

#### *Мезенхимальные стволовые клетки (МСК).*

Нарушение структуры суставного хряща, возникающее после травматического повреждения или при ОА представляет собой серьезную ортопедическую проблему. Высококвалифицированная хрящевая ткань имеет ограниченную внутреннюю способность к регенерации в отсутствие васкуляризации, обычно предоставляющей клетки-предшественники репарации. МСК являются особенно хорошими кандидатами для этой цели, поскольку они способны проходить ряд превращений ведущих к образованию мезодермальных тканей (хрящей, костей, мышц, костного мозга, сухожилий, жира, дермы, соединительные ткани), проявляя при этом трофическую, хоуминговую и иммуномодулирующую активность для клеток окружающего хряща.

МСК были выделены из различных тканей, включая костный мозг, жировую ткань, синовиальную оболочку, надхрящницу и надкостницу, трабекулярную кость, пуповинную кровь, амниотическую жидкость, скелетные мышцы и даже периферическую кровь. Все эти ткани в разной степени могут служить источником МСК.

Хотелось бы отметить еще один крайне важный момент. В последнее время, с учетом недостаточного эффекта МСК при очаговых поражениях растет интерес к манипуляциям с МСК в инъекционных подходах для модуляции регенераторного потенциала сустава целиком. Для того, чтобы обеспечить эффективную доставку клеток к тканям мишеням мо-

гут использоваться инъекционные носители в качестве системы удерживания клеток, создающей благоприятное клеточное микроокружение.

Так, недавнее исследование, опубликованное De-sando с соавт. показало, что комбинация МСК с носителем, таким как гиалуриновая кислота (ГК), способствует их прикреплению и интеграции в поврежденном суставе на хряще [48]. Инъекционные носители стволовых клеток, которые можно использовать для трансляционных и клинических применений включают обогащенную тромбоцитами плазму (PRP), концентрат тромбоцитов, гиалуриновую кислоту и различные гидрогелевые системы. Исследования показали [49,50,51], что доставка МСК с помощью инъекционных систем представляет собой безопасный и многообещающий вариант лечения с положительными доклиническими данными. Также получены ранние удовлетворительные результаты в клинических условиях, хотя до сих пор невозможно сделать выводы о сути дополнительной выгоды средств доставки.

С клинической точки зрения, применение комбинированных препаратов МСК и PRP безопасно. Доклинические исследования при этом демонстрируют положительный эффект при лечении дегенеративных поражений суставов. Клинические данные свидетельствуют о регенерации гиалиноподобного хряща и улучшении субъективного состояния пациентов. Исследования подтверждают большой потенциал гибридных подходов, но необходимы дополнительные клинические испытания для оценки долгосрочной эффективности и оптимизации методов лечения.

Инновационные методы доставки МСК, включая использование гидрогелей и комбинации с PRP и ГК открывают новые возможности в лечении суставной патологии.

Развитие технологий магнитной маркировки МСК может улучшить эффективность их доставки и регенерации тканей, например в такой локализации как надколенник. Оценка клинической полезности различных носителей МСК требует комплексного подхода и сравнительных исследований. Продолжение поиска наиболее эффективных и безопасных способов доставки МСК может радикально изменить подходы к лечению заболеваний суставов.

#### **Ортокин (Orthokine®)-Терапия**

Ортокин (Orthokine®)-Терапия («ORTHOGEN Lab Services GmbH» (Германия)) - это метод консервативного ортопедического лечения, основанный на использовании собственной крови пациента.

У пациента, производят забор крови, а затем, оставляют кровь для коагуляции при физиологической температуре, разделяют центрифугированием с использованием специального медицинского устройства (Orthokine II или EOT II). Этот способ дает бесклеточную сыворотку, содержащую повышенные концентрации сигнальных белков, таких как антагонист рецептора интерлейкина-1 и многочисленные факторы роста. Эта аутологичная кондиционированная сыворотка (ACS) вводится в виде серии инъекций в пораженные участки.



Опубликованы многочисленные клинические исследования, в которых использовалась Ортокин (Orthokine®)-Терапия. Результаты показывают эффективность и значительное улучшение качества жизни, подвижности и общей функции.

В рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, инъекции выполнялись в виде серии из трех инъекций один раз в неделю при лечении болей в спине или шести инъекций два раза в неделю для лечения ОА. Предполагается, что клинические и доклинические эффекты, обнаруженные при использовании ACS, нельзя отнести к отдельным компонентам, а скорее к синергетическому действию всех содержащихся в препарате факторов. Возрастная стратификация пациентов с ОА коленного сустава человека [52] не выявила четкой корреляции между зарегистрированными уровнями ACS IL-1Ra и терапевтическим эффектом.

С начала 2000 года на международном уровне было опубликовано несколько клинических исследований.

Baltzer et al. опубликовал исследование [52], в котором оценивалась безопасность и эффективность Ортокин (Orthokine®)-Терапии при ОА коленного сустава по сравнению с ГК и плацебо. Результаты показывают уменьшение боли по ВАШ: 57%. По результатам данного исследования, указанные ученые пришли к выводу, что терапия ортокином имеет длительную эффективность не менее 2 лет.

Auw Yang et al. [53] оценили безопасность и эффективность применения Ортокин (Orthokine®)-Терапии и плацебо-лечения у 182 пациентов с ОА коленного сустава I-III в многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании. Последующее наблюдение в течение одного года обнаружило значительное снижение симптомов в группе Orthokine® в сравнении с плацебо.

Беккер и др. [54] провели исследование на позвоночнике, и доказали безопасность и эффективность Ортокин (Orthokine®)-Терапии при болях в пояснице в сравнении с Триамцинолоном 5мг. и 10мг. в рандомизированном, контролируемом, двойном слепом исследовании, при эпидуральном и периневральном ведении.

Базельга и Эрнандес [55] опубликовали исследование, в котором исследуется долгосрочная безопасность и эффективность терапии Ортокином при

тяжелом симптоматическом ОА коленного сустава у 118 пациентов с I-IV стадией. Через 24 месяца были обнаружены статистически и клинически значимые снижения всех показателей > 55%. В заключении пришли к выводу, что Ортокин (Orthokine®)-Терапия обладает выраженными статистически и клинически значимыми долговременными эффектами при тяжелом симптоматическом ОА коленного сустава, запускаются многочисленные факторы роста, которые играют важную роль в иммунной модуляции и восстановлении соединительной ткани [55,56,57,58].

### Препараты гиалуроновой кислоты, подход к способу их введения и выбор наиболее эффективного препарата

Отчасти в выборе подходящего препарата гиалуроновой кислоты можно ориентироваться по его способности влиять на эластичность хрящевой ткани.

В этом контексте, представляет интерес недавнее исследование Gaumet et al., 2018г. [60]. В нем сравнивали действие различных препаратов ГК, см. таблицу.

Биомеханические свойства хряща (на модели крысы) были исследованы путем вдавливания. Три зоны в области медиального мыщелка бедра были подвергнуты различным механическим воздействиям. Эксперименты с вдавливанием проводили до и после инкубации в течение ночи в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS = контрольная группа) и в шести различных растворах ГК. Чтобы сравнить долгосрочные эффекты применяемых препаратов ГК, проводили однодневное промывания хряща солевым раствором.

Четыре из испытываемых ГК статистически значимо повышали эластичность хряща по сравнению с контрольной группой.

Наивысший продукт с молекулярной массой в линейных гиалуроновых кислотах оказался наихудшим (Тест 1). Здесь было увеличение эластичности только на 2,57%.

По сравнению со всеми ГК, 1% препарат с молекулярной массой 1-2 миллионов Дальтон работал лучше всего (Тест 2). Он увеличил эластичность хряща на 21,59%. В группе высокомолекулярных ГК наблюдалось также повышение эластичности, но в меньшей степени, чем при использовании 1%

Таблица

Действия различных препаратов гиалуроновой кислоты  
The effects of various hyaluronic acid preparation

Лекарственный препарат	Концентрация	Молекулярная масса (миллионов дальтон)	Увеличение эластичности хряща после инкубации в тестируемом продукте (%)	Повышенная эластичность хряща после промывания в PBS (%)
PBS (control)	—	—	-1,43 ± 0,56	-3,25 ± 2,13
Тест 1	1,0	2,4-3,6	2,57 ± 0,89	-1,35 ± 3,51
Тест 2	1,0	1,0-2,0	21,59 ± 3,38	14,11 ± 1,57
Тест 3	1,5	>1,5	13,69 ± 3,75	13,56 ± 2,74
Тест 4	0,8	6	16,09 ± 2,87	—
Тест 5	2,0	>90	17,56 ± 3,37	11,88 ± 2,16

препарата (Тест 4 и Тест 5). Высокомолекулярные препараты увеличивали эластичность на 16,09% и 17,56% [61].

### Заключение

Биоортопедические методы представляют собой перспективное направление в регенеративной медицине для лечения заболеваний хрящевой ткани.

Обогащенная тромбоцитами плазма и Orthokin-Терапия, активизирует регенеративные процессы, улучшая восстановление тканей и модуляцию воспаления. На сегодняшний момент их использование безопасно и относительно хорошо изучено.

ГК поддерживает функции хондроцитов и обеспечивает вязко-упругие характеристики синовиальной жидкости, способствуя восстановлению сустав-

ных тканей. В некоторых исследованиях больше всего улучшали эластичность хрящевой ткани препараты 1% ГК с массой 1-2 миллионов Дальтон.

Гидрогели представляют собой трехмерную среду для МСК, что способствует их дифференцировке и интеграции в поврежденных тканях.

Комбинация мезенхимальных стволовых клеток с “носителями”, например, обогащенной тромбоцитами плазмой, ГК и гидрогелями улучшает функциональное состояние суставов и снижает воспаление. данный метод является перспективным направлением развития ортобиологии.

Необходимы дополнительные исследования для подтверждения долгосрочной безопасности и эффективности всех перечисленных выше методов лечения.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Jorgensen C, Djouad F, Bouffé C, Mrugala D, Noel D. Multipotentmesenchymal stromal cells in articular diseases. *Best Pract Res ClinRheumatol*. 2008;22(2):269–84.
- Jorgensen C, Noel D. Mesenchymal stem cells in osteoarticular diseases. *Regen Med*. 2011; 6(6 Suppl):44–51.
- Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharaibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthr Cartil*. 2013;21:175–85.
- Yelin E, Weinstein S, King T. The burden of musculoskeletal diseases in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; doi:10.1016/j.semarthrit.2016.07.013.
- Hootman JM, Helmick CG. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):226–9. doi:10.1002/art.21562.
- Castricini R, Longo UG, de Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, Maffulli N, Denaro V. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2011;39:258–65.
- Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17:602–8.
- Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharaibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthr Cartil*. 2013;21:175–85.
- Zhu Y, Yuan M, Meng HY, Wang AY, Guo QY, Wang Y, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthr Cartil*. 2013; 21(11): 1627–37.
- Ehrenfest D, et al. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte – and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnology* 2009; 27(3): 158–167.
- Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2016;44:792–800.
- Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowanec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, Arciero RA, Beitzel K. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94:308–16.
- LaPrade RF, Geeslin AG, Murray IR, Musahl V, Zlotnicki JP, Petrigliano F, et al. Biologic treatments for sports injuries II think tank-current concepts, future research, and barriers to advancement, part 1: biologics overview, ligament injury, tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2016
- Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res*. 2003;52(10):404e7.
- Marx R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(4): 489-496.
- Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med*. 2011;39:266–71.
- Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259–72.
- Angoorani H, Mazaherinezhad A, Marjomaki O, Younespour S. Treatment of knee osteoarthritis with platelet-rich plasma in comparison with transcutaneous electrical nerve stimulation plus exercise: a randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;29:223.
- Dhillon M, Patel S, Bali K. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19(5):863–4. author reply 5–6
- Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19(4):528–35.
- Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babaee M, et al. Knee osteoarthritis injection choices: platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (a one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2015;8:1–8.
- Rayegani SM, Raeissadat SA, Taheri MS, Babaee M, Bahrami MH, Eliaspour D, et al. Does intra articular platelet rich plasma injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee? A randomized clinical trial. *Orthop Rev (Pavia)*. 2014;6(3):5405.
- Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89(12):961–9.
- Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, Rossi G, Timoncini A, Buda R, et al. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. *Orthopedics*. 2013;36(12):e1501–8.
- Dallari D, Stagni C, Rani N, Sabbioni G, Pelotti P, Torricelli P, et al. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid, separately and in combination, for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Am J Sports Med*. 2016.
- Sanchez M, Guadilla J, Fiz N, Andia I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology(Oxford)*. 2012;51(1):144–50.
- Fleming BC, Proffen BL, Vavken P, Shalvoy MR, Machan JT, Murray MM. Increased platelet concentration does not improve functional graft healing in bio-enhanced ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(4):1161–70.
- Goodrich LR, McIlwraith CW. Small molecules alone or in combination to treat joint disease and progress toward gene therapy. *Oper Tech Orthop*. 2016;26:73–81.
- Dragoo JL, Braun HJ, Durham JL, Ridley BA, Odegaard JI, Luong R, et al. Comparison of the acute inflammatory response of two commercial platelet-rich plasma systems in healthy rabbit tendons. *Am J Sports Med*. 2012;40(6):1274–81.

30. Dhillon M, Patel S, Bali K. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 19(5):863–4. author reply 5–6.
31. Rai MF, Sandell LJ. Regeneration of articular cartilage in healer and non-healer mice. *Matrix Biol.* 2014;39:50–5. doi:10.1016/j.matbio.2014.08.011.
32. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med.* 2011;39:266–71.
33. Goodrich LR, McIlwraith CW. Small molecules alone or in combination to treat joint disease and progress toward gene therapy. *Oper Tech Orthop.* 2016;26:73–81.
34. Kruger JP, Hondke S, Endres M, Pruss A, Siclari A, Kaps C. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res.* 2012;30:845–52.
35. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowanec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, Arciero RA, Beitzel K. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:308–16.
36. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2016;44:792–800.
37. Anz AW, Hackel JG, Nilssen EC, Andrews JR. Application of biologicals in the treatment of the rotator cuff, meniscus, cartilage, and osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22:68–79.
38. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9:641–50.
39. Wang JH, Nirmala X. Application of tendon stem/progenitor cells and platelet-rich plasma to treat tendon injuries. *Oper Tech Orthop.* 2016;26:68–72.
40. Jorgensen C, Noel D. Mesenchymal stem cells in osteoarticular diseases. *Regen Med.* 2011; 6(6 Suppl):44–51.
41. Italiano Jr JE, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood.* 2008.
42. Seijas R, Rius M, Ares O, Garcia-Balletbo M, Serra I, Cugat R. Healing of donor site in bone-tendon-bone ACL reconstruction accelerated with plasmarich in growth factors: a randomized clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23:991–7.
43. Tate ML, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW. Cells in focus, the osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36:1–8.
44. Sackmann E. Biological membranes architecture and function. In: Lipowsky R, Sackmann E, editors. *Handbook of biological physics*, vol. 1. Amsterdam: Elsevier; 1995.
45. Cohen CB, Cohen PJ. International stem cell tourism and the need for effective regulation: part i: stem cell tourism in Russia and India: clinical research, innovative treatment, or unproven hype? *Kennedy Inst Ethics J.* 2010;20(1):27–49.
46. Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res.* 2003;52(10):404e7.
47. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharraibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;21:175–85.
48. Desando G, Bartolotti I, Cavallo C, Schiavinato A, Secchieri C, Kon E, Filardo G, Paro M, Grigolo B. Short-Term Homing of Hyaluronan-Primed Cells: Therapeutic Implications for Osteoarthritis Treatment. *Tissue Eng. Part C Methods* 2017, 24, 121–133.
49. Pak J, Lee J.H.; Park, K.S.; Jeong, B.C.; Lee, S.H. Regeneration of Cartilage in Human Knee Osteoarthritis with Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Autologous Extracellular Matrix. *BioResearch Open Access* 2016, 5, 192–200.
50. Pak, J.; Chang, J.-J.; Lee, J.H.; Lee, S.H. Safety Reporting on Implantation of Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells with Platelet-Rich Plasma into Human Articular Joints. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2013, 14, 337.
51. Pak, J. Regeneration of Human Bones in Hip Osteonecrosis and Human Cartilage in Knee Osteoarthritis with Autologous Adipose-Tissue-Derived Stem Cells: A Case Series. *J. Med. Case Rep.* 2011, 5, 296
52. Baltzer AWA, et al. Autologous conditioned serum (Orthokine®) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil.* 2009;17(2):152–60.
53. Auw Yang KG, et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartil.* 2008;16(4):498–505.
54. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharraibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;21:175–85.
55. Astolfi M, et al. The effectiveness of autologous conditioned serum in the treatment of knee osteoarthritis. *J Sport Rehabil.* 2014;23:365–9.
56. Evans CH, et al. Autologous conditioned serum. *Phys Med Rehabil-Clin N Am.* 2016;27:893–908.
57. Frizziero A, et al. Autologous conditioned serum for the treatment of osteoarthritis and other possible applications in musculoskeletal disorders. *Br Med Bull.* 2013;105:169–84.
58. Wehling P, et al. How does surgery compare with advanced intra-articular therapies in knee osteoarthritis: current thoughts. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(3):72–85.
59. Wilmer L Sibbitt Jr, Andres Peisajovich, Adrian A Michael, Kye S Park, Randy R Sibbitt, Philip A Band, Arthur D Bankhurst. Does sonographic needle guidance affect the clinical outcome of intra-articular injections? *J Rheumatol* 2009 Sep;36(9):1892-902.
60. Griffin JW, Hadeed MM, Werner BC, Diduch DR, Carson EW, Miller MD. Platelet-rich plasma in meniscal repair: does augmentation improve surgical outcomes? *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(5):1665–72.
61. Gaumet M, Badoud I, Ammann P. Long-term beneficial effect of hyaluronic acid viscosupplements on cartilage quality, P689, WCO-IOF-ESCEO, Krakow, Poland, 19–22 April 2018, P 256, OARSI, Liverpool, UK, 26–29 April 2018.

## REFERENCES

1. Jorgensen C, Djouad F, Bouffi C, Mrugala D, Noel D. Multipotent mesenchymal stromal cells in articular diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(2):269–84.
2. Jorgensen C, Noel D. Mesenchymal stem cells in osteoarticular diseases. *Regen Med.* 2011; 6(6 Suppl):44–51.
3. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharraibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;21:175–85.
4. Yelin E, Weinstein S, King T. The burden of musculoskeletal diseases in the United States. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; doi:10.1016/j.semarthri.2016.07.013.
5. Hootman JM, Helmick CG. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):226–9. doi:10.1002/art.21562.
6. Castricini R, Longo UG, de Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, Maffulli N, Denaro V. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2011;39:258–65.
7. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009;17:602–8.
8. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharraibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;21:175–85.
9. Zhu Y, Yuan M, Meng HY, Wang AY, Guo QY, Wang Y, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartil.* 2013; 21(1): 1627–37.
10. Ehrenfest D, et al. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte – and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnology* 2009; 27(3): 158-167.
11. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2016;44:792–800.
12. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowanec DM, Cote MP, Romeo

- AA, Bradley JP, Arciero RA, Beitzel K. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:308–16.
13. LaPrade RF, Geeslin AG, Murray IR, Musahl V, Zlotnicki JP, Petrigliano F, et al. Biologic treatments for sports injuries II think tank-current concepts, future research, and barriers to advancement, part 1: biologics overview, ligament injury, tendinopathy. *Am J Sports Med.* 2016
  14. Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res.* 2003;52(10):404e7.
  15. Marx R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(4): 489-496.
  16. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med.* 2011;39:266–71.
  17. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med.* 2009;37(11):2259–72.
  18. Angoorani H, Mazaherinezhad A, Marjomaki O, Younespour S. Treatment of knee osteoarthritis with platelet-rich plasma in comparison with transcutaneous electrical nerve stimulation plus exercise: a randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran.* 2015;29:223.
  19. Dhillon M, Patel S, Bali K. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports TraumatolArthrosc.* 2011; 19(5):863–4. author reply 5–6
  20. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19(4):528–35.
  21. Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babaee M, et al. Knee osteoarthritis injection choices: platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (a one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2015;8:1–8.
  22. Rayegani SM, Raeissadat SA, Taheri MS, Babaee M, Bahrami MH, Eliaspour D, et al. Does intra articular platelet rich plasma injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee? A randomized clinical trial. *Orthop Rev (Pavia).* 2014;6(3):5405.
  23. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89(12):961–9.
  24. Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, Rossi G, Timoncini A, Buda R, et al. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. *Orthopedics.* 2013;36(12):e1501–8.
  25. Dallari D, Stagni C, Rani N, Sabbioni G, Pelotti P, Torricelli P, et al. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid, separately and in combination, for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Am J SportsMed.* 2016.
  26. Sanchez M, Guadilla J, Fiz N, Andia I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology(Oxford).* 2012;51(1):144–50.
  27. Fleming BC, Proffen BL, Vavken P, Shalvoy MR, Machan JT, Murray MM. Increased platelet concentration does not improve functional graft healing in bio-enhanced ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(4):1161–70.
  28. Goodrich LR, McIlwraith CW. Small molecules alone or in combination to treat joint disease and progress toward gene therapy. *Oper Tech Orthop.* 2016;26:73–81.
  29. Dragoo JL, Braun HJ, Durham JL, Ridley BA, Odegaard JJ, Luong R, et al. Comparison of the acute inflammatory response of two commercial platelet-rich plasma systems in healthy rabbit tendons. *Am J Sports Med.* 2012;40(6):1274–81.
  30. Dhillon M, Patel S, Bali K. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports TraumatolArthrosc.* 2011; 19(5):863–4. author reply 5–6.
  31. Rai MF, Sandell LJ. Regeneration of articular cartilage in healer and non-healer mice. *Matrix Biol.* 2014;39:50–5. doi:10.1016/j.matbio201408011.
  32. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med.* 2011;39:266–71.
  33. Goodrich LR, McIlwraith CW. Small molecules alone or in combination to treat joint disease and progress toward gene therapy. *Oper Tech Orthop.* 2016;26:73–81.
  34. Kruger JP, Hondke S, Endres M, Pruss A, Siclari A, Kaps C. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res.* 2012;30:845–52.
  35. Mazzocca AD, Mccarthy MB, Chowanec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, Arciero RA, Beitzel K. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:308–16.
  36. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2016;44:792–800.
  37. Anz AW, Hackel JG, Nilssen EC, Andrews JR. Application of biologics in the treatment of the rotator cuff, meniscus, cartilage, and osteoarthritis. *J Am Acad OrthopSurg.* 2014;22:68–79.
  38. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9:641–50.
  39. Wang JH, Nirmala X. Application of tendon stem/progenitor cells and platelet-rich plasma to treat tendoninjuries. *Oper Tech Orthop.* 2016;26:68–72.
  40. Jorgensen C, Noel D. Mesenchymal stem cells in osteoarticular diseases. *Regen Med.* 2011; 6(6 Suppl):44–51.
  41. Italiano Jr JE, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood.* 2008.
  42. Seijas R, Rius M, Ares O, Garcia-Ballebo M, Serral, Cugat R. Healing of donor site in bone-tendon-bone ACL reconstruction accelerated with plasmarich in growth factors: a randomized clinical trial. *Knee Surg Sports TraumatolArthrosc.* 2015;23:991–7.
  43. Tate ML, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW. Cells in focus, the osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36:1–8.
  44. Sackmann E. Biological membranes architecture and function. In: Lipowsky R, Sackmann E, editors. *Handbook of biological physics*, vol. 1. Amsterdam: Elsevier; 1995.
  45. Cohen CB, Cohen PJ. International stem cell tourism and the need for effective regulation: part i: stem cell tourism in Russia and India: clinical research, innovative treatment, or unproven hype? *Kennedy Inst Ethics J.* 2010;20(1):27–49.
  46. Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res.* 2003;52(10):404e7.
  47. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharaibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthr Cartil.* 2013;21:175–85.
  48. Desando, G.; Bartolotti, I.; Cavallo, C.; Schiavinato, A.; Secchieri, C.; Kon, E.; Filardo, G.; Paro, M.; Grigolo, B. Short-Term Homing of Hyaluronan-Primed Cells: Therapeutic Implications for Osteoarthritis Treatment. *Tissue Eng. Part C Methods* 2017, 24, 121–133.
  49. Pak, J.; Lee, J.H.; Park, K.S.; Jeong, B.C.; Lee, S.H. Regeneration of Cartilage in Human Knee Osteoarthritis with Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Autologous Extracellular Matrix. *BioResearch Open Access* 2016, 5, 192–200.
  50. Pak, J.; Chang, J.-J.; Lee, J.H.; Lee, S.H. Safety Reporting on Implantation of Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells with Platelet-Rich Plasma into Human Articular Joints. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2013, 14, 337.
  51. Pak, J. Regeneration of Human Bones in Hip Osteonecrosis and Human Cartilage in Knee Osteoarthritis with Autologous Adipose-Tissue-Derived Stem Cells: A Case Series. *J. Med. Case Rep.* 2011, 5, 296
  52. Baltzer AWA, et al. Autologous conditioned serum (Orthokine®) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *OsteoarthrCartil.* 2009;17(2):152–60.
  53. Auw Yang KG, et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *OsteoarthrCartil.* 2008;16(4):498–505.
  54. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharaibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthr Cartil.* 2013;21:175–85.
  55. Astolfi M, et al. The effectiveness of autologous conditioned serum in the treatment of knee osteoarthritis. *J Sport Rehabil.* 2014;23:365–9.

56. Evans CH, et al. Autologous conditioned serum. *Phys Med Rehabil-Clin N Am.* 2016;27:893–908.
57. Frizziero A, et al. Autologous conditioned serum for the treatment of osteoarthritis and other possible applications in musculoskeletal disorders. *Br Med Bull.* 2013;105:169–84.
58. Wehling P, et al. How does surgery compare with advanced intra-articular therapies in knee osteoarthritis: current thoughts. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(3):72–85.
59. Wilmer L Sibbitt Jr, Andres Peisajovich, Adrian A Michael, Kye S Park, Randy R Sibbitt, Philip A Band, Arthur D Bankhurst. Does sonographic needle guidance affect the clinical outcome of intra-articular injections? *J Rheumatol* 2009 Sep;36(9):1892-902.
60. Griffin JW, Hadeed MM, Werner BC, Diduch DR, Carson EW, Miller MD. Platelet-rich plasma in meniscal repair: does augmentation improve surgical outcomes? *ClinOrthopRelat Res.* 2015;473(5):1665–72.
61. Gaumet M, Badoud I, Ammann P, Long-term beneficial effect of hyaluronic acid viscosupplements on cartilage quality, P689, WCO-IOF-ESCEO, Krakow, Poland, 19–22 April 2018, P 256, OARSI, Liverpool, UK, 26–29 April 2018.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 17.01.2024. Принята к публикации: 16.02.2024.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 17.01.2024. Accepted for publication: 16.02.2024

Ю.С. Русаякина, А.А. Завьялов, А.И. Тырышкин, С.Е. Варламова  
**УЧЕТ ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО  
ВОЗРАСТА С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

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

Контактное лицо: Русаякина Юлия Сергеевна: rysoul@mail.ru

### Резюме

Проблема лечения пациентов пожилого старческого возраста является одной из актуальнейших в современной клинической медицине.

Колоректальный рак является одной из основных причин смертности от злокачественных новообразований в России и других развитых странах. При этом заболеваемость опухолями толстой и прямой кишки неуклонно увеличивается с возрастом. До начала лечения пациентов пожилого старческого возраста необходимо особенно тщательно взвешивать потенциальные риски и возможность достижения положительных результатов противоопухолевой терапии.

Цель: Обобщение данных литературы об использовании комплексной гериатрической оценки, включая оценку токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) для прогнозирования рисков развития нежелательных явлений при проведении лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов старческого возраста с диагнозом-колоректальный рак.

Материалы и методы: Поиск научных источников осуществлялся в PubMed / Medline / UpToDate по следующим ключевым словам: «malignant tumors», «metastatic colorectal cancer», «senile age», «antitumor drug therapy». Временной горизонт охватывал 2016–2023 гг. С помощью временного фильтра были отобраны наиболее актуальные и инновационные исследовательские работы, посвященные вопросам химиотерапевтического лечения пациентов пожилого и старческого возраста.

Результаты: Большинство современных данных демонстрируют важность проведения комплексной гериатрической оценки (CGA), оценки токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) для пациентов пожилого и старческого возраста. Информация, полученная в результате гериатрической оценки, должна быть использована для прогнозирования токсичности от проводимого лечения и управления ею. А также для оценки и прогнозирования общей выживаемости.

Мероприятия, основанные на CGA, позволяют снизить токсичность химиотерапии, улучшить качество жизни пациентов, увеличить показатели выполнения врачебных рекомендаций. Несомненно, комплексная гериатрическая оценка (CGA) может помочь достичь необходимого баланса между потенциальной эффективностью и нежелательными явлениями от проведения химиотерапии.

Выбор тактики лечения онкологического пациента пожилого и старческого возраста должен основываться на функциональном статусе пациента (PS), общем соматическом статусе по шкале ECOG, риске токсичности по шкале CARG. При наличии колоректального рака у пациентов с хорошим функциональным статусом, которым необходимо противоопухолевое системное воздействие, может быть назначена полихимиотерапия дуплетами FOLFOX, XELOX, FOLFIRI с добавлением таргетных препаратов: бевацизумаб или цетуксимаб (в зависимости от результатов генного профилирования опухоли).

Больным, которые не являются кандидатами на проведение полихимиотерапии в стандартных дозах, имеющие общий соматический статус по шкале ECOG 1-2 и средний риск развития токсичности 3 степени по шкале CARG, возможно проведение ПХТ дуплетами FOLFOX, XELOX, FOLFIRI с редукцией стартовой дозы на 20%, либо монохимиотерапии антимиетаболитами: капецитабин, 5-фторурацил; ингибитором топоизомеразы I- иринотекан.

Пациенты с плохим функциональным статусом, общим соматическим статусом по шкале ECOG 3-4, высоким риском развития токсичности по шкале CARG, не являются кандидатами для системной комбинированной химиотерапии. Особое внимание в данной подгруппе пациентов следует уделить поддерживающей терапии. Однако, если снижение уровня PS непосредственно связано со злокачественным новообразованием и  $PS \geq 2$ , может быть оценена возможность проведения монохимиотерапии путем инфузионного введения комбинации 5-фторурацила и лейковорина FU/LV.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, метастатический колоректальный рак, противоопухолевая лекарственная терапия, старческий возраст

**Для цитирования:** Русаякина Ю.С., Завьялов А.А., Тырышкин А.И., Варламова С.Е. Учет индекса коморбидности при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком (обзор литературы) // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №4. С. 52–60. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-52-60

Yu.S. Rusayaykina, A.A. Zavialov, A.I. Tyryshkin, S.E. Varlamova

### **Taking into Account the Comorbidity Index when Performing Anti-Tumor Drug Therapy in Elderly and Senile Patients with Colorectal Cancer (Literature Review)**

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center  
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Rusayaykina Yulia Sergeevna: rysoul@mail.ru

### Abstract

The problem of treating elderly patients is one of the most pressing in modern clinical medicine. Colorectal cancer is one of the main causes of mortality from malignant neoplasms in Russia and other developed coun-

tries. At the same time, the incidence of tumors of the colon and rectum steadily increases with age. Before starting treatment for elderly patients, it is necessary to carefully weigh the potential risks and the possibility of achieving positive results of antitumor therapy.

**Objective:** To summarize the literature on the use of a comprehensive geriatric assessment, including the Cancer and Aging Research Group (CARG) toxicity assessment, to predict the risk of adverse events during anticancer drug treatment in elderly patients diagnosed with colorectal cancer.

**Materials and methods:** The search for scientific sources was carried out in PubMed / Medline / UpToDate using the following keywords: “malignant tumors”, “metastatic colorectal cancer”, “senile age”, “antitumor drug therapy”. The time horizon covered 2016–2023. Using a time filter, the most relevant and innovative research papers on the issues of chemotherapy treatment of elderly and senile patients were selected.

**Results:** Most current evidence demonstrates the importance of performing a comprehensive geriatric assessment (CGA), Cancer and Aging Research Group (CARG) toxicity assessment in elderly and geriatric patients. Information obtained from geriatric assessment should be used to predict and manage treatment toxicity. And also for assessing and predicting overall survival.

Activities based on CGA can reduce the toxicity of chemotherapy, improve the quality of life of patients, and increase compliance with medical recommendations. Undoubtedly, a comprehensive geriatric assessment (CGA) can help achieve the necessary balance between the potential effectiveness and adverse events of chemotherapy.

The choice of treatment tactics for an elderly and senile cancer patient should be based on the patient’s functional status (PS), general somatic status according to the ECOG scale, and the risk of toxicity according to the CARG scale.

In the presence of colorectal cancer, patients with good functional status who need antitumor systemic effects can be prescribed polychemotherapy with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI doublets with the addition of targeted drugs: bevacizumab or cetuximab (depending on the results of gene profiling of the tumor).

Patients who are not candidates for polychemotherapy in standard doses, who have a general somatic status on the ECOG scale of 1-2 and an average risk of developing toxicity of grade 3 on the CARG scale, can undergo PCT with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI doublets with a reduction in the starting dose by 20%, or monochemotherapy with antimetabolites: capecitabine, 5-fluorouracil; topoisomerase I inhibitor irinotecan.

Patients with poor functional status, general somatic status on the ECOG scale 3-4, and a high risk of developing toxicity on the CARG scale are not candidates for systemic combination chemotherapy. Particular attention should be paid to maintenance therapy in this subgroup of patients. However, if the decrease in PS level is directly related to malignancy and  $PS \geq 2$ , the possibility of monochemotherapy by infusion of a combination of 5-fluorouracil and leucovorin FU/LV can be evaluated.

**Keywords:** *malignant tumors, metastatic colorectal cancer, senile age, antitumor drug therapy*

**For citation:** Rusyaykina YuS, Zavialov AA, Tyryshkin AI, Varlamova SE. Taking into Account the Comorbidity Index when Performing Anti-Tumor Drug Therapy in Elderly and Senile Patients with Colorectal Cancer (Literature Review). A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.4:52-60. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-52-60

## Введение

Проблема лечения пациентов старческого возраста является одной из актуальнейших в современной клинической медицине. Показатель распространенности злокачественных новообразований (ЗНО) в России в 2022 г. составил 2 758,3 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2012 г. (2 091,9) на 31,9%. Рост данного показателя обусловлен, как ростом заболеваемости и выявляемости ЗНО, так и увеличением выживаемости и продолжительности жизни пациентов с различными онкологическими заболеваниями.

Колоректальный рак (КРР) является одной из основных причин смертности от злокачественных новообразований в России и других развитых странах. Заболеваемость КРР неуклонно увеличивается с возрастом. Почти 60 % случаев развиваются в возрасте старше 65 лет; 30% пациентов — люди в возрасте 75 лет и старше [1].

Несмотря на то, что значительную часть больных с онкологическими заболеваниями, составляют пациенты пожилого и старческого возраста, это группа пациентов недостаточно представлена в клинических рекомендациях [2,3]. При этом, пациенты пожилого возраста, участвующие в клинических исследованиях, представляют собой тщательно отобранную, относительно небольшую, подгруппу.

Систематический обзор 345 совместных групповых исследований не выявил доказательств ухудшения выживаемости или увеличения смертности, связанной с химиотерапевтическим лечением, пациентов старческого возраста по сравнению с молодыми пациентами, несмотря на опасения по поводу повышенного риска токсичности [3]. Однако, даже при включении более значительного числа пожилых пациентов в проводимые исследования, полученные результаты не могут быть экстраполированы на все пожилое население. Это особенно верно для пациентов старше 80 лет.

В этом тематическом системном обзоре рассмотрены вопросы, связанные с выбором противоопухолевой лекарственной терапии неоперабельного метастатического колоректального рака у пациентов пожилого и старческого возраста.

Старение — это прогрессивное полиорганное снижение функциональных резервов организма с соответствующим снижением толерантности к стрессам, в том числе и к химиотерапии.

Хронологический возраст не является показателем для изменения плана терапии или дозирования препарата у пожилых людей. Если функция почек нормальная и нет признаков декомпенсации сопутствующих заболеваний, большинство химио-

терапевтических препаратов можно назначать в полных дозах. Однако зачастую требуется модификация дозы или изменение схемы лечения, когда токсичность препарата накладывается на сопутствующие заболевания и имеется повышенный риск осложнений.

Сопутствующие состояния, которые могут повлиять на лечение химиотерапевтическими препаратами:

1. *Нарушение функции почек.* Химиотерапевтические препараты, которые в основном выводятся почками, должны применяться с особой осторожностью у пожилых пациентов из-за высокой частоты скрытой почечной недостаточности. Однако, пациентам с почечной недостаточностью, но хорошими показателями эффективности лечения, химиотерапию можно назначать с корректировкой дозы, без ухудшения исходов заболевания или чрезмерной токсичности [4,5].

2. *Нарушение функции печени.* Пациенты с умеренной или тяжелой печеночной дисфункцией, вследствие сопутствующей патологии или опухолевого поражения, могут быть неспособны метаболизировать и выводить из организма определенные препараты, тем самым увеличивая риск системной токсичности. Кроме того, пациенты с уже существующими заболеваниями печени могут быть более предрасположены к гепатотоксичности, вызванной химиотерапией.

3. *Асцит и плевральный выпот.* Необходима крайняя осторожность при применении метотрексата пациентам с асцитом или плевральным выпотом, как у пожилых, так и у молодых пациентов. Метотрексат накапливается в скоплениях жидкости, которые затем действуют как резервуар для медленного распределения препарата в плазме, тем самым увеличивая системное воздействие и риск токсичности.

4. *Снижение функционального резерва системы кроветворения.* Снижение функционального резерва может увеличить риск развития осложнений, связанных с химиотерапией. С возрастом может уменьшаться количество костномозговых стволовых клеток, это способствует усилению гематологической токсичности миелосупрессивных средств, приводя к нейтропении и /или анемии [6].

Частота тяжелой нейтропении повышена у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с пациентами молодого возраста, получающими схожие режимы химиотерапии [7,8]. В свою очередь, тяжелая нейтропения может привести к инфекционным осложнениям и более высокой смертности.

В большинстве случаев для предотвращения тяжелой нейтропении используется редукция дозы, а не факторы роста лейкоцитов. Рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO) поддерживают использование гемопоэтических факторов роста, когда риск фебрильной нейтропении составляет примерно 20% или выше [9]. Руководящие принципы Национальной комплексной сети по борьбе с раком (NCCN) рекомендуют использовать факторы роста для всех пожилых пациентов, которые проходят химиотерапевтическое лечение, препаратами: циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон (CHOP) [10].

5. *Сердечно-сосудистые заболевания.* Существующие скрытые заболевания сердца чаще встречаются у пожилых пациентов, в отличие от молодых. Наличие такого заболевания сердца может увеличить риск сердечной недостаточности, связанной с приемом антрациклиноподобных препаратов и трастузумаба, или спазма коронарных артерий из-за приема фторпиримидинов. Риски развития кардиотоксичности у пожилых пациентов, необходимо соотносить с преимуществами химиотерапии, и использовать новые методы профилактики и лечения такой токсичности [11].

6. *Полиппрагмазия.* Пожилые пациенты используют примерно в три раза больше лекарств, чем молодые пациенты [12]. Применение большого количества лекарств пациентами старческого возраста, увеличивает вероятность вредных лекарственных взаимодействий, особенно для препаратов, которые метаболизируются через систему цитохрома P450 [13]. Препараты, которые ингибируют ферменты цитохрома P450 (особенно CYP3A4), потенциально могут повышать токсичность химиотерапевтических препаратов либо за счет снижения их превращения в нетоксичные метаболиты, либо за счет увеличения их превращения в токсичные метаболиты. С другой стороны, средства, индуцирующие ферменты в пути P450 (например, дексаметазон, противосудорожные препараты, алкоголь), могут снижать терапевтическую эффективность химиотерапевтического средства за счет усиления метаболизма активного лекарственного средства.

Кроме того, из-за большого количества лекарств, используемых пожилыми людьми, соблюдение режима терапии является важным вопросом [14].

### **Комплексная гериатрическая оценка.**

Хронологический возраст является предвестником «плохих» показателей функционального состояния пациента. До начала лечения требуется тщательная оценка общесоматического статуса [15].

Доступно несколько методов оценки функционального состояния организма. Наиболее распространенным методом измерения физиологического резерва и функционального статуса у онкологических больных является состояние работоспособности, оцениваемое врачом (PS).

Существуют две широко используемые шкалы: оценка статуса Карновского (KPS) и шкала Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG).

Единогласного инструмента измерения комплексной гериатрической оценки CGA не существует, но все они включают некоторую междисциплинарную оценку следующих областей: физическая функция, сопутствующие заболевания, психологическое состояние, социальная поддержка, когнитивные функции, питание и полипрагмазия [16].

Для прогнозирования токсичности химиотерапии были разработаны модели, основанные на гериатрической оценке [17].

Инструмент токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) может быть полезен для прогнозирования того, какие пациенты подвергнутся по-



вышенному риску развития тяжелой или смертельной токсичности от химиотерапии [18]. Параметры, включенные в эту модель: возраст, тип злокачественного новообразования, предполагаемый режим химиотерапии, почечную и гематологическую функцию, слух и уровни активности CGA (способность принимать лекарства, физическая активность, социальная активность). Этот подход оказался значительно лучше, чем оценка KPS клиницистом для прогнозирования токсичности химиотерапии.

Другим важным инструментом, который используется для оценки гериатрических пациентов при подготовке к противоопухолевому лечению, является шкала G8. Инструмент скрининга G-8 был разработан для выявления пожилых онкологических пациентов, которым будет полезна комплексная гериатрическая оценка (CGA). В ряде случаев данная шкала позволяет и вовсе исключить проведение комплексной гериатрической оценки, значительно упрощая взаимодействие врача и гериатрического пациента. Так, исследователи отмечают самостоятельную ценность данной шкалы в оценке таких важных показателей, как, к примеру, общая выживаемость.

Однако существуют работы, демонстрирующие значимые отличия эффективности применения данной шкалы с учётом локализации и распространённости опухолевого процесса. Так, по данным Evelyn Liuetal., чувствительность шкалы варьировалась от 65,2% при раке простаты до 95,1% при раке верхних отделов желудочно-кишечного тракта/печени; а специфичность от 23,1% при колоректальном раке до 95,7% при раке простаты. Метастатический статус также оказал значительное влияние на эффективность применения шкалы: чувствительность и специфичность 93,8% и 53,3% у пациентов с метастазами против 79,5% и 63,3% у пациентов без метастазов соответственно [19].

В целом, можно утверждать, что на данный момент существует большое количество шкал и методик, которые позволяют своевременно оценить гериатрические синдромы пациентов пожилого и старческого возраста.

Стандартизация подходов позволяет с большей точностью прогнозировать исходы лечения и возможные неблагоприятные реакции. Однако стоит отметить, что в ряде случаев такая стандартизация невозможна и принятие решения о возможности противоопухолевого лечения у конкретного пациента остаётся сложным вопросом для любого практикующего онколога.

### **Пациенты пожилого и старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 0-1, риск токсичности по шкале CARG -низкий**

Выбор тактики химиотерапевтического лечения у пациентов старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 0-1 такой же, как и у более молодых пациентов. Полихимиотерапия (ПХТ) дуплетом FOLFOX аналогично эффективна как у пациентов старшего возраста, участвующих в клинических исследованиях, так и у пациентов мо-

лодого и среднего возраста [20]. Однако, частота нежелательных явлений может быть немного выше у пожилых пациентов [21]. При анализе побочных эффектов после проведения химиотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком (КРР), показано, что у больных в возрасте 70 лет и старше увеличивается частота нежелательных явлений, таких как: тошнота, нейтропения, нейропатия при проведении химиотерапии по схеме, включающей алкилирующий агент оксалиплатин [22].

Доказана эффективность проведения полихимиотерапии дуплетом FOLFIRI у пациентов старческого возраста при колоректальном раке.

В объединенном анализе 1259 пациентов, получавших ПХТ по схеме FOLFIRI по поводу метастатического колоректального рака (мКРР), получено отсутствие различий в частоте объективного ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (17 и 18 месяцев для пациентов старческого и молодого возраста соответственно). Убедительных данных за увеличение частоты нежелательных явлений таких, как нейтропения, анемия, диарея, полинейропатия у пациентов пожилого и старческого возраста, по сравнению с более молодым возрастом получено не было [23].

ПХТ по схеме XELOX является разумной заменой схемы FOLFOX у пациентов пожилого и старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 0-1. Однако, ПХТ дуплетом XELOX не является менее токсичной и более удобной при проведении по сравнению с химиотерапией дуплетом FOLFOX по следующим причинам:

Соответствующая доза капецитабина четко не определена.

Центральный венозный доступ часто необходим по причинам, не связанным с инфузионным введением фторурацила у пациентов с мКРР, поскольку значительное количество пациентов сообщают о местной боли при введении оксалиплатина через периферическую вену.

Эффективность лечения и частота нежелательных явлений при проведении ПХТ по схеме XELOX у пациентов старческого возраста рассматривалась в небольшом числе научных работ.

В испанском исследовании при проведении химиотерапии по схеме: оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в первый день + капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь в два приема 1-14 дни, курс каждые 3 недели в качестве первой линии лечения метастатического колоректального рака у 50 пациентов в возрасте 70 лет и старше частота объективного ответа составила 36%, медиана выживаемости без прогрессирования и медиана общей выживаемости составили 6 и 13 месяцев соответственно. Нежелательные явления 3 или 4 степени включали диарею (22%), астению (16%), тошноту и рвоту (14%), нейтропению или тромбоцитопению (6%) и ладонно-подошвенный синдром (4%) [24]. Сопоставимые результаты были получены в итальянском исследовании аналогичного режима у 76 пациентов в возрасте  $\geq 70$  лет. Частота объективного ответа составила 41%, медиана выживаемости без прогрессирования и медиана общей

выживаемости составили 9 и 14 месяцев соответственно. Частота нежелательных явлений 3 или 4 степени: гематологическая токсичность - 5 % пациентов, нейропатия - 8 % пациентов, ладонно-подошвенный синдром - 13 % пациентов [25].

### Таргетная терапия.

Учитывая генное профилирование опухоли, к химиотерапевтическому лечению добавляется таргетный препарат (бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб). Несмотря на то, что пациенты пожилого и старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 0-1 могут получить те же преимущества, что и пациенты молодого возраста, у них потенциально возрастает риск серьезных осложнений, непосредственно связанных с лечением.

Бевацизумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, нацеленное на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Добавление бевацизумаба к схемам, содержащим фторпиримидины, иринотекан или оксалиплатин, улучшает показатели частоты ответа, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Однако, за эти достижения приходится платить побочными эффектами, связанными с лечением, включая кровотечения, гипертонию, протеинурию, перфорацию кишечника, артериальные тромбоэмболические явления (АТЭ) и осложнения заживления ран.

Эффективность лечения при добавлении бевацизумаба к МХТ капецитабином была рассмотрена в исследовании AVEX, где 280 пациентов в возрасте 70 лет и старше с ранее не леченным мКРР были рандомизированы на две подгруппы. Первая подгруппа принимала МХТ капецитабином 2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь в два приема с 1-14 дни, каждые 21 день. Вторая подгруппа получала ПХТ по схеме: капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь в два приема с 1-14 дни, каждые 21 день + бевацизумаб 7,5 мг/кг в 1 день, каждые 21 день [26]. В подгруппе пациентов, которым проводилась комбинированная химиотерапия, было отмечено статистически значимое увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (9,1 месяцев против 5,1 месяцев) и медианы общей выживаемости (21 месяц против 17 месяцев). Тем не менее, во второй подгруппе пациентов было значительно больше событий, приводящих к прекращению лечения (25% против 15%), а также более высокая частота кровотечений (25 % против 7%), гипертоний (19% против 5%) и венозных тромбоэмболических событий (19% против 5%).

Химиотаргетное лечение по схеме капецитабин и бевацизумаб является хорошим вариантом для пациентов пожилого и старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 0-1. Однако, требуется осторожность при проведении лечения у пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе. Следует отметить, что риск серьезных осложнений и летального исхода у пациентов с ОНМК или инфарктом миокарда в анамнезе в течение предшествующих

6-12 месяцев перевешивает пользу от проведения химиотаргетного лечения.

В крупном исследовании Pilar García-Alfonso et al. использованы объединенные данные пяти исследований, проведенных Испанской кооперативной группой по лечению опухолей пищеварительной системы. Все исследования проводились у взрослых с неоперабельным КРР, которые получали химиотерапию первой линии в сочетании с бевацизумабом, цетуксимабом или панитумумабом, стратифицированных по возрасту ( $\geq 65$  против  $<65$  лет). Конечные точки включали выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ), частоту объективных ответов (ЧОО) и безопасность. Всего в анализ было включено 999 пациентов: 480 (48%) были в возрасте  $\geq 65$  лет и 519 (52%) были в возрасте  $<65$  лет. Медиана ВБП существенно не отличалась между пациентами в возрасте  $\geq 65$  и  $<65$  лет (9,9 против 9,4 месяцев; отношение рисков [ОР] 1,01; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,88–1,17). Медиана ОВ была значительно короче у пожилых пациентов, чем у молодых (21,3 против 25,0 месяцев; ОР 1,21; 95% ДИ 1,04–1,41). Не было значительной разницы между пожилыми и молодыми пациентами в ЧОО (59 против 62%). Однако исследователи отмечают, что у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет наблюдалось значительно больше связанных с лечением нежелательных явлений 3-й степени и выше (61,67%), чем у пациентов в возрасте  $<65$  лет (45,86%).

Несмотря на это авторы утверждают, что возраст сам по себе не должен рассматриваться как препятствие для использования таргетных препаратов, а токсичность в целом можно контролировать [27].

В отношении такого препарата как панитумумаб был проведен целый ряд масштабных исследований, в том числе включающих в себя оценку эффективности и безопасности в когорте гериатрических пациентов. Так, в исследовании Metges JP et al. наблюдение включало в себя 342 пациента с мКРР. Пациенты были в возрасте 18 лет и старше, с мКРР, носителями KRAS Wt, а также уже получавшими ранее химиотерапию на основе фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана. Экспрессия гена EGFR не была критерием включения. Пациентам была предложена монотерапия панитумумабом. Результаты исследования наглядно демонстрируют, что никаких статистических различий в ответе на лечение, выживаемости и токсичности не было обнаружено для гериатрической популяции ( $> 75$  лет) по сравнению с лицами моложе 75 лет [28].

Другим исследованием, демонстрирующим схожие результаты, можно считать работу A. Raimondi et al., в которой помимо возраста изучалось влияние пола на исходы лечения и развитие возможных осложнений. Интересно отметить, что, согласно полученным данным, влияние пола было более значимым, нежели влияние возраста. Так, во время лечения, в заранее определенные сроки 8, 16, 24, 32 и 40 недель, а также при прогрессировании заболевания, между двумя возрастными группами (более и менее 70 лет) не было обнару-

жено существенных различий с точки зрения средних изменений по сравнению с исходным уровнем общего качества жизни. Стоит отметить, что нейтропения, чаще встречалась в когорте пациентов моложе 70 лет [29].

Другие, менее масштабные исследования, также подтверждают идею о том, что возраст не является значимым фактором при оценке исходов лечения или возникновения неблагоприятных реакций при применении панитумумаба. Например, в исследовании J Sastre et al., включавшем в себя 33 пациента со средним возрастом 81 год, панитумумаб использовался в монорежиме по причине того, что пациенты имели значимые противопоказания для проведения стандартной химиотерапии. Частота объективных ответов составила 9,1% (95% ДИ: 0–18,9), стабилизация заболевания зарегистрирована у 18 пациентов (54,5% от общего числа). Медиана ВБП составила 4,3 месяца (95% ДИ: 2,8–6,4), а медиана общей выживаемости (ОВ) составила 7,1 месяца (95% ДИ: 5,0–12,3). Смертельных случаев или нежелательных явлений (НЯ) 4–5 степени, связанных с панитумумабом, не было, а наиболее частым НЯ 3 степени тяжести была угревая сыпь (15,2%). Результаты, касающиеся исходов лечения, нельзя назвать впечатляющими, однако, с точки зрения оценки нежелательных явлений, они демонстрируют относительную безопасность применения панитумумаба у гериатрических пациентов [30].

#### **Пациенты пожилого и старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 1-2, риск токсичности по шкале CARG- средний**

Пациенты пожилого и старческого с общими соматическим статусом по шкале ECOG 1-2 балла представляют собой самую сложную подгруппу пациентов.

Основной вопрос, который встает перед лечащим врачом: сокращает ли злокачественная опухоль продолжительность жизни больного? Если нет, то назначается оптимальная симптоматическая терапия, поскольку большую угрозу для жизни представляют прогрессирующие сопутствующие заболевания.

Если ведущим заболеванием, определяющим продолжительность жизни и качество жизни пациента, является злокачественная опухоль, то необходимо, с учетом состояния конкретного больного, подобрать оптимальную схему лечения: комбинированная химиотерапия (ПХТ) или последовательная монокимиотерапия (МХТ).

ПХТ в данной подгруппе пациентов проводят в режимах: модифицированный mFOLFOX6, XELOX. В качестве монокимиотерапии используются фторпиримидины, иринотекан.

В исследовании MRC FOCUS2 было рассмотрено преимущество схемы лечения с редукцией дозы оксалиплатина на 20%, по сравнению со схемой, не содержащей оксалиплатин. Дизайн исследования: 459 пациентов, которые были признаны непригодными для проведения ПХТ в стандартных режимах, были рандомизированы с использованием фактор-

ного плана 2x2 для проведения химиотерапевтического лечения в режимах: краткосрочная инфузия фторурацил+лейковорин (режим де Грамона); модифицированный mFOLFOX6; XELOX; капецитабин. Начальные дозы были снижены на 20% во всех группах, при этом повышение дозы до 100 % от стандартной, разрешенной через шесть недель, не приводило к нежелательным явлениям 2-3 степени [31].

При сравнении mFOLFOX6 с режимом де Грамона, отмечена более высокая частота объективного ответа (38 % против 11%). Наблюдалась тенденция к увеличению медианы выживаемости без прогрессирования (5,8 против 3,5 месяцев) и медианы общей выживаемости (10,7 против 10,1 месяцев). Общий риск развития нежелательных явлений (диареи, нейропатии, тошноты, рвоты, нейтропении) 3-4 степени в течение первых 12 недель лечения был немногим выше (33% против 27%).

Проведение ПХТ по схеме XELOX было связано с более низкой частотой объективного ответа (32% против 38%), медиана выживаемости без прогрессирования (5,8 месяцев в каждой группе), медиана общей выживаемости (12,4 против 10,7 месяцев). Риск возникновения нежелательных явлений 3-4 степени был выше при проведении химиотерапии в режиме XELOX, чем при mFOLFOX (43% против 33%).

#### **Пациенты пожилого и старческого возраста со сниженным функциональным статусом ECOG 3-4, риск токсичности по шкале CARG- высокий риск**

Пациенты пожилого и старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 3-4, плохо переносят химиотерапию и имеют плохой краткосрочный прогноз. Большинству пациентов в данной подгруппе следует уделять особое внимание поддерживающей терапии. Тем не менее, пациенты с мКРР, у которых PS  $\geq 2$ , могут быть рассмотрены для проведения химиотерапии, особенно если снижение уровня PS непосредственно связано со злокачественным новообразованием.

При анализе 65 пациентов старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 3-4, использование химиотерапии привело к увеличению медианы общей выживаемости (6,8 месяцев против 2,3 месяцев для наилучшей поддерживающей терапии) [32].

Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным для каждого пациента. Кратковременное инфузионное введение фторурацил и лейковорин FU/LV является предпочтительным из-за его более благоприятного профиля токсичности по сравнению с другими схемами монотерапии фторпиримидинами [33].

Исходя из полученных данных, становится очевидным, что редукция дозы является возможным вариантом, позволяющим снизить возможность возникновения нежелательных реакций у гериатрических пациентов без потери в показателях общей выживаемости. Также продемонстрировано, что одной из терапевтических опций для ослабленных пациентов может быть монотерапия пре-

паратами таргетного действия, такими как пани-тумумаб. Препарат демонстрирует умеренные результаты на фоне относительно низкой частоты возникновения нежелательных реакций. Однако, учитывая умеренные результаты применения пани-тумумаба, стоит отметить, что зачастую наиболее приемлемым вариантом терапии в случае имеющихся серьёзных противопоказаний является симптоматическая терапия [34].

### Заключение

Старческий возраст не должен быть критерием, препятствующим эффективному лечению, которое приводит к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов. Биологический возраст не является абсолютным прогностическим признаком эффективности и токсичности лечения.

Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным для каждого пациента. Исходя из полученных данных, становится очевидным, что редукция дозы является возможным вариантом, позволяющим снизить возможность возникновения не-

желательных реакций у гериатрических пациентов без потери в показателях общей выживаемости.

Комбинированные режимы химиотерапии более эффективны, чем последовательная монокимиотерапия. Однако, у ослабленных пациентов старческого возраста добавление оксалиплатина или иринотекана к фторпиримидинам не приводит к увеличению выживаемости – предпочтительно проведения последовательной монотерапии.

Комплексная гериатрическая оценка, а также прогностические инструменты токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) с целью определения рисков развития нежелательных явлений при проведении лекарственного противоопухолевого лечения (полихимиотерапии и последовательной монокимиотерапии) у пациентов старческого возраста должны быть обязательно использованы до начала лечения. Несомненно, комплексная гериатрическая оценка (CGA) помогает достичь необходимого баланса между потенциальной эффективностью и нежелательными явлениями от проведения химиотерапии.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Старостин Р.А., Гатауллин Б.И., Валитов Б.Р., Гатауллин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска // Поволжский онкологический вестник. 2021. Т.12, № 4. С. 52-59.
2. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Старческая астения и артериальная гипертония: вопросы клинической практики // Артериальная гипертония. 2023. Т.29, № 3. С. 246-252.
3. Манукян М.Ш., Базин И.С., Трякин А.А. Химиотерапия распространенного рака поджелудочной железы у пациентов старшей возрастной группы (обзор литературы) // Тазовая хирургия и онкология. 2022. Т.12, № 3. С. 51-55.
4. Громова Е.Г. Почечная недостаточность у онкогематологических больных (обзор литературы) // Онкогематология. 2021. Т.16, № 4. С. 59-63.
5. Бурашова Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Мацуга А.А. Поражение почек при противоопухолевой терапии // Нефрология. 2018. Т.22, № 5. С. 17-24.
6. Гривцова Л.Ю., Ларионова В.Б., Фалалеева Н.А. Возможности иммунокорригирующего лечения в профилактике гематологических и инфекционных осложнений химиотерапии у онкогематологических больных // Онкогематология. 2021. Т.16, № 4. С. 23-30.
7. Волкова М.И., Грднева Я.В., Ольшанская А.С. Кабазитаксел в лечении кастрационнорезистентного рака: как найти баланс эффективности и безопасности? // Медицинский Совет. 2019. № 10. С. 146-154.
8. Королева О.А., Когония Л.М., Бяхова М.М., Титов А.Г. Химиотерапия у пожилых пациентов, страдающих раком желудка // Злокачественные опухоли. 2018. Т.8, № 2. С. 64-75.
9. Бабичева Л.Г., Подвизников С.О. Профилактика нейтропении как важный фактор успешной химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи // Опухоли головы и шеи. 2021. Т.11, № 3. С. 72-82.
10. Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.Н., Михайлова Н.Б., Мякова Н.В., Румянцев А.Г. и др. Лимфома Ходжкина: Клинические рекомендации // Современная онкология. 2020. Т. 22, № 2. С. 6-33.
11. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 2: механизмы развития, клиническая картина, дифференциальная диагностика, факторы риска, лечение и профилактика) // Безопасность и риск фармако-терапии. 2020. Т.8, № 2. С. 57-65.
12. Парамонова О.В., Коренская Е.Г. Лечение гипотиреоза в гериатрической практике // Клиническая геронтология. 2019. Т.25, № 5-6. С. 52-59.
13. Шнайдер Н.А., Хасанова А.К., Насырова Р.Ф. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль окисления // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2022. № 1. С. 15-30.
14. Wong J.D., Bajcar J.M., Wong G.G., Alibhai S.M.H., Huh J.H., Cesta A., et al. Medication Reconciliation at Hospital Discharge: Evaluating Discrepancies // Ann. Pharmacother. 2008. V.42, No. 10. P. 1373-1379.
15. Дмитриева Н.В., Агинова В.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С. Автоматизация микробиологической лаборатории – путь к снижению летальности онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2020. Т.10, № 3s1. С. 49-53.
16. Elsayy B., Higgins K. E. Geriatric assessment // American Family Physician. 2011. V.83, No. 1. P. 48-56.
17. Пензин О.В., Швырёв С.Л., Зарубина Т.В. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т.26, № 1. С. 112-118.
18. Остапенко В.С., Абсаямов Р.И. На стыке гериатрии и онкологии: состояние проблемы // Российский журнал гериатрической медицины. 2023. Т.2, № 14. С. 86-91.
19. Van Walree I.C., Scheepers E., Van Huis-Tanja L., et al. A Systematic Review on the Association of the G8 with Geriatric Assessment, Prognosis and Course of Treatment in Older Patients with Cancer // J. Geriatr Oncol. 2019. No. 10. P. 847-858.
20. Алексеева Ю.В., Семиглазова Т.Ю., Шарашенидзе С.М., Ткаченко Е.В., Каспаров Б.С., Бриш Н.А. и др. Оценка и коррекция гериатрического статуса больных метастатическим колоректальным раком на фоне 1-й линии системной терапии // Современная Онкология. 2021. Т.23, № 1. С. 133-140.
21. Савченко И.В., Бредер В.В., Стилиди И.С., Лактионов К.К., Кудашкин Н.Е., Егорова А.В. и др. Вторая линия лекарственной терапии билиарного рака // Медицинский Совет. 2022. № 22. С. 136-147.
22. Станоевич У.С., Горелик С.Г., Звягин И.Н., Полянский М.Б., Рукавишников А.С. Распространенность колоректального рака у пациентов старших возрастных групп // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021. № 4. С. 235-250.
23. Секачева М.И., Нуриев Р.И., Рожков А.А., Семенов А.В., Багмет Н.Н., Борода А.М. Современные перспективы в последовательной терапии метастатического колоректального рака с акцентом на использование регорафениба // Современная Онкология. 2020. Т.22, № 3. С. 109-113.
24. Бесова Н.С., Титова Т.А., Калинин А.Е., Шаленков В.А., Стилиди И.С. Клиническое наблюдение достижения частичного эффекта на второй линии лекарственной терапии рамучирумабом с FOLFIRI у 74-летнего пациента HER2-негативной аденокарциномой желудка // Медицинский совет. 2021. № 9. С. 130-136.
25. Алексеева Ю. В., Семиглазова Т.Ю., Шарашенидзе С.М., Мгарь

- Е.А., Ткаченко Е.В., Кондратьев С.В. и др. Применение адаптированного гериатрического опросника для выбора тактики лечения больных метастатическим колоректальным раком // Вопросы онкологии. 2022. Т.68, № S3. С. 27-29.
26. Моисеенко В. М., Моисеенко Ф.В., Волков Н.М., Янус Г.А., Кулигина Е.Ш., Соколенко А.П. и др. Проспективное исследование II фазы по оценке эффективности монотерапии цетуксимабом в первой линии лечения у больных метастатическим колоректальным раком с диким типом генов KRas, NRas и BRAF // Фарматека. 2018. № 7. С. 82-88.
27. García-Alfonso P., Díaz-Rubio E., Abad A., Carrato A., Massutí B., Ortiz-Morales MJ., et al. First-Line Biological Agents Plus Chemotherapy in Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Pooled Analysis // *Drugs Aging*. 2021. V.38, No. 3. P. 219-231.
28. Metges J.P., Douillard J.Y., Ramée J.F., Dupuis O., Senellart H., Porneuf M., et al. Efficacy and Safety of Panitumumab in a Cohort of Patients with Metastatic Colorectal Cancer in France: PANI OUEST, a Post-EMA Approval Descriptive Study with a Geriatric Oncology Focus // *Turk. J. Gastroenterol*. 2020. V.31, No. 10. P. 695-705.
29. Raimondi A., Fucà G., Leone A.G., Lonardi S., Antoniotti C., Smirardo V., et al. Impact of Age and Gender on the Efficacy and Safety of Upfront Therapy with Panitumumab Plus FOLFOX Followed by Panitumumab-Based Maintenance: a Pre-Specified Subgroup Analysis of the Valentino Study // *ESMO Open*. 2021. V.6, No. 5. P. 100246.
30. Sastre J., Massutí B., Pulido G., Guillén-Ponce C., Benavides M., Manzano J.L., et al. First-Line Single-Agent Panitumumab in Frail Elderly Patients with Wild-Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer and Poor Prognostic Factors: A Phase II Study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours // *Eur. J. Cancer*. 2015. V.51, No. 11. P. 1371-1380.
31. Idrees M., Tejani M. Current Treatment Strategies for Elderly Patients with Metastatic Colon Cancer // *Cureus*. 2019. V.11, No. 5. P. e4713.
32. Невольских А.А., Авдеенко В.А., Белохвостова А.С., Михалева Ю.Ю., Почуев Т.П., Зибилов Р.Ф., и др. Неoadъювантная химиотерапия в лечении больных раком прямой кишки с факторами неблагоприятного прогноза // *Современная Онкология*. 2022. Т.24, № 3. С. 389-398.
33. Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П. Химиотерапия онкологических заболеваний и риск развития кардиотоксического профиля на примере человеческого рекомбинированного моноклонального антитела бевацизумаб // *Innova*. 2023. Т.9, № 1.
34. Русайкина Ю.С., Варламова С.Е., Завьялов А.А. Эффективность химиотерапии у пациентов старческого возраста с учетом коморбидности // *Ильинские чтения 2023: Сборник материалов международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов*. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2023. С. 95-97.

## REFERENCES

1. Starostin R.A., Gataulin B.I., Valitov B.R., Gataulin I.G. Colorectal Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Povolzhskiy Onkologicheskii Vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2021;12;4:52-59 (In Russ.).
2. Kotovskaya Ju.V., Tkacheva O.N. Frailty and Arterial Hypertension: Clinical Practice Issues. *Arterialnaya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29;3:246-252 (In Russ.).
3. Manukyan M.Sh., Bazin I.S., Tryakin A.A. Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer in Older Patients (Literature Review). *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12;3:51-55 (In Russ.).
4. Gromova E.G. Renal Failure in Patients with Hematological Malignancies (Literature Review). *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2021;16;4:59-63 (In Russ.).
5. Burnasheva E.V., Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Matsuga A.A. Kidney Injury in Cancer Therapy. *Nefrologiya = Nephrology*. 2018;22;5:17-24 (In Russ.).
6. Grivtsova L.Yu., Larionova V.B., Falaleyeva N.A. Immunocorrective Treatment Use in the Prevention of Hematological and Infectious Complications of Chemotherapy in Cancer Patients. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2021;16;4:23-30 (In Russ.).
7. Volkova M.I., Gridneva Ya.V., Olshanskaya A.S. Cabazitaxel in the Treatment of Castration-Resistant Cancer: Hitting the Balance of Efficacy and Safety? *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2019;10:146-154 (In Russ.).
8. Koroleva O.A., Kogoniya L.M., Byakhova M.M., Titov A.G. Chemotherapy in Elderly Patients with Stomach Cancer. *Zlokachestvennyye Opuholi = Malignant Tumours*. 2018;8;2:64-75 (In Russ.).
9. Babicheva L.G., Podvyezchnikov S.O. Prevention of Neutropenia as an Important Factor in Successful Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Opuholi Golovy i Shei = Head and Neck Tumors (HNT)*. 2021;11;3:72-82 (In Russ.).
10. Demina E.A., Tumyan G.S., Moiseyeva T.N., Mikhaylova N.B., Myakova N.V., Romyantsev A.G., et al. Hodgkin Lymphoma. Clinical Recommendations. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2020;22;2:6-33 (In Russ.).
11. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-Induced Heart Failure (Part 2: Mechanisms of Development, Clinical Signs, Differential Diagnosis, Risk Factors, Treatment and Prevention). *Bezopasnost i Risk Farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8;2:57-65 (In Russ.).
12. Paramonova O.V., Korenskaya E.G. Treatment of Hypothyroidism in Geriatric Practice. *Klinicheskaya Gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2019;25;5-6:52-59 (In Russ.).
13. Shnayder N.A., Khasanova A.K., Nasyrova R.F. First Phase of Antipsychotic Metabolism in the Liver: the Role of Oxidation. *Farmakogenetika i Farmakogenomika = Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2022;1:15-30 (In Russ.).
14. Wong J.D., Bajcar J.M., Wong G.G., Alibhai S.M.H., Huh J.H., Cesta A., et al. Medication Reconciliation at Hospital Discharge: Evaluating Discrepancies. *Ann. Pharmacother*. 2008;42;10:1373-1379.
15. Dmitriyeva N.V., Aginova V.V., Petukhova I.N., Grigoryevskaya Z.V., Bagirova N.S. Automation of the Microbiological Laboratory Is a Way to Reduce the Mortality Rate of Cancer Patients. *Zlokachestvennyye Opuholi = Malignant Tumours*. 2020;10;3s1:49-53 (In Russ.).
16. Elsayw B., Higgins K.E. Geriatric Assessment. *American Family Physician*. 2011;83;1:48-56.
17. Penzin O.V., Shvyrev S.L., Zarubina T.V. Results of Implementation in the Clinical Practice the Prognostic Model for Assessing the Risk Development of Mielotoxic Complications of Chemotherapy. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2019;26;1:112-118 (In Russ.).
18. Ostapenko V.S., Absalyamov R.I. At the Turn of Geriatrics and Oncology: State of the Problem. *Rossiyskiy Zhurnal Geriatricheskoy Meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023; 2(14): 86-91. (In Russ.).
19. Van Walree I.C., Scheepers E., Van Huis-Tanja L., et al. A Systematic Review on the Association of the G8 with Geriatric Assessment, Prognosis and Course of Treatment in Older Patients with Cancer. *J. Geriatr Oncol*. 2019;10:847-858.
20. Alekseyeva Yu.V., Semiglazova T.Yu., Sharashenidze S.M., Tkachenko E.V., Kasparov B.S., Brish N.A., et al. Assessment and Correction of the Geriatric Status of Patients with Metastatic Colorectal Cancer Against the Background of 1st Line of Systemic Therapy. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2021;23;1:133-140 (In Russ.).
21. Savchenko I.V., Breder V.V., Stilidi I.S., Laktionov K.K., Kudashkin N.E., Egorova A.V., et al. Second Line Drug Therapy for Biliary Cancer. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2022;22:136-147 (In Russ.).
22. Stanoyevich U.S., Gorelik S.G., Zvyagin I.N., Polyanskiy M.B., Rukavishnikov A.S. Prevalence of Colorectal Cancer in Older Age Patients. *Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;4:235-250 (In Russ.).
23. Sekacheva M.I., Nuriyev R.I., Rozhkov A.A., Semenov A.V., Bagmet N.N., Boroda A.M. Modern Perspectives in Sequential Therapy for Metastatic Colorectal Cancer with Reference to the Use of Regorafenib. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2020;22;3:109-113 (In Russ.).

24. Besova N.S., Titova T.A., Kalinin A.E., Shalnikov V.A., Stilidi I.S. Case Report of Partial Response on Second Line with Ramucirumab and FOLFIRI in Treatment of 74 Year Old Male with Metastatic HER2-Negative Gastric Adenocarcinoma. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2021;9:130–136 (In Russ.).
25. Alekseyeva Yu. V., Semiglazova T.Yu., SHarashenidze S.M., Mgar E.A., Tkachenko E.V., Kondratyev S.V., et al. Application of an Adapted Geriatric Questionnaire to Select Treatment Tactics for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022;68;S3:27-29 (In Russ.).
26. Moiseyenko V. M., Moiseyenko F.V., Volkov N.M., Yanus G.A., Kuligina E.Sh., Sokolenko A.P., et al. Prospective II Phase Study on the Evaluation of the Efficacy of Monotherapy with Cetuximab as the First-Line Treatment for Patients with Metastatic Colorectal Cancer with Wild-Type KRas, NRas, and BRAF Genes. *Farmateka = Farmateka*. 2018;7:82-88 (In Russ.).
27. García-Alfonso P., Díaz-Rubio E., Abad A., Carrato A., Massutí B., Ortiz-Morales MJ., et al. First-Line Biological Agents Plus Chemotherapy in Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Pooled Analysis. *Drugs Aging*. 2021;38;3:219-231.
28. Metges J.P., Douillard J.Y., Ramée J.F., Dupuis O., Senellart H., Porneuf M., et al. Efficacy and Safety of Panitumumab in a Cohort of Patients with Metastatic colorectal Cancer in France: PANI OUEST, a Post-EMA Approval Descriptive Study with a Geriatric Oncology Focus. *Turk. J. Gastroenterol*. 2020;31;10:695-705.
29. Raimondi A., Fucà G., Leone AG., Lonardi S., Antoniotti C., Smiroldo V., et al. Impact of Age and Gender on the Efficacy and Safety of Upfront Therapy with Panitumumab Plus FOLFOX Followed by Panitumumab-Based Maintenance: A Pre-Specified Subgroup Analysis of the Valentino Study. *ESMO Open*. 2021;6;5:100246.
30. Sastre J., Massutí B., Pulido G., Guillén-Ponce C., Benavides M., Manzano J.L., et al. First-Line Single-Agent Panitumumab in Frail Elderly Patients with Wild-Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer and Poor Prognostic Factors: A Phase II Study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours. *Eur. J. Cancer*. 2015;51;11:1371-1380.
31. Idrees M., Tejani M. Current Treatment Strategies for Elderly Patients with Metastatic Colon Cancer. *Cureus*. 2019;11;5:e4713.
32. Nevolskikh A.A., Avdeyenko V.A., Belokhvostova A.S., Mikhaleva Yu.Yu., Pochuyev T.P., Zibirov R.F., et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment Patients with Rectal Cancer with Adverse Prognostic Factors: A Review. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2022;24;3:389–398 (In Russ.).
33. Khlyamov S.V., Mal G.S., Artyushkova E.B., Gladchenko M.P. Chemotherapy for Oncological Diseases and the Risk of Developing a Cardiotoxic Profile on the Example of the Human Recombined Monoclonal Antibody Bevacizumab. 2023;9;1 (In Russ.).
34. Rusyaykina Yu.S., Varlamova S.E., Zavyalov A.A. The Effectiveness of Chemotherapy in Elderly Patients, Taking into Account Comorbidity. *Ilnskiye Chteniya 2023: Sbornik Materialov Mezhdunarodnoy Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii Molodykh Uchenykh i Spetsialistov = Ilyinsky Readings 2023: Collection of Materials from the International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists*. Moscow, A.I. Burnazyana FMBC Publ., 2023. P. 95-97 (In Russ.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 28.01.2024. Принята к публикации: 26.02.2024.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 28.01.2024. Accepted for publication: 26.02.2024.

А.А. Завьялов

**СОВРЕМЕННЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ  
СОПРЯЖЕН С РАЗВИТИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАТИКИ**

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

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

**Резюме**

Контроль качества является неотъемлемым аспектом функционирования медицинской отрасли. Во всем мире отмечается рост востребованности онкологической помощи, к которой применяются новые требования. При этом в понятие качественной системы онкологической помощи включены: доступность, своевременность, эффективность, безопасность, пациентоориентированность и др. Соблюдение этих требований невозможно без широкого использования медицинских информационных систем. Развитие медицинской информатики привело к цифровизации технологий управления организацией внутреннего контроля качества онкологической помощи населению.

В представленном материале отражены инновационные подходы к автоматизированным оценкам качества онкологической помощи.

Поиск проводился в базе данных PubMed (Medline) и системе GOOGLE. В поисковой строке вводились запросы («oncology», «cancer», «cancer treatment», «oncology informatics», «clinical audit», и др.) по теме контроля качества лечения пациентов с ЗНО с использованием средств медицинской информатики. Материал объединяет данные из 18 источников.

Создание информационной базы, многообразие вносимых сведений, использование принципов обработки больших данных, все это открывает дополнительные возможности для оценки качества онкологической помощи. Необходимо широкое внедрения инновационных автоматизированных систем для разработки и внедрения многокритериальных оценок качества работы онкологической службы. Интеграция источников и средств технической поддержки и обработки информации в единый информационно-цифровой контур является ключевым условием становления системы непрерывного автоматизированного мониторинга качества онкологической помощи в режиме реального времени.

**Ключевые слова:** онкология, рак, лечение рака, контроль качества, медицинская информатика

**Для цитирования:** Завьялов А.А. Современный контроль качества онкологической помощи сопряжен с развитием медицинской информатики // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №1. С. 61–65. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-61-65

А.А. Zavialov

**Modern Quality Control of Oncological Care Is Associated  
with the Development of Medical Informatics**International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center  
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

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

**Abstract**

Quality control is an integral aspect of the functioning of the medical industry. There is an increase in demand for cancer care worldwide, which is subject to new requirements. At the same time, the concept of a high-quality system of oncological care includes: accessibility, timeliness, efficiency, safety, patient orientation, etc. Compliance with these requirements is impossible without the widespread use of medical informatics systems. The development of medical informatics has led to the digitalization of technologies for managing the organization of internal quality control of oncological care to the population. The presented material reflects innovative approaches to automated assessments of the quality of cancer care.

The search was conducted in the PubMed (Medline) database. In the search bar, queries were entered ("oncology", "cancer", "cancer treatment", "oncology informatics", "clinical audit", etc.) on the topic of quality control of treatment of patients with ZNO using medical informatics tools. The material combines data from 18 sources. The creation of an information base, the variety of information entered, the use of big data processing principles, all this opens up additional opportunities for assessing the quality of cancer care. It is necessary to widely introduce innovative automated systems for the development and implementation of multi-criteria assessments of the quality of work of the oncological service. The integration of sources and means of technical support and information processing into a single information and digital circuit is a key condition for the establishment of a system of continuous automated monitoring of the quality of oncological care in real time.

**Keywords:** oncology, cancer, cancer treatment, quality control, medical informatics

**For citation:** Zavialov AA. Modern Quality Control of Oncological Care Is Associated with the Development of Medical Informatics. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.1:61-65. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-61-65

## Введение

Во всем мире отмечается рост востребованности онкологической помощи, к которой применяются новые требования. Злокачественные новообразования (ЗНО) являются тяжким бременем для экономической инфраструктуры здравоохранения [1]. Все более важным аспектом становится максимально полноценный контроль качества оказания онкологической помощи. Эта важнейшая задача находит свое отражение в свете реализации Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», предусматривающего значительное снижение смертности населения Российской Федерации от злокачественных новообразований к 2024 г.

Современные подходы в управлении здравоохранением невозможно реализовать без широкого использования медицинских информационных систем.

Развитие методов медицинской информатики неразрывно связано с цифровизацией на всех уровнях, в том числе на этапе выбора технологий управления организацией внутреннего контроля качества оказания онкологической помощи [2]. Математические методы играют все большую роль в определении эффективных алгоритмов диагностики и лечения рака различных локализаций [3]. Активно разрабатываются технологии медицинской информатики, специально созданные для работы с характеристиками онкологического процесса. Новые подходы позволяют моделировать, прогнозировать и изучать процессы в реальной онкологической практике. Создаются новые цифровые характеристики диагностических и лечебных мероприятий и исходов заболевания. Трансформация методов медицинской информатики, применяемых для нужд онкологической науки и практики, обеспечивает совершенствование инструментов эффективной модели контроля качества лечения рака, основанной на принципах доказательной медицины [4,5].

Современное развитие методов обработки больших данных (БД), внедрение принципов функционирования CancerLinQ и др., могут рассматриваться в качестве прорывных информационно-аналитических технологий и платформ. Такие инновационные подходы формируют основу устойчивого развития интегральных автоматизированных систем сравнительных оценок и непрерывного мониторинга качества оказания онкологической помощи в реальном времени [6,7].

## Методология поиска

Поиск релевантных сведений проводился в базе данных PubMed (Medline) и системе GOOGLE. В поисковой строке вводились запросы («oncology», «cancer», «cancer treatment», «oncology informatics», «clinical audit», и др.) по теме контроля качества лечения пациентов с ЗНО с использованием средств медицинской информатики. Для получения разносторонней и максимально полной информации по исследуемой тематике на русском английском и языках, изучались заголовки и резюме статей, обнаруженных непосредственно после ввода в поисковую строку вышеперечисленных ключевых слов и их комбинаций. При необходимо-

сти проводили поиск дополнительных публикаций по вопросам онкологической помощи. Материал объединяет данные из 18 отобранных источников.

## Результаты

### Оценка качества онкологической помощи с применением массивов больших данных

Необходимо помнить, что в научной литературе под БД в здравоохранении, понимаются данные, отвечающие следующим пяти критериям (правило «5V»):

- вариабельность (variability) данных — обусловлена разнообразием способов сбора сведений, которые находятся в зависимости от различных обстоятельств и условий сбора внутри и между медицинскими организациями (от временного и пространственного контекста). При этом, они могут отличаться во времени. Конечная интерпретация данных становится возможной в связи с имевшимся контекстом;

- объем (volume) — весь спектр полученных данных о наблюдениях за различными пациентами, включающий основные характеристики диагностических, лечебных процессов и их исходов, а также социальные, экономические, финансовые и другие параметры;

- разнообразие (variety) — большие массивы информации должны содержать и отражать огромное разнообразие типов данных (видов, классов и кластеров), фигурирующих ежедневно в системе оказания онкологической помощи;

- скорость (velocity) — большие данные в онкологии должны генерироваться с возрастающей скоростью, а вычисления и процессинг данных должны производиться относительно быстро;

- ценность (value) — создавать инфраструктуру по сбору и интерпретации БД имеет смысл, только если результаты анализа и выводы окажут существенное влияние на организацию здравоохранения.

Многообразие свойств массивов БД, подходы к созданию единой информационной базы сведений, взаимосвязь характеристик пациентов и проведенного лечения с достигнутыми исходами, позволяют формировать автоматизированные системы экстренного обратного реагирования. С их помощью медицинским организациям предоставляется информация о результатах многофакторных (включая сравнительные) оценок качества и эффективности оказания онкологической помощи в текущей клинической практике.

В настоящее время имеется прочная основа для использования систем скоростных аналитических вычислений, предоставляющих в реальном времени неотложную обратную связь в ответ на регистрируемые результаты медицинской деятельности в онкологии. Имеется возможность определения оптимальных корреляций используемых клинических тестов и алгоритмов с исходами [8]. Наличие таких инструментов оценок позволяет специалистам медицинских организаций пересматривать и совершенствовать качество рабочих протоколов оказания онкологической помощи.



Необходимо отметить, что улучшение контроля качества возможно только при соблюдении условий транспарентности. Некоторые критерии оценки качества устанавливаются по согласованию сторон в качестве «прозрачных» контрольных характеристик, подлежащих обязательному размещению в открытых источниках информации. Оценки в системе обратной связи, особенно данные по исходам и стандартизированным параметрам, следует предоставлять с некоторой осторожностью, поскольку медицинские учреждения, получающие эту информацию, могут испытывать беспокойство за собственную репутацию.

В тоже время представление обезличенных (анонимизированных) данных и полное раскрытие информации из системы обратной связи поставщику медицинских услуг без широкого опубликования, мотивируют медицинские учреждения к сотрудничеству и интеграции в систему зеркальных/сравнительных оценок клинической деятельности.

Примером успешной организации такого подхода является разработка автоматизированной обратной связи в медицинских электронных ресурсах в Нидерландах [9].

Полученные результаты, характеризующие качество оказываемой онкологической помощи представляются в виде усредненных показателей по стране, региону, отдельным территориям и конкретным учреждениям. Интересным компонентом системы оценки являются так называемые дашборды качества. Используя определенные фильтры специалисты получают возможность самостоятельно сравнивать показатели оценки качества, достигнутые в своей медицинской организации, с показателями, полученными в других учреждениях [10].

Очевидно, что уровень транспарентности при проведении специализированных аудитов качества онкологической помощи, должен последовательно повышаться [11]. Ступенчатая модель развития позволяет перейти к безопасному размещению результатов оценки исходов лечения на открытых ресурсах. Последнее слово в решении о публикации данных всегда остается за медицинскими учреждениями. Результаты оценки качества не будут доступными для внешних участников процесса если администрация больницы не одобрила / не согласовала соответствующий уровень транспарентности. Критерии оценки качества могут быть согласованы с представителями научных ассоциаций, сотрудниками социальной помощи, представителями пациентских организаций, страховых компаний и т.д. Сопоставление качественных и количественных автоматизированных оценок онкологической помощи позволяет провести целевой аудит функционирования определенных звеньев здравоохранения и успешно устранить причины выявленных недостатков [12].

### **Обеспечение контроля качества онкологической помощи при помощи технологи CancerLinQ**

В настоящее время активно функционирует автоматизированная электронная сеть по контролю и

обеспечению качества онкологической помощи CancerLinQ (Cancer Learning Intelligence Network). Быстрообучающаяся система на платформе SAP разработана и внедрена под патронажем ASCO (American Society of Clinical Oncology) [13]. Начиная с 2015 г. была принята к использованию в США более чем в 100 различных организациях, участвующих в оказании медицинской помощи по профилю «онкология» [14, 15].

Автоматизированная система использует преимущества БД для обучения, тщательно анализируя каждый отдельный клинический случай. Сеть сопоставляет ключевые индикаторы процессов и исходов применительно к утвержденным стандартам оказания онкологической помощи и генерирует быстрый ответ о достигнутых значениях качества практикующим специалистам.

Цифровая онкологическая сеть осуществляет забор данных непосредственно из электронных медицинских карт (ЭМК) и компонентов электронного управления медицинской деятельностью прикрепленных учреждений онкологического профиля. Важнейшим аспектом является высокая степень защиты медицинской информации и персонализированных данных.

Функционирование электронной сети CancerLinQ позволяет предоставлять обратную связь организациям онкологического профиля, по итогам оценки качества, в режиме реального времени, на соответствие приверженности клиническим рекомендациям и практике передовых онкологических центров. Возможно определение

паттернов, позволяющих улучшить существующую практику, формировать новые научные гипотезы. Применительно к анализу реальных данных, возможен полноценный отбор кандидатов на включение в клинические исследования, мониторинг процесса лечения, до исследования эффективности и безопасности лекарственных средств в условиях повседневной клинической практики.

Нужно отметить и необходимость решения некоторых вопросов: во-первых, совершенствование совместимости данных; во-вторых, решение правовых вопросов, в-третьих, изучение способов повышения доверия среди пользователей, сохранение конкурентоспособности.

С учетом огромного потока информации о данных реальной клинической практики создан комплекс действенных механизмов контроля качества, основанных на принципах доказательной медицины.

### **Инфраструктура CAPTIVE и контроль качества**

С использованием технологии процессинга естественных языковых переменных (NLP) и техники машинного обучения относительно недавно была разработана экспериментальная инфраструктура CAPTIVE, которая логически объединяет три процесса: сбор (capture), преобразование (transform) и улучшение (improve) [16].

Комплексный сбор информации интегрирует методы идентификации когорт пациентов на основе

анализа ЭМК, содержащих гранулярные данные по отдельным случаям оказания онкологической помощи, с методами накопления в единой базе данных из других источников. Этот исчерпывающий спектр информационных ресурсов позволяет экспоненциально увеличивать разрешение каждого связанного семантического уровня и обеспечить процессинг в условиях неполных данных. Цифровые сведения после интеграции преобразуются в фактические знания путем применения разнообразных алгоритмов, картирования и серий валидации [17].

Технология выбора информации подразумевает композицию структурированных и неструктурированных данных путем трансформации результатов взаимодействия пациентов и поставщиков медицинских услуг. Применительно к задачам пользователя экстракторы позволяют генерировать каждую переменную с высокой точностью. Оптимальные алгоритмы позволяют аккуратно идентифицировать клинические записи об исходах, с высокой вычислительной производительностью

Одной из целей разработки экспериментальной системы САРТИВЕ является поддержка принятия самостоятельных врачебных, а также совместных с пациентом решений. Развитые технологии анализа записей в ЭМК предоставляют широкие возможности по развернутому мониторингу качества оказания онкологической помощи в повседневной практике и совершенствованию контролируемых технологий, эффективному использованию цифровых данных в эпидемиологических, популяционных и других исследованиях [18].

### Заключение

Прогресс медицинской информатики открывает новую эру в цифровизации контроля качества и безопасности практики оказания помощи пациентам со злокачественными новообразованиями. Развитие новых электронных аналитических платформ в ме-

дицине невозможно представить вне автоматизации процессов непрерывной обработки больших данных.

Быстрыми темпами совершенствуется автоматизация мониторинга зеркальных (сравнительных) оценок контрольных критериев качества, начиная с профилактики и до социального сопровождения пациентов и др.

Технология CancerLinQ, инфраструктура САРТИВЕ и другие инновационные разработки представляют собой примеры новых подходов к анализу огромного массива медицинской информации. При этом эффективная реализация автоматизированного процессинга и получение оценок качества путем применения упомянутых систем при экстракции и анализе ЭМК возможны только после структуризации первичных переменных.

Важное значение для контроля качества имеет получение максимально полной информации путем анализа доступных цифровых медицинских сведений и их интеграция в едином информационном пространстве.

Практическая ценность методологий медицинской информатики в онкологии напрямую зависит от характеристик операционных данных, аналитических алгоритмов и технических свойств программно-аппаратных комплексов. Интеграция всех источников данных и технических компонентов — ключевое условие становления системы непрерывного автоматизированного мониторинга качества онкологической помощи в режиме реального времени.

Прогресс технологий математического анализа и моделирования, включая разработку инструментов для определения закономерностей формирования корреляций характеристик пациентов и параметров оказанной онкологической помощи с окончательными исходами лечения, приведет к решению многих научных и практических задач в сфере цифрового контроля качества в онкологии.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии. Под редакцией академика РАН А.Д. Каприна. Москва 2022. - 522с.
2. Rockne RC, Hawkins-Daarud A, Swanson KR, et al. The 2019 mathematical oncology roadmap. *Phys Biol.* 2019;16(4):41005. DOI: 10.1088/1478-3975/ab1a09 EDN: BMWFAW
3. Гончарова А.Б., Колпак Е.П., Расулова М.М., Абрамова А.В. Математическое моделирование лечения онкологического заболевания. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления.* 2020 Т.16. Вып.4. С.437-439
4. Нурматов Ф.Б., Абдулганиева Ш.Х. Цифровая трансформация в медицине *Universum: Технические науки.* 2023. №7 (112). С.27-28
5. Андреев Д.А., Завьялов А.А. Медицинская информатика в обеспечении контроля качества онкологической помощи: перспективные направления развития. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2021. Т. 76. № 55. С. 554-559.
6. Miller RS, Wong JL. Using oncology real-world evidence for quality improvement and discovery: The case for ASCO's CancerLinQ. *Future Oncology.* 2018;14(1):5-8. DOI: 10.2217/fon-2017-0521
7. Willems SM, Abeln S, Feenstra KA, et al. The potential use of big data in oncology. *Oral Oncol.* 2019;98:8-12. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.09.003 сr.
8. Павлов В.А., Новиков Б.А. Базы данных для обработки массивов: взгляд изнутри. *Труды Института системного программирования РАН.* 2018;30(1):137-160. [https://doi.org/10.15514/ISPRAS-2018-30\(1\)-10](https://doi.org/10.15514/ISPRAS-2018-30(1)-10)
9. de Ridder M, Balm AJM, Smeele LE, et al. An epidemiological evaluation of salivary gland cancer in the Netherlands (1989-2010). *Cancer Epidemiol.* 2015;39(1):14-20. DOI: 10.1016/j.canep.2014.10.007 EDN: UQXKKP
10. Borstsparende chirurgie - indicator B6 | UZ Leuven. Available from: <https://www.uzleuven.be/nl/borstkanker/kwaliteitsindicatoren-borstkanker/borstsparende-chirurgie-indicator-b6> (accessed: 09.02.2021).
11. Андреев Д.А., Завьялов А.А., Кашурников А.Ю. Организация контроля качества и безопасности медицинской деятельности по профилю "онкология" на примере стран Западной Европы // *Здравоохранение Российской Федерации.* - 2020. - Т. 64. - № 6. - С. 311-317. DOI: 10.46563/0044-197X-2020-64-6-311-317 EDN: KFOCTD
12. Андреев Д.А., Завьялов А.А., Кашурников А.Ю., Добродеев А.Ю. Ключевые критерии оценки качества онкологической помощи: зарубежный опыт // *Российский медицинский журнал.* - 2020. - Т. 26. - № 6. - С. 421-430. DOI: 10.17816/0869-2106-2020-26-6-421-430 EDN: XGFBRU
13. Potter D, Brothers R, Kolacevski A, et al. Development of Cancer-

- LinQ, a Health Information Learning Platform From Multiple Electronic Health Record Systems to Support Improved Quality of Care. *JCO Clin Cancer Informatics*. 2020;4:929-937. DOI: 10.1200/CCI.20.00064
14. Rubinstein SM, Warner JL. CancerLinQ: Origins, Implementation, and Future Directions. *JCO Clin Cancer Informatics*. 2018;2:1-7.
15. Rubinstein WS. CancerLinQ: Cutting the Gordian Knot of Interoperability. *J Oncol Pract*. 2019;15(1):3-6. DOI: 10.1200/JOP.18.00612
16. Hernandez-Boussard T, Blaney DW, Brooks JD. Leveraging Digital Data to Inform and Improve Quality Cancer Care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(4):816-822. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0873
17. Bozkurt S, Park JI, Kan KM, et al. An Automated Feature Engineering for Digital Rectal Examination Documentation using Natural Language Processing. *AMIA. Annu Symp proceedings AMIA Symp*. 2018;2018:288-294.
18. Banda JM, Seneviratne M, Hernandez-Boussard T, Shah NH. Advances in Electronic Phenotyping: From Rule-Based Definitions to Machine Learning Models. *Annu Rev Biomed Data Sci*. 2018;1:53-68. DOI: 10.1146/annurev-biodatasci-080917-013315

## REFERENCES

1. National Guidelines on Palliative Care in Oncology. Edited by Academician of the Russian Academy of Sciences A.D. Kaprin. Moscow 2022.- 522c.
2. Rockne R.K., Hawkins-Daarud A., Swanson K.R., etc. The roadmap of mathematical oncology for 2019. *Physico-biological*. 2019;16(4):41005. DOI: 10.1088/1478-3975/ab1a09 EDN: BMWFAW
3. Goncharova A.B., Kolpak E. P., Rasulova M.M., Abramova A.V. Mathematical modeling of cancer treatment. *Bulletin of St. Petersburg University. Applied mathematics. Computer science. Management processes*. 2020 Vol.16. Issue 4. p.437-439
4. Nurmatov F.B., Abdulganieva Sh.Kh. Digital transformation in medicine Universum company: Technical Sciences. 2023. N.7 (112). p.27-28
5. Andreev D.A., Zavalov A.A. Medical informatics in ensuring quality control of oncological care: promising areas of development. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021. Vol. 76. No. S5. p. 554-559.
6. Miller R.S., Wong J.L. The use of genetic data from the cancer world in oncology for cancer treatment and scientific discoveries: prevention of ASCO cancer. *Oncology of the future*. 2018;14(1):5-8. DOI: 10.2217/fo-2017-0521
7. Willems S.M., Abeln S., Finstra K.A. and others. The potential use of big data in oncology. *Oncology of the oral cavity*. 2019;98:8-12. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.09.003 st.
8. Pavlov V.A., Novikov B.A. Databases for processing arrays: an inside look. *Proceedings of the Institute of System Programming of the Russian Academy of Sciences*. 2018;30(1):137-160. [https://doi.org/10.15514/IS-PRAS-2018-30\(1\)-10](https://doi.org/10.15514/IS-PRAS-2018-30(1)-10)
9. de Ridder M., Balm AIM, Smele LE et al. Epidemiological assessment of salivary gland cancer in the Netherlands (1989-2010). *The epidemiol of cancer*. 2015;39(1):14-20. DOI: 10.1016/j.canep.2014.10.007 EDN: UQXKKP
10. Borstsparend surgery - indicator B6 | UZ Leven. Available on request: <https://www.uzleuven.be/nl/borstkanker/kwaliteitsindicatoren-borstkanker/borstsparend-chirurgie-indicator-b6> (date of application: 02/09/2021).
11. Andreev D.A., Zavalov A.A., Kashurnikov A.Yu. Organization of quality control and safety of medical activity in the field of "oncology" on the example of Western European countries // Healthcare of the Russian Federation. - 2020. - vol. 64. - No. 6. - pp. 311-317. DOI: 10.46563/0044-197X-2020-64-6-311-317 EDN: KFOCTD
12. Andreev D.A., Zavalov A.A., Kashurnikov A.Yu., Dobrodeev A.Yu. Key criteria for assessing the quality of oncological care: foreign experience // *Russian Medical Journal*. - 2020. - Vol. 26. - No. 6. - pp. 421-430. DOI: 10.17816/0869-2106-2020-26-6-421-430 EDN: XGFBRU
13. Potter D., Brothers R., Kolachevsky A. and others. CancerLinQ is the development of a platform for studying medical information based on several electronic medical record systems to support the improvement of the quality of medical care. *Clinical Oncological Informatics JCO*. 2020;4:929-937. DOI: 10.1200/CCI.20.00064
14. Rubinstein S.M., Warner J. L. Oncological clinic: identification, implementation and referral for treatment. *JCO Clin Cancer Informatics*. 2018;2:1-7.
15. Rubinstein WS. Oncology clinic: Cutting the Gordian nodule of interoperability. *Legal practice*. 2019;15(1):3-6. DOI: 10.1200/JOP.18.00612
16. Hernandez-Boussard T., Blaney D.W., Brooks D.D. Using digital data to inform and improve the quality of cancer care. *Epidemiological biomarkers of cancer*. 2020;29(4):816-822. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0873
17. Bozkurt S., Pak Ji, Kang Km, etc. Automated development of functions for documentation of digital rectal examination using natural language processing. *AMIA. Annual Symposia AMIA Symp*. 2018;2018: 288-294.
18. Banda D.M., Seneviratne M., Hernandez-Boussard T., Shah N.H. Advances in electronic phenotyping: from rule-based definitions to machine learning models. *Annual Review of Biomedical Data Sci*. 2018;1:53-68. DOI: 10.1146/annurev-biodatasci-080917-013315

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 15.01.2024. Принята к публикации: 06.02.2024.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 15.01.2024. Accepted for publication: 06.02.2024

## К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ВАЛЕНТИНЫ НИКОЛАЕВНЫ ОЛЕСОВОЙ For the Anniversary of Professor Valentina Nikolaevna Olesova

5 марта 2024 г. свой 75-летний юбилей отметила Олесова Валентина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ, Первый проректор и заведующая кафедрой стоматологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Главный внештатный специалист-эксперт по стоматологии ФМБА России.

После учебы в средней школе В.Н. Олесова в 1965 г. поступила на стоматологический факультет Кемеровского медицинского института, который окончила в 1971 г. Обучаясь в аспирантуре на кафедре ортопедической стоматологии, выполнила и в 1986 г. успешно защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Экспериментально-клиническое и биомеханическое обоснование выбора имплантата в клинике ортопедической стоматологии». В 1981 г. в связи с организацией на стоматологическом факультете Кемеровского медицинского института кафедры ортопедической стоматологии получила предложение стать ассистентом кафедры, а в 1986 г. – заведующей данной кафедрой.

В 1993 г. состоялась защита диссертации В.Н. Олесовой на соискание ученой степени доктора медицинских наук по актуальной теме: «Комплексные методы формирования протезного ложа с использованием имплантатов в клинике ортопедической стоматологии». В этом же году Валентина Николаевна была назначена на должность главного врача Клинического центра стоматологии ФМБА России и заведующей кафедрой клинической стоматологии и имплантологии Института повышения квалификации ФМБА России. В 1999 году ей присвоено ученое звание профессора.

Четверть века Валентина Николаевна руководила Клиническим центром стоматологии ФМБА России. Такие её качества, как умение ставить и достигать поставленные цели, решать вместе с коллективом самые сложные задачи, с упорством и настойчивостью реализовывать намеченные планы, позволили разрабатывать и эффективно реализовывать многие научные проекты в области стоматологии. С 2014 г. и по настоящее время В.Н. Олесова заведует кафедрой стоматологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. За время руководства кафедрой Валентина Николаевна приобрела заслуженный авторитет среди научных работников и практикующих врачей-стоматологов. Новое время в здравоохранении и образовании диктует необходимость введения новых образовательных стандартов, что требует необходимости разработки инновационных лекционных курсов, создания и внедрения электронных ресурсов для ординаторов и врачей-стоматологов. Профессор Олесова В.Н. и сотрудники кафедры сохранили тра-

диции и разработали новые формы постдипломного образования врачей-стоматологов, в том числе в электронном формате организации образовательной деятельности. Только за последние 5 лет под руководством Валентины Николаевны на кафедре подготовлено 378 ординаторов и 10 аспирантов.

Основным направлением научных исследований В.Н. Олесовой является изучение стоматологического статуса работников с вредными и опасными условиями труда, ортопедическое лечение с использованием дентальных имплантатов. За серию работ по высокотехнологичному математическому моделированию челюстно-лицевой области ей присуждена Премия Правительства РФ в области науки. Являясь долгие годы главным стоматологом Федерального медико-биологического агентства, Валентина Николаевна добилась существенных успехов при организации стоматологической диспансеризации работников атомной промышленности.

В.Н. Олесова является автором более 300 публикаций, в том числе 25 монографий, под ее руководством защищено 15 докторских и 82 кандидатских диссертаций. За высокий профессионализм, глубину клинического мышления, безупречные человеческие качества ее уважают и любят как коллеги, так и пациенты. Валентина Николаевна достигла вершин профессионального мастерства.

В.Н. Олесова является главным редактором и постоянным автором публикаций в журналах ВАК «Российский стоматологический журнал» и «Российский вестник дентальной имплантологии», заместителем главного редактора журнала «Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», а также членом редколлегии журналов «Стоматология» и «Клиническая стоматология». Валентина Николаевна долгие годы является членом профильной комиссии по стоматологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава РФ. С момента организации Российской ассоциации стоматологической имплантологии при Стоматологической Ассоциации России В.Н. Олесова стала вице-президентом, а в 2008 г. избрана её президентом.

С 2020 года профессор В.Н. Олесова является Первым проректором Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. За это время произошли знаковые преобразования в образовательной и научной сферах: в практику преподавания активно внедряются передовые методики обучения, включая дистанционные технологии, существенно возросла публикационная активность профессорско-преподавательского состава, число защищенных диссертаций. Личным примером В.Н. Олесова вдохновляет профессорско-преподавательский состав Университета к наставнической деятельности. В.Н. Олесова вырастила плеяду молодых врачей и ученых, кото-

рые в настоящее время трудятся не только в медицине, но и идут по педагогической стезе. По инициативе Валентины Николаевны в Университете ежегодно проводится конкурс на лучшего педагога-наставника. В 2023 году по итогам конкурса победителем стал преподаватель кафедры стоматологии – в прошлом ординатор и ученик В.Н. Олесовой.

Под кураторством В.Н. Олесовой в Медико-биологическом университете создан и осуществляет свою деятельность отдел корпоративной культуры и развития, основной задачей которого является наставническая и воспитательная работа с молодежью из числа ординаторов и аспирантов. В деятельность молодежных общественных объединений ежегодно вовлекается порядка 400 молодых специалистов, обучающихся в Университете. Ежегодно с непосредственным участием первого проректора проводится до 50 мероприятий профессиональной, патриотической, спортивной и творческой направленности.

Валентина Николаевна является куратором Молодежного совета ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, осуществляя всестороннее содействие молодым врачам и ученым Центра в их профессиональном становлении, повышении их общественной актив-

ности и формировании гражданской позиции. Задавая вектор направленности молодежной политики, В.Н. Олесова наставляет молодых специалистов на путь профессионального, интеллектуального и нравственного развития.

За заслуги в научно-педагогической, лечебно-диагностической деятельности, внедрение результатов научных исследований в практику отечественного здравоохранения, а также за развитие стоматологической науки и ее передовых направлений В.Н. Олесова награждена Грамотой Правительства РФ, Премией Правительства РФ в области науки, Золотым крестом ФМБА России; имеет Почетное звание «Заслуженный стоматолог».

Валентина Николаевна Олесова встречает свой юбилей с большими перспективными планами и научными идеями, сохраняя активную жизненную позицию, оставаясь мудрым и талантливым руководителем. Широта научного кругозора, богатый клинический опыт и педагогический талант позволили профессору В.Н. Олесовой стать авторитетом не только среди коллег в России, но и далеко за пределами страны. При этом Валентина Николаевна всегда остается отзывчивой и готовой помочь тем, кому эта помощь и поддержка необходимы.

Уважаемая Валентина Николаевна!

Здоровья! Бодрости! Творческого долголетия!

Руководство и коллектив ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, сотрудники Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, редколлегия журнала «Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна».

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК за 2023 год

<i>Алиев Р.Т., Силкин И.П., Алиев Р.Р., Мартов А.Г.</i>	2023 № 3	<b>Применение препаратов на основе гиалуроновой кислоты и полимолочной кислоты в генитальной хирургии у мужчин</b>	27–29	<b>ванный с беременностью: обзор литературы и описание клинических случаев</b>	
<i>Андреев Д. А., Завьялов А. А., Варламова С.Е.</i>	2023 №3	<b>Итоги онкологического конгресса ESMO: иммунотерапия НМРЛ</b>	55–60	<i>Мартынова Т.А., Бетуганова А.Т., Барханоева З.А.</i>	2023 № 2
<i>Андреев Д.А., Завьялов А.А.</i>	2023 № 3	<b>Карцинома из клеток Меркеля: современные тенденции врачебной практики</b>	30–34	<b>Частота возникновения и течение фибрилляции предсердий на фоне инфекции COVID-19</b>	47–50
<i>Баксиян Г.А., Завьялов А.А.</i>	2023 № 3	<b>Бронхиальный свищ – грозное и коварное осложнение в онкологической практике</b>	41–46	<i>Мельченко С.Д.</i>	2023 № 2
<i>Бетуганова А.Т., Барханоева З.А., Мартынова Т.А.</i>	2023 № 3	<b>Бремя ортостатической гипотензии у пожилых</b>	18–20	<b>Суицидальный риск и факторы, способствующие увеличению данного риска</b>	42–46
<i>Болотов А.А., Барчуков В.Г., Галузин А.С., Тен А.М., Онопченко О.В.</i>	2023 № 4	<b>Использование гематологических показателей для прогноза результатов соревнований спортсменов пловцов на основе вероятностных оценок</b>	10–18	<i>Мунжиева М.Б., Норжилова Э.Э., Дубова Е.А., Павлов К.А.</i>	2023 № 2
<i>Бородулин В.В., Сидякина И.В., Поденок И.В., Казаков В.Ф.</i>	2023 № 4	<b>Роль биохимических маркеров в диагностике и реабилитации пациентов с острой церебральной ишемией: обзор литературы</b>	35–42	<b>Фибролампеллярная карцинома печени: клиническое наблюдение и обзор литературы</b>	34–37
<i>Бушманов А.Ю., Кретов А.С., Власова И.В., Ломтева А.А., Вьюнова А.А., Аденинская, Е.Е., Симонова Н.И., Соколовская Л.В.</i>	2023 № 3	<b>Служба профпатологии ФМБА России</b>	05–13	<i>Орлова О.С., Алексина Н.В.</i>	2023 № 3
<i>В. В. Лосева, О.С. Орлова, И.Н. Посохов</i>	2023 № 4	<b>Современные принципы в лечении эпилепсии</b>	31–34	<b>Современные проблемы медицинской этики и деонтологии</b>	14–17
<i>Гаглоева Д.Э., Мисюрин Е.Н., Желнова Е.И., Толстых Т.Н., Рогачева Е.Р., Астрелина Т.А.</i>	2023 № 3	<b>Коронавирусная инфекция COVID19 у пациентов с острым миелоидным лейкозом: обзор литературы и собственные опыт</b>	47–54	<i>Пащенко Н.А., Завьялов А. А., Казаков В.Ф., Тырышкин А. И.</i>	2023 № 2
<i>Грибкова И.В., Завьялов А.А.</i>	2023 № 2	<b>Применение прямых пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями</b>	28–33	<b>Изменения микрофлоры полости рта и развитие орального мукозита при проведении системной противоопухолевой терапии у больных со злокачественными новообразованиями</b>	18–22
<i>Григорьев Ю.Г.</i>	2023 № 1	<b>Врачебные ошибки при заболеваниях бронхо-легочной системы в свете применения новых технологий</b>	27–39	<i>Пащенко Н.А., Махнёва И.С., Метелкина Е.В., Ярилкина С.П., Гришкова Н.О.</i>	2023 № 1
<i>Дубова Е.А., Павлов К.А.</i>	2023 № 4	<b>Особенности патоморфологического исследования протоковой аденокарциномы поджелудочной железы после неoadьювантной терапии</b>	19–25	<b>Специфическая профилактика воспалительных осложнений у пользователей протезами на дентальных</b>	24–26
<i>Ефимова И. Л.У</i>	2023 № 4	<b>Источники изучения патогенеза лучевой болезни</b>	52–57	<i>Посохов И.Н.</i>	2023 № 2
<i>Ефимова И.Л.</i>	2023 № 2	<b>Больница особого назначения (к 75-летию больницы №6)</b>	59–66	<b>Аортальная регургитация в практике терапевта</b>	51–58
<i>Завьялов А. А., Тырышкин А. И.</i>	2023 № 2	<b>Оптимизация критериев оценки качества хирургического лечения злокачественных опухолей пищевода и желудка</b>	13–17	<i>Посохов И.Н.</i>	2023 № 1
<i>Завьялов А.А., Грибкова И.В.</i>	2023 № 3	<b>Особенности пожилых пациентов: как их учитывать при назначении антикоагулянтной терапии?!</b>	35–40	<b>Аортальный стеноз: современное состояние проблемы и терапевтическая практика</b>	46–53
<i>Карпова О.В., Бриль Е.В.</i>	2023 № 3	<b>Аспекты применения антитромботической терапии в сосудистой неврологии</b>	21–26	<i>Посохов И.Н.</i>	2023 № 4
<i>Кружляков Н.М., Мартынов А.В., Губарев К.К., Карпова О.В., Альтишулер Н.Э., Паринов О.В., Самойлов А.С., Попугаев К.А., Петриков С.С.</i>	2023 № 1	<b>Опыт использования экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациента с ингаляционным отравлением соединениями фтора</b>	07–16	<b>К истории суточного мониторингирования артериального давления</b>	62–65
<i>Курьшева Н.И., Наумова В.И., Сергушев С.Г., Перерва О.А., Ким В.Е.</i>	2023 № 1	<b>Применение интравитреальных инъекций: обзор литературы</b>	17–23	<i>Посохов И.Н., Орлова О.С., Бородулина Т.А., Василевский Д.Д.</i>	2023 № 4
<i>Левшин В.Ф., Серова О.Ф., Шутикова Н.В., Седая Л.В.</i>	2023 № 2	<b>Рак молочной железы, ассоцииро-</b>	23–27	<b>Расчёт распространённых показателей вариабельности артериального давления при домашнем мониторингировании с использованием электронных таблиц</b>	43–47
				<i>Праскурничий Е.А., Золотарева А.А., Орлова О.С., Павлов Н.Б.</i>	2023 № 4
				<b>Динамика депрессивных и психосоматических симптомов при гипербарической оксигенации в терапии пациентов с long-covid инфекцией</b>	26–30
				<i>Самойлов А.С.</i>	2023 № 4
				<b>Рецензия на монографию Стресс. Пандемии. Конфликты. Долголетие. Ушаков И.Б., Турзин П.С., Попов В.И.</b>	66–68
				<i>Самойлов А.С., Колбахова С.Н., Казаков В.Ф., Рылова Н.В., Козгунова Л.Д.</i>	2023 № 4
				<b>Ретроспективный анализ восстановительного лечения в условиях соматического отделения коморбидных пациентов, перенесших covid-19</b>	5–9
				<i>Самойлов А.С., Рылова Н.В., Симонов Р.А.</i>	2023 № 2
				<b>Применение PRP-терапии при остеоартрите коленного сустава в клинической и спортивной медицине</b>	5–12
				<i>Серова О.Ф., Седая Л.В., Сидорова Л.И.</i>	2023 № 4
				<b>Навстречу новой жизни: путь длиной в 20 лет</b>	58–61
				<i>Слюсарь А.А., Веткова К.В.</i>	2023 № 4
				<b>Синдром Бадда-Киари под маской пароксизмальной ночной гемоглобинурии: клиническое наблюдение</b>	48–51
				<i>Слюсарь А.А., Муравьёва П.А., Балясин М.В.</i>	2023 № 1
				<b>Опыт применения левилимаба в амбулаторной практике (при оказании первичной медико-санитарной помощи)</b>	40–45
				<i>Федотова Н.А., Бриль Е.В., Зимнякова О.С., Аникина М.А.</i>	2023 № 2
				<b>Деменция. Изменение медицинской терминологии в области когнитивных расстройств, как метод борьбы со стигматизацией Шестопалова М.А., Галкина Т.А., Лищук С.В.</b>	38–41
				<b>Ангиомиолипома носа (клинический случай)</b>	2023 № 1
				<i>Шехтер М.А., Дубова Е.А., Павлов К.А.</i>	2023 № 1
				<b>Тубулокистозная почечно-клеточная карцинома: клиническое наблюдение и обзор литературы</b>	58–62

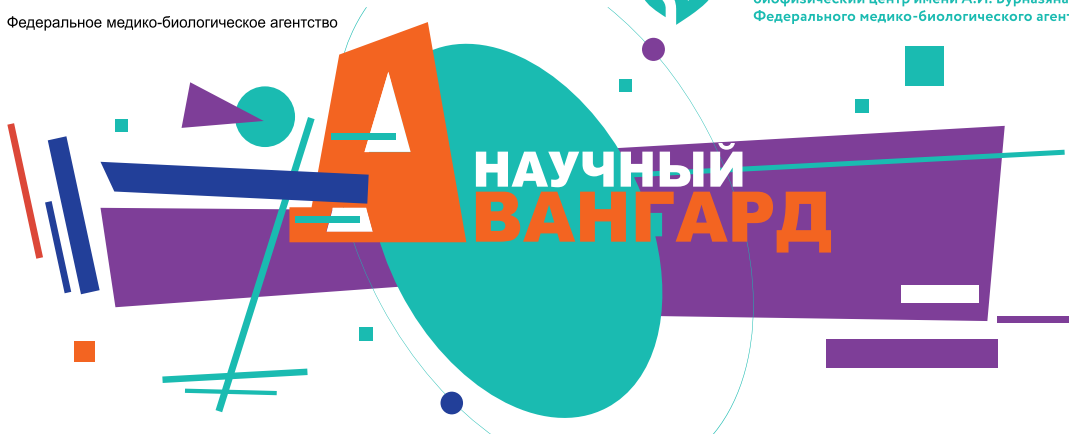


**ФМБА России**

Федеральное медико-биологическое агентство



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



**25 и 28 мая 2024 года**

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования  
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России под председательством генерального директора  
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,  
член-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Самойлова А.С. проводит  
**VI Научно-практическую конференцию «Научный авангард»  
и межвузовскую студенческую олимпиаду  
«Будущее медико-биологической науки».**

**25 мая 2024г. –**

**Межвузовская студенческая олимпиада «Будущее медико-биологической науки».**

**Приглашаются слушателями все желающие.**

**в рамках олимпиады будут проведены:**

- конкурс на знание основ медико-биологической науки среди студентов;
- конкурс по основам использования электрокардиографического и других диагностических методов в клинической практике;
- день открытых дверей, где студенты смогут познакомиться с историей медицинского обеспечения работ в области атомной энергетики, Федерального медицинского биофизического центра, его научным потенциалом и направлениями научных исследований, проводимой образовательной деятельностью, работой аккредитационно-симуляционного центра МБУ ИНО.

**К участию в Олимпиаде приглашаются студенты медицинских вузов и факультетов,  
обучающихся по любому профилю и на любом курсе.**

**По итогам Олимпиады будут определены победители.**

**28 мая 2024г. –**

**VI Научно-практическая конференция молодых ученых «Научный авангард» –  
пленарное и секционные заседания.**

В рамках конференции будет проведена специальная сессия-конкурс студенческих научных работ, выполненных по медико-биологической тематике.

**К участию в работе Конференции приглашаются аспиранты и ординаторы.**

**Докладчикам/авторам публикаций для участия в Конференции  
необходимо до 26 апреля 2024г. подать заявку и статью в оргкомитет.**

Место проведения:

МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,  
г. Москва, ул. Живописная, 46 корп.8 (3 этаж, конференц-зал).

По вопросам участия обращаться к Ответственному секретарю оргкомитета.

e-mail mbu-nauka@mail.ru

