

## ЛАБОРАТОРИЯ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДВИЖЕНИЙ (БИОМЕХАНИКИ)

В июле 2015 г. в ФНКЦ ФМБА России организовано новое подразделение в составе Центра реабилитации и спортивной медицины – лаборатория клинического анализа движений (биомеханики).

Лаборатория предназначена для проведения инструментальной функциональной диагностики двигательной патологии у больных ортопедо-травматологического, неврологического профиля и спортсменов – членов сборных команд России, а именно:

- патология опорно-двигательного аппарата: (спортивные травмы мышечно-связочного аппарата крупных суставов; разрывы крестообразных связок коленного сустава; повреждение вращательной манжеты плечевого сустава; сколиоз и пр.)

- заболевания центральной и периферической нервной системы (центральные парезы и параличи при нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговой и спинальной травме, нейродегенеративных заболеваниях).

С открытием лаборатории клинической биомеханики в арсенале специалистов ФНКЦ появляются такие новейшие технологии как:

- функциональная диагностика двигательной патологии;
- количественная оценка нестабильности крупных суставов;
- функциональная электростимуляция мышц в физиологически обусловленную фазу;
- реабилитация движений с помощью метода биологической обратной связи;

- применение виртуальной реальности для реабилитации лежачих пациентов

Используемые методики позволяют регистрировать биомеханические параметры различных движений: ходьба, движения в верхних конечностях и отделах позвоночника, специализированные спортивные движения.

Чувствительность методик даёт возможность применять их для диагностики как доклинической патологии, например, последствий скрытых травм у спортсменов или ранние формы ортопедических и неврологических заболеваний, так и тяжёлой двигательной патологии – спинальная травма и другие состояния. В первом случае может не быть клинических проявлений, но иметь место на уровне функциональном, во втором – функция, определяемая обычными клиническими методами, может полностью отсутствовать. В любом случае, методики позволяют диагностировать и давать точную количественную и качественную оценку функциональных двигательных нарушений, как на макро, так и на микро уровне.

В настоящее время в лаборатории проводятся исследования больных ортопедического профиля с заболеваниями и повреждениями крупных суставов нижних конечностей, неврологического профиля с парезом верхних конечностей, возникшего в результате церебрального инсульта, и действующих спортсменов сборных команд Российской Федерации.

## ФУНКЦИЯ ХОДЬБЫ У БОЛЬНЫХ С РАЗРЫВОМ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Ахпашев А.А.<sup>1</sup>, Загородний Н.В.<sup>2</sup>, Кауркин С.Н.<sup>1</sup>, Скворцов Д.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи  
и медицинских технологий ФМБА, г. Москва

<sup>2</sup>Кафедра ортопедии-травматологии РУДН, г. Москва

Повреждения передней крестообразной связки (ПКС) остаются одними из самых частых травм коленного сустава. В данном исследовании изучена биомеханика походки по временным, кинематическим и динамическим параметрам у 34 пациентов с верифицированным разрывом ПКС. 11 из них были обследованы до оперативного восстановления ПКС и 23 после него. Исследование пациентов первой группы проводилось в сроки от 1 недели до 6 лет (среднее значение 18 месяцев). Во второй группе от 1,5 месяцев до 5,5 лет (среднее значение 13 месяцев).

Данное исследование не обнаружило специфичных для ПКС функциональных расстройств при произвольной ходьбе по ровной поверхности, как при сравнении с нормой, так и со здоровой конечностью. Однако, имеется тенденция к увеличению амплитуды движений сгибания-разгибания в коленном суставе после восстановления ПКС.

Данный результат даёт основания к ревизии понятия «нестабильность», поскольку убедительной симптоматики на нашем материале получено не было.

*Ключевые слова:* передняя крестообразная связка, нестабильность коленного сустава

## GAIT ANALYSIS AT PATIENTS WITH ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RUPTURE BEFORE AND AFTER SURGICAL TREATMENT

Akhpashev A.A., Zagorodny N.V., Kaurkin S.N., Skvortsov D.V.

The anterior cruciate ligament (ACL) is most often structures to be damaged. In this research investigated biomechanics of walking at the timing, kinematics and dynamics parameters for 34 patients which had verified rupture of ACL. The 11 patients were investigated before surgical treatment and 23 after it. Investigations of patients of the first group were made at the time of 1 week to 6 years after trauma of the knee joint (the average meaning is 18 months). The second group was investigated at the time from 1,5 month to 5,5 years (the average meaning is 13 months).

At the current research we did not find any specific for rupture of ACL functional disturbances during level walking compare to normal data and healthy limp. However, we assume some tendency to increase of flexion-extension movement at the damaged knee joint after surgery.

This result could give us some basis for revision the term of instability, because we did not get definite symptoms at our study.

*Key words:* anterior cruciate ligament, knee joint instability.

## Введение

Повреждения коленного сустава (КС) были и остаются одной из самых распространенных травм опорно-двигательного аппарата (ОДА) человека [Fields K. et al, 2013], приводящих к снижению качества жизни и физических возможностей пациентов, последующему развитию дегенеративных изменений не только коленного сустава, но и смежных сегментов конечности. Широкие возможности для занятий современными видами спорта, опасные, зачастую экстремальные увлечения неподготовленными и начинающими любителями-спортсменами приводят к увеличению количества травм и повышению травматизма во всех группах и слоях населения.

При этом мягкотканые повреждения (повреждения связочного аппарата, суставного хряща и менисков) зачастую могут быть нераспознаны своевременно. Одной из частых травм КС является повреждение связочного аппарата, особенно передней крестообразной связки (ПКС). До настоящего времени в научном сообществе дискутируется вопрос о необходимости восстановления ПКС, сроках восстановления, возрастных критериях пациентов, требующих или не требующих восстановления связочного аппарата. Опытным клиницистам хорошо известны случаи разрыва ПКС с последующим бессимптомным функционированием КС с одной стороны, и выраженной симптоматикой и жалобами на нестабильность и даже боли в КС, с другой.

В течение советского периода истории отечественной травматологии и ортопедии широкое распространение получило применение лавсана при реконструкции связочного аппарата и ПКС КС. По прошествии десятилетий от этой методики отказались, и в настоящее время мы получаем пациентов с исходами лавсанопластики в виде остеоартрозов значительной степени выраженности. Данное обстоятельство повлияло на сложный процесс выбора лечения пациентом, до сих пор встречается расхожее мнение, которое можно выразить кратко «сустав лучше не оперировать».

Безусловно, в последние 15-20 лет качество и технологичность диагностики и оперативного лечения во всем мире и в России выросли. В настоящее время большинство оперативных вмешательств может быть выполнено путем артроскопических методик. Произошел каче-

ственный скачок в лечении повреждений связочного аппарата коленного сустава, уже накоплен достаточный опыт и положительные результаты применения различных имплантатов, фиксаторов, аутопластических и аллопластических материалов. Уже сейчас мы можем утверждать, что профилактика дегенеративно-дистрофических и посттравматических заболеваний КС находится на более высоком качественном уровне.

Одним из показаний для реконструкции ПКС является наличие такой специфической жалобы пациента, как неустойчивость в коленном суставе. Конечно, нестабильность возникает при повреждениях различных связок КС, но по нашим данным, изолированное повреждение ПКС является более частой травмой (более 86% травм связочного аппарата КС), нежели разрыв нескольких связок. Нестабильность КС может возникать в разных условиях, при различных физических нагрузках и движениях. Многие авторы предлагают различные варианты классификации нестабильности КС в зависимости от поврежденных анатомических структур.

В работе Hughston с соавт. [Jack C. et al, 1976] предлагают следующую классификацию:

Линейная нестабильность:

1. Медиальная нестабильность.
2. Латеральная нестабильность.
3. Задняя нестабильность.
4. Передняя нестабильность.

Ротационная нестабильность:

1. Антеромедиальная ротационная нестабильность.
2. Антеролатеральная ротационная нестабильность.
3. Постеролатеральная ротационная нестабильность.
4. Комбинированная ротационная нестабильность.

В то же время, само понятие «нестабильность коленного сустава» определено разными авторами с разных точек зрения. Так, отечественные авторы Котельников Г.П. с соавт. [Котельников Г.П., Чернов А.П., Измалков С.Н., 2001] в монографии описывают концепцию нестабильности КС следующим образом: «Под нестабильностью коленного сустава мы понимаем невозможность активно-

го замыкания его в процессе реализации акта ходьбы без компенсаторных приспособлений организма или поддерживающих ортопедических устройств, а также необычные движения голени, выявляемые в период клинического обследования или во время ходьбы». В работе [M.J. Cross, 1996] описывает состояние нестабильности КС в привязке к биомеханическим терминам: амплитуда движений, физиологическая гибкость, патологическая гибкость или гипермобильность, нестабильность, потеря функции или потеря дееспособности.

Таким образом, функционирование КС в условиях повреждения связочного аппарата в целом, и ПКС в частности, определение показаний и критериев для оперативной реконструкции связочного аппарата КС остаются важными и нерешенными вопросами современной ортопедической науки.

Собственно нестабильность коленного сустава (НКС), как термин, и как определение клинического состояния, имеет различные интерпретации. Варианты понимания лежат между увеличением амплитуды движений, превышающие норму, до наличия определённых клинических симптомов. При разрыве ПКС данный термин, как правило, подразумевает наличие смещения под действием внешней силы мышечков голени относительно мышечков бедра – так называемый симптом «переднего выдвигающего ящика». Другой вариант – это появление движений в суставе, несвойственных для него или увеличение свойственных ему движений выше нормальных. При этом различают пассивную и активную нестабильность [Heide B. 2013]. При пассивной нестабильности увеличиваются пассивные передне-задние или медиальные движения голени относительно бедра, а при активной – данные движения увеличиваются при ходьбе или ряде других движений. Пассивная нестабильность определяется мануально – симптом «переднего выдвигающего ящика» или инструментально, например, посредством артрометра KT1000. Аналогичное измерение активной нестабильности представляется весьма затруднительным, поскольку значительную ошибку вносят мягкие ткани. Исследования передне-задних движений в коленном суставе во время ходьбы посредством систем анализа движений показывают наличие смещений в пределах 30 мм в норме и их значительное уменьшение при по-

вреждении ПКС [Andriacchi T.P., Dyrby C.O. 2005; Gao B., Zheng N.N. 2010]. Это не единственные исследования, где отмечается именно уменьшение амплитуды смещений или обычных движений в коленном суставе. Как отмечено в работе [Heide B. 2013] пациенты с разрывом ПКС используют стратегию ходьбы с уменьшением разгибания коленного сустава. Для последствий реконструкции ПКС также имеются аналогичные результаты [Georgios B. et al, 2015], где обнаружено меньшее значение движений приведения в коленном суставе после выполнения реконструкции ПКС. По данным другого исследования [Hall M., Stevermer C.A., Gillette J.C. 2012] после реконструкции ПКС уменьшается первая амплитуда сгибания в коленном суставе во время теста ходьбы вниз по лестнице, уменьшение момента разгибания для теста по лестнице, как вверх, так и вниз и увеличение момента разгибания в тазобедренном суставе. Как отмечают исследователи, сила сгибателей коленного сустава была существенно уменьшена. При этом, отличий в кинематике между больной и здоровой стороной не было отмечено.

Таким образом, логический смысл понятия «нестабильность» и имеющаяся информация о функциональных последствиях в результате появления нестабильности КС существенно отличаются и требуют дальнейшего исследования.

#### **Материалы и методы**

Всего исследовали 34 пациента с повреждениями передней крестообразной связки (ПКС), из них 11 пациентов – с разрывом ПКС различной давности, и 23 пациента оперированных ранее по поводу реконструкции ПКС. Пациенты с разрывом ПКС составили первую группу, пациенты после реконструкции ПКС – вторую группу. Технику оперативного лечения использовали следующую: стандартная артроскопическая анатомическая реконструкция ПКС аутоплантатом из сухожилий полусухожильной и нежной мышц. Критериями исключения приняли наличие остеоартроза 2 ст. и более по Келгрену, повторные реконструктивные операции на связочном аппарате коленного сустава, травматические полнослойные повреждения суставного хряща более 1 см<sup>2</sup>, повреждения двух и более связок коленного сустава.

Всего в обеих группах мужчин было 22, женщин – 12. При этом, в первой группе коли-

чество мужчин составило 6, а женщин – 5. Во второй группе количество мужчин составило 15, женщин – 8.

Минимальный возраст исследованных пациентов составил 19 лет, максимальный – 58 лет. Минимальный возраст в первой группе – 27 лет, во второй группе – 19 лет. Максимальный возраст в первой группе определяется как 51 года, во второй группе – 58 лет.

Средний возраст пациентов обеих групп составил 35,3 лет. В первой группе средний возраст составил 36,7 лет, во второй – 34,7 лет. Средний возраст мужчин в первой группе составил 38 лет, во второй – 33,8 лет. Средний возраст женщин в первой группе составил 35,2 лет, во второй – 36,4 лет.

Всего в обеих группах исследовали 17 левых коленных суставов и 18 правых. Разница в количестве суставов обусловлена наличием одной пациентки, у которой оперировали и исследовали оба коленных сустава.

Важным фактором, который оценивали у пациентов, является механизм травмы коленного сустава (КС). Выбрали критерий прямая/непрямая травма КС. Всего в обеих группах прямую первичную травму коленного сустава получили 5 пациентов. Остальные 29 пациентов получили травму непрямого характера. Повторную травму коленного сустава получили в различные сроки 11 пациентов, при этом в первой группе таких пациентов было всего 3.

Максимальное время, прошедшее от эпизода травмы до исследования, составило 276 месяцев или 23 года, а минимальное – 1 неделя. Средний промежуток времени от эпизода травмы до исследования составил 46,2 месяца или 3,85 года.

Среднее значение показателя времени, прошедшего от момента травмы до исследования в первой группе, составило 17,7 месяца, при этом минимальное значение составило 1 неделю, а максимальное – 72 месяца или 6 лет. Среднее значение показателя времени, прошедшего от момента травмы до исследования во второй группе пациентов, составило 58,5 месяца или 4,9 года, при этом минимальное значение составило 4 месяца, а максимальное – 276 месяца или 23 года.

Во второй группе исследовали промежуток времени от эпизода травмы до даты оперативного лечения. Среднее значение составило 45,3 месяца, при этом минимум составил 1 мес, а

максимум – 240 месяцев или 20 лет. В группе оперированных пациентов лишь 9 пациентов были прооперированы в течение первого года после травмы, 3 пациентов – в течение второго года после травмы, остальных 11 пациентов оперировали в сроки более 2 лет от даты травмы.

Важным критерием в нашей работе явилась оценка времени, прошедшего от даты операции до момента исследования. Среднее значение этого промежутка составило 13,1 месяца, при этом минимальное значение – 1,5 мес, а максимальное – 66 месяцев или 5,5 лет.

Сопутствующее повреждение мениска в коленном суставе было отслежено у 17 обследованных пациентов (50%), при этом, болевой синдром был выражен только у 16 пациентов; у данной категории больных повреждение мениска не всегда сопровождалось болевым синдромом. Жалобы на нестабильность коленного сустава предъявлял 31 пациент из обследованных, при этом 2 пациента из группы неоперированных пациентов не отмечали какую-либо неустойчивость в коленном суставе.

Исследование биомеханики походки проводилось с помощью безлатформенных инерционных сенсоров (рег. уд. № ФСР 2010/08881). Регистрировались временные характеристики цикла шага, движения в тазобедренных и коленных суставах в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, ударные нагрузки при ходьбе.

Для регистрации сенсоры комплекса в количестве 5 штук фиксировались с помощью специальных манжет на крестце, нижней трети бедра и нижней трети голени левой и правой ноги. После этого производилась регистрация движений и временных характеристик во время ходьбы обследуемых в произвольном темпе на дистанцию 10 метров и при ходьбе в быстром темпе на ту же дистанцию. При необходимости, ходьба повторялась 2-4 раза. В результате регистрации проходов обследуемого на экране компьютера получали гониограммы движений в тазобедренных и коленных суставах в трёх взаимно перпендикулярных плоскостях, кривые вертикальных ускорений сенсоров, фиксированных на голених. Для последующего анализа по данным акселерометров отмечались циклы шага, после чего производился расчёт средних гониограмм движений в суставах за цикл шага и временные характеристики цикла шага.

Определяли следующие временные характеристики: длительность цикла шага (ЦШ) в секундах, остальные параметры в % от длительности ЦШ – период опоры (ПО), суммарный период двойной опоры (ДО), период одиночной опоры (ОО) и момент начала второй двойной опоры (НВД) (табл. 1).

Движения в суставах анализировались следующим образом: тазобедренный сустав – сгибание-разгибание: отмечались амплитуды максимального сгибания в начале ПО «А1» в градусах и фазу данной амплитуды «Х1 %» в % от ЦШ, амплитуду максимального разгибания «А2» в градусах и ее фазу «Х2 %» в % от ЦШ. Для коленного сустава – сгибание-разгибание аналогичные параметры, где «А1» – амплитуда первого сгибания в ПО, а «А2» – махового сгибания в периоде переноса. Их фазы «Х1 %», «Х2 %» соответственно.

Для движений отведения-приведения и ротации обеих суставов регистрировались максимальная «А1» и минимальная «А2» амплитуды и их фазы «Х1 %», «Х2 %» соответственно.

Ударные нагрузки определялись в начале периода опоры «А1, g» и в периоде переноса «А2, g» (два экстремума), а так же их фазы «Х1 %», «Х2 %» соответственно.

Полученные результаты обработаны стандартными методами вариационной статистики.

### Результаты

Временные характеристики ЦШ до и после оперативного лечения имеют нормативные значения без динамики, как на здоровой, так и на поражённой конечности.

На больной стороне имеется увеличение на 4 градуса движений сгибания (А1) после оперативного лечения, но данное отличие не достигает критерия достоверности.

Сгибание-разгибание ТБС на больной стороне в пределах нормы. После лечения суммарное увеличение амплитуды на 6 градусов только на стороне поражения, также отличие не достигает критерия достоверности.

Движения отведения-приведения и ротации в тазобедренных суставах не обнаруживают динамики (табл. 3 и 4).

Движения сгибания-разгибания в коленном суставе в период переноса (А2) показывают тенденцию к увеличению амплитуды, как на больной, так и на здоровой стороне после

проведенного лечения. Однако, отличия недостоверны (табл. 5).

Движения отведения-приведения и ротационные не обнаруживают существенных отличий до и после лечения, как для поражённой, так и для здоровой конечности (табл. 6 и 7).

Ударные нагрузки находятся в пределах 1,6 g, симметричны с обеих сторон, динамика с их стороны после лечения отсутствует (табл. 8).

### Обсуждение и выводы

Первое на, что можно обратить внимание – это отсутствие специфической функциональной симптоматики, характерной для повреждения ПКС в нашем исследовании. Данные, которые приводят другие исследователи, несколько противоречат друг другу. Так [Shabani B. et al, 2015] показывают увеличение разгибания в коленном суставе после оперативного лечения, хотя оно и не достигает значения группы нормы. В другой работе [Yim J.H. et al, 2015] больные с подострой фазой дефицита ПКС показали меньшую амплитуду разгибания в середине ПО, чем на здоровой стороне. Амплитуда ротации голени не отличалась от интактной конечности. Увеличение скорости ходьбы никак не провоцировало появление специфической симптоматики. В исследовании [Hart H.F. et al, 2015] отмечается факт увеличения амплитуды сгибания в коленном суставе на стороне поражения в сроки до 6 мес. после операции, в сравнении с нормой.

В нашем исследовании мы подвергли анализу основные амплитуды сгибания коленного сустава в начале ПО и в периоде переноса. Действительно, амплитуда разгибания (в середине ПО) часто уменьшается (сустав остается в несколько согнутом положении) в результате значительного количества патологических процессов в коленном суставе, включая деформирующий остеоартроз [Asthephen J.L. et al, 2008; Bytyqi D. et al, 2014]. Поэтому в нашем исследовании мы не измеряли данную амплитуду. Можно отметить лишь, что у значительного числа больных до оперативного лечения некоторое ограничение разгибания в суставе можно было отметить. Но, как уже было сказано ранее, это, обычно, первая находка в изменении функции, что ставит под сомнение ее специфичность.

Ряд исследователей получили данные, которые можно определить, как сходные с нашими. В исследовании [Lewek M. et al, 2002] показа-

Таблица 1

**Временные характеристики ЦШ больной (Бол.) и здоровой (Здор.) стороны до и после оперативного лечения**

Параметр	Длит.с.	ПО	ДО	ОО	НВД
Бол. До	1,28±0,13	59,87±0,15	19,79±0,21	39,98±0,14	49,9±0,15
Бол. После	1,28±0,14	59,90±0,28	19,85±0,12	39,97±0,28	49,93±0,36
Здор. До	1,28±0,13	59,77±0,21	19,91±0,13	39,77±0,17	49,70±0,27
Здор. После	1,29±0,14	59,90±0,25	19,89±0,14	39,92±0,21	49,89±0,28

Таблица 2

**Амплитудно-фазовые характеристики движений сгибания-разгибания в тазобедренных суставах больной (Бол.) и здоровой (Здор.) стороны до и после оперативного лечения**

Параметр	X1 %	A1, град	X2%	A2, град
Бол. До	5,64±4,08	20,19±4,85	58,19±2,10	-9,62±5,92
Бол. После	4,15±2,99	24,28±4,50	57,20±2,21	-10,98±5,00
Здор. До	5,95±4,31	23,81±5,30	56,87±2,97	-8,93±4,63
Здор. После	5,80±3,65	23,64±4,34	56,92±2,81	-9,04±4,59

Таблица 3

**Амплитудно-фазовые характеристики движений отведения-приведения в тазобедренных суставах больной (Бол.) и здоровой (Здор.) стороны до и после оперативного лечения**

Параметр	X1 %	A1, град	X2%	A2, град
Бол. До	36,80±21,34	8,95±6,93	74,92±11,91	-1,81±5,29
Бол. После	32,85±17,25	6,14±6,56	76,77±12,10	-2,28±6,26
Здор. До	45,87±16,58	7,76±5,14	78,25±7,81	-3,39±5,26
Здор. После	32,49±18,87	8,49±6,44	72,48±17,70	-1,61±7,41

Таблица 4

**Амплитудно-фазовые характеристики движений ротации в тазобедренных суставах больной (Бол.) и здоровой (Здор.) стороны до и после оперативного лечения**

Параметр	X1 %	A1, град	X2%	A2, град
Бол. До	20,17±23,06	3,43±9,79	53,79±26,88	0,99±7,90
Бол. После	29,26±23,04	2,32±10,28	67,07±19,22	-0,21±7,42
Здор. До	15,44±9,56	0,86±7,65	52,89±24,01	0,82±11,30
Здор. После	19,73±16,54	0,67±7,12	57,57±16,26	2,00±7,87

Таблица 5

**Амплитудно-фазовые характеристики движений сгибания-разгибания в коленных суставах больной (Бол.) и здоровой (Здор.) стороны до и после оперативного лечения**

Параметр	X1 %	A1, град	X2%	A2, град
Бол. До	16,37±3,52	10,39±6,33	74,13±3,90	48,55±13,88
Бол. После	18,93±3,70	10,37±6,98	74,64±1,75	54,10±9,16
Здор. До	14,84±5,56	14,60±6,71	75,49±2,69	50,95±31,41
Здор. После	17,50±2,58	10,65±6,98	75,82±1,83	60,07±5,33

Таблица 6

**Амплитудно-фазовые характеристики движений отведения-приведения в коленных суставах больной (Бол.) и здоровой (Здор.) стороны до и после оперативного лечения**

Параметр	X1 %	A1, град	X2%	A2, град
Бол. До	16,59±21,31	2,65±7,11	74,04±9,33	10,39±11,45
Бол. После	25,13±27,98	0,60±6,01	76,62±9,47	-2,28±14,25
Здор. До	27,98±26,53	1,44±4,78	79,27±7,53	3,43±11,26
Здор. После	23,02±26,38	-1,27±4,48	75,03±11,05	2,57±13,66

Таблица 7

**Амплитудно-фазовые характеристики движений ротации в коленных суставах больной (Бол.) и здоровой (Здор.) стороны до и после оперативного лечения**

Параметр	X1 %	A1, град	X2%	A2, град
Бол. До	17,48±24,51	-1,80±7,34	73,18±18,69	5,94±12,50
Бол. После	22,38±23,87	0,93±9,82	68,87±26,13	1,41±11,94
Здор. До	18,85±25,68	0,12±6,47	69,55±27,12	2,86±12,21
Здор. После	15,43±16,69	3,58±10,57	67,26±22,29	3,77±9,95

Таблица 8

**Ударные нагрузки в начале и конце периода опоры больной (Бол.) и здоровой (Здор.) стороны до и после оперативного лечения**

Параметр	X1 %	A1, g	X2 %	A2, g
Бол. До	6,62±1,78	-1,61±0,22	73,03±5,05	-0,45±0,25
Бол. После	6,45±2,75	-1,59±0,23	74,00±2,74	-0,32±0,16
Здор. До	6,05±3,17	-1,61±0,25	74,89±3,75	-0,38±0,19
Здор. После	7,35±2,29	-1,64±0,17	75,55±2,46	-0,36±0,17

но, что у пациентов с разрывом ПКС, которые имели сильную четырехглавую мышцу бедра, показатели углов в коленном суставе и моментов сил были неотличимы от здоровой группы. В группе со слабой четырехглавой мышцей бедра демонстрировались меньшие значения углов и моментов сил. В другой работе [DeVita P. et al, 1998] по данным исследования кинематики походки не отмечено отличий в результатах реабилитации больных после повреждения ПКС и здоровыми. В исследовании кинематики движений коленного сустава с полным повреждением ПКС [Heide B. 2013] обнаружены минимальные изменения. Один из существенных симптомов – уменьшение разгибания коленного сустава в середине периода опоры. В другом исследовании [Hall M., Stevermer C.A., Gillette J.C., 2012] на уровне данных кинематики движений в коленных суставах, даже при функциональных тестах (ходьба по лестнице) изменений обнаружено не было.

Отметим, что такой простой функциональный тест, как увеличение темпа ходьбы не позволяет обнаружить специфическую для повреждения ПКС симптоматику [Yim J.H. et al, 2015]. Данный момент представляется важным. Мы также проводили аналогичный тест в рамках представляемой работы с аналогичным результатом. Собственно, по этой причине данные ходьбы в быстром темпе не вошли в настоящую работу. Некоторые объяснения данного явления содержатся в работе [Shabani B. et al, 2014]. Авторы обнаружили, что дефицит в результате повреждения ПКС может быть адаптирован функционально, что позволяет предотвращать переднезадние перемещения, но адаптация не может предотвращать ротационную нестабильность. По нашему предположению, основываясь на данных обследования, при обычной ходьбе не развиваются ротационные усилия в суставах, достаточные для появления избыточных амплитуд. Это хорошо вид-

но из таблицы 7. Имеющиеся незначительные амплитуды движений приходится на период переноса, т.е. свободно висящую голень. Из таблицы можно отметить снижение амплитуды ротации в этот период (А2) на стороне поражения. Однако, данное отличие не достоверно.

В определенной степени, на результат нашего исследования также влияет то, что в этой пилотной работе не было возможности, по фактору времени, выполнить исследование на одной и той же группе больных, а расхождение данных в разных группах должно быть заведомо более высоким.

Таким образом, данное исследование показывает, что временные характеристики ЦШ не имеют существенных изменений по сравнению с нормой [Скворцов Д.В., 2007] и со здоровой конечностью. Несмотря на их чувствительность, функциональные изменения в результате разрыва ПКС не достигают порога, при котором данные параметры реагируют.

По движениям в тазобедренных суставах по основной амплитуде сгибания-разгибания достоверных отличий также не обнаружено. Стабильной остаются и фазы экстремальных амплитуд, как для тазобедренного, так и для коленного сустава. Движения отведения-приведения и, особенно, ротационные, также не показывают существенных отличий, как для тазобедренных, так и для коленных суставов. Но, в данном случае, это больше связано с высоким разбросом данных от одного пациента к другому.

Движения сгибания-разгибания в коленных суставах обнаруживают тенденцию к увеличению амплитуды движений на стороне поражения после проведенного оперативного лечения. При этом, основная, маховая амплитуда (А2) ниже таковой для здоровой стороны.

Другими словами, функциональные изменения кинематики коленного сустава при ходьбе по ровной поверхности в произвольном темпе, практически отсутствуют.

Очень интересен результат, полученный для ударных нагрузок, которые регистрировались сенсором, фиксируемым на лодыжках голени. Симметричность не нарушена, ни по амплитуде, ни по фазе (таблица 8). Данный результат пока не представляется возможным сравнить с аналогичными работами, поскольку такая техника измерений начала использоваться относительно недавно и методически

они существенно отличны от применяемой в нашем исследовании [Sinclair J. et al, 2013; Ex-lubeskie С. 2013].

Таким образом, наше исследование показывает, что при ходьбе в обычном темпе по ровной поверхности коленный сустав с поврежденной ПКС не обнаруживает специфической функциональной симптоматики со стороны различных параметров походки и кинематики движений в коленных и тазобедренных суставах. Такой результат даёт основания предполагать, что ПКС при ходьбе по ровной поверхности в произвольном темпе и сохранённой функции мышц не включается в процесс стабилизации КС в переднее-заднем направлении. Поэтому, для обнаружения специфической симптоматики повреждения ПКС необходима разработка специальных двигательных тестов-провокаторов.

Что касается собственно нестабильности КС, как понятия, то в данном исследовании мы не получили больших амплитуд во фронтальной и поперечной плоскости в поражённом КС до операции. Из анамнеза пациентов очевидно, что ощущение неустойчивости в повреждённом КС является последствием неконтролируемых смещений во время ряда движений, а также потери проприоцептивного поля в виде работающей ПКС. У обследованных нами пациентов мы не обнаружили симптомов активной нестабильности по [Heide В. 2013]. Возможно, что данный вид нестабильности является казуистическим или крайним вариантом. Пациент на основании уже имеющегося у него опыта сам пытается избегать ситуаций, когда нестабильность может себя проявить. В том числе, и при обычной ходьбе включаются дополнительные механизмы самоконтроля, что подтверждают исследования [Andriacchi Т.Р., Dyrby С.О., 2005; Gao В., Zheng N.N., 2010], демонстрирующие уменьшение «паразитных» движений в повреждённом КС. Поэтому данное исследование не имеет доказательств в отношении термина «нестабильность» КС, как состояния избыточных движений. Скорее приходится говорить о некой тактике двигательного поведения больных с целью избежать таких или несвойственных в КС движений. В любом случае, термин «нестабильность» приобрёл широкое употребление в ортопедической среде и нуждается в точной конкретизации.

## Литература:

1. Котельников Г.П., Чернов А.П., Измалков С.Н. Нестабильность коленного сустава. Самара. 2001. 229 с.
2. Скворцов Д.В. Диагностика двигательной патологии инструментальными методами: анализ походки, стабилметрия. Т.М. Андреева, М.: 2007. – 640 с.: ил.
3. Joseph A.M., Collins C.L., Henke N.M., Yard E.E., Fields S.K., Comstock R.D. A Multisport Epidemiologic Comparison of Anterior Cruciate Ligament Injuries in High School Athletics. // Journal of Athletic Training 2013;48(6):810–817.
4. Andriacchi T.P., Dyrby C.O. Interactions between kinematics and loading during walking for the normal and ACL deficient knee. J Biomech. 2005 Feb;38(2):293-8.
5. Astephen J.L., Deluzio K.J., Caldwell G.E., Dunbar M.J. Biomechanical changes at the hip, knee, and ankle joints during gait are associated with knee osteoarthritis severity. J.OrthopRes. 2008 Mar; 26(3): 332-41.
6. Bytyqi D., Shabani B., Lustig S., Cheze L., KarahodaGjurgjeala N., Neyret P. Gait knee kinematic alterations in medial osteoarthritis: three dimensional assessment. IntOrthop. 2014 Jun; 38(6):1191-8.
7. Cross M.J. Clinical Terminology for Describing Knee Instability. // Sports Medicine and Arthroscopy Reviews 1996 ;4:313-18.
8. DeVita P., Hortobagyi T., Barrier J. Gait biomechanics are not normal after anterior cruciate ligament reconstruction and accelerated rehabilitation. Med-SciSportsExerc. 1998 Oct;30(10):1481-8.
9. Gao B., Zheng N.N. Alterations in three-dimensional joint kinematics of anterior cruciate ligament-deficient and -reconstructed knees during walking. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2010 Mar;25(3):222-9.
10. Hall M., Stevermer C.A., Gillette J.C. Gait analysis post anterior cruciate ligament reconstruction: knee osteoarthritis perspective. GaitPosture. 2012 May;36(1):56-60.
11. Hart H.F., Collins N.J., Ackland D.C., Cowan S.M., Crossley K.M. Gait Characteristics of People With Lateral Knee OA After ACL Reconstruction. Med Sci Sports Exerc. 2015 Nov;47(11):2406-15.
12. Heide B. Evaluation and characterization of knee joint instability in ACL deficient patients. Ph.D. Dissertation, Berlin University, 2013.
13. Lewek M., Rudolph K., Axe M., Snyder-Mackler L. The effect of insufficient quadriceps strength on gait after anterior cruciate ligament reconstruction. ClinBiomech (Bristol, Avon). 2002 Jan;17(1):56-63.
14. Shabani B., Bytyqi D., Lustig S., Cheze L., Bytyqi C., Neyret P. Gait knee kinematics after ACL reconstruction: 3D assessment. IntOrthop. 2015 Jun; 39(6):1187-93.
15. Yim J.H., Seon J.K., Kim Y.K., Jung S.T., Shin C.S., Yang D.H., Rhym I.S., Song E.K. Anterior translation and rotational stability of anterior cruciate ligament-deficient knees during walking: speed and turning direction. JOrthopSci. 2015 Jan;20(1):155-62.

Информация об авторах:

Загородний Николай Васильевич – заведующий кафедрой травматологии и ортопедии РУДН, д.м.н., профессор, Лауреат премии правительства РФ в области науки и техники, Заслуженный деятель науки Российской Федерации

Скворцов Дмитрий Владимирович – д.м.н., зав. лабораторией клинического анализа движений (биомеханики) Центра реабилитации и спортивной медицины ФНКЦ ФМБА России, профессор кафедры реабилитации и спортивной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Ахпашев Александр Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и артрологии ФПК МР РУДН, Тел.: +79255448851, e-mail: akhpashev@yandex.ru.

Кауркин Сергей Николаевич – н.с. лаборатории клинического анализа движений (биомеханики) Центра реабилитации и спортивной медицины ФНКЦ ФМБА России

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ВТОРИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

Герасимов А.В.<sup>1</sup>, Красильников С.Э.<sup>1</sup>, Кедрова А.Г.<sup>2</sup>, Афонина Н.С.<sup>2</sup>, Нечаева О.Е.,<sup>2</sup> Максименко Т.А.<sup>3</sup>, Косый В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ НСО Новосибирский областной онкологический диспансер

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

<sup>3</sup> КГБУЗ "Алтайский краевой онкологический диспансер"

В статье представлен анализ особенностей гиперпластических процессов эндометрия у больных раком молочной железы (РМЖ), получавших адъювантную терапию тамоксифеном в период с 2011 по 2014 г включительно. 196 пациенток РМЖ с гиперпластическими процессами эндометрия проходили лечение в Новосибирском областном или Алтайском краевом онкологических диспансерах. Гиперплазия, полипы и рак эндометрия были диагностированы на фоне приема тамоксифена, что позволило провести сопоставление клинико-анамнестических, ультразвуковых, морфологических и генетических характеристик эндометрия с целью выделения групп высокого риска развития второго рака, а также предложить патогенетический вариант его профилактики. Статья может быть интересна как акушерам-гинекологам, наблюдающих женщин после лечения РМЖ, так и онкологам, выбирающим препарат для адъювантной терапии.

*Ключевые слова:* эндометрий, тамоксифен, рак молочной железы, рецепторы эстрогенов, гиперплазия эндометрия.

## **MORPHOLOGICAL AND ULTRASOUND CHARACTERISTICS OF ENDOMETRIUM IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AND THE RISK OF SECONDARY TUMORS**

A.V. Gerasimov, S.E. Krasilnikov, A.G. Kedrova, N.S. Afonina,  
O.E. Nechaeva, T.A. Maksimenko, V.V. Kosyi

The analysis of features of endometrial hyperplasia in patients with breast cancer (BC) receiving adjuvant tamoxifen therapy in the period from 2011 to 2014 inclusive. 196 patients with breast cancer with ultrasound criteria of endometrial hyperplasia were examined. A postoperative histopathologic examination revealed that the lesions were endometrial hyperplasias and with 4,1% malignant findings. Hyperplasia, polyps and endometrial cancer were diagnosed in patients receiving tamoxifen, which allowed a comparison clinicoanamnestic, ultrasound, morphological and genetic characteristics of the endometrium to recover a high risk of developing a second cancer, as well as offer a pathogenic variant of its prevention. The article can be interesting as for obstetrician-gynecologist, watching women after breast cancer treatment, and oncologists, choosing a drug for adjuvant therapy.

*Keywords:* endometrium, Tamoxifen, breast cancer, estrogen receptor, endometrial hyperplasias

## Введение

Расширение доступности и улучшение качества маммографии позволило увеличить число случаев рака молочной железы (РМЖ), выявленных на ранней стадии, что, в свою очередь, привело к росту выживаемости больных и поиску путей индивидуализации лечения. Последние крупномасштабные работы по секвенированию генома внесли большой вклад в понимание канцерогенеза различных опухолей, обеспечивая точную информацию о злокачественных мутациях [1,2].

Уже рутинное определение экспрессии рецепторов в опухоли ER, PR и HER-2/Neu позволяет точно определить группу пациенток, нуждающихся в длительной профилактической терапии селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, в частности, тамоксифеном. После его одобрения в 1977 г. опыт применения показал, что в общей популяции больных РМЖ (ER+) тамоксифен снижает риск рецидива РМЖ примерно в полтора раза, а риск смертности – примерно на четверть, за счет его антиэстрогенных свойств в ткани молочной железы [3]. При этом частота и тяжесть рака эндометрия увеличились в 4 раза у женщин, принимающих тамоксифен 5 и более лет [4, 5, 6]. Саркома матки также встречалась более часто среди пациенток, принимавших SERMs более 2 лет [7]. Механизм повышения пролиферации в тканях матки под действием тамоксифена через мембранный рецептор GPER (G-белок, ассоциированный с эстрогеновым рецептором), был подтвержден в клинике и эксперименте, на клеточных линиях человека [8, 9]. По данным многочисленных наблюдений можно предположить, что на ткани матки тамоксифен больше влияет как агонист, при этом в определенных условиях, приоритетно активирует негеномные механизмы транскрипции, связанные с активацией мембранных белков G (рецептор GPR30)/G-белок рецептора эстрогена (рис. 1), что способствует прогрессированию эндометриоза, аденомиоза, миомы матки, гиперплазии эндометрия [10]. Возможно, что гетерогенность эффектов тамоксифена связана с его разными метаболитами, некоторые из которых могут быть генотоксичны. Запуская эстроген независимые, негеномные пути пролиферации, приводящие к активации протеинкиназного пути (MAPK), инсулин-зависимого пути че-

рез инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1), C-МЫС и mTOR-сигнализацей, тамоксифен увеличивает риск развития второго рака.

Также было установлено, что пациенты, получающие тамоксифен, с очень сходными клиническими характеристиками и прогностическими факторами на момент постановки диагноза РМЖ, могут существенно различаться по своей реакции на терапию, следовательно, и по клиническим исходам. Его разноплановые побочные эффекты, от вазомоторных симптомов до развития высокой стромальной пролиферации в матке, приводящей к своеобразной метаплазии - гиперплазии с атрофией желез, крайне индивидуальны, что требует более полного понимания их патогенеза. Накопленные разноплановые клинические данные показывают, что индивидуальные особенности больной имеют важное значение для долгосрочного прогноза развития рака эндометрия и гормонорезистентности ткани молочной железы [11], однако до сих пор нет ответа на вопрос: канцерогенез в эндометрии связан только с прямым действием тамоксифена, или препарат лишь ускоряет развитие второго рака у женщин, имеющих извращенный стероидный метаболизм. Например, бесплодные дамы

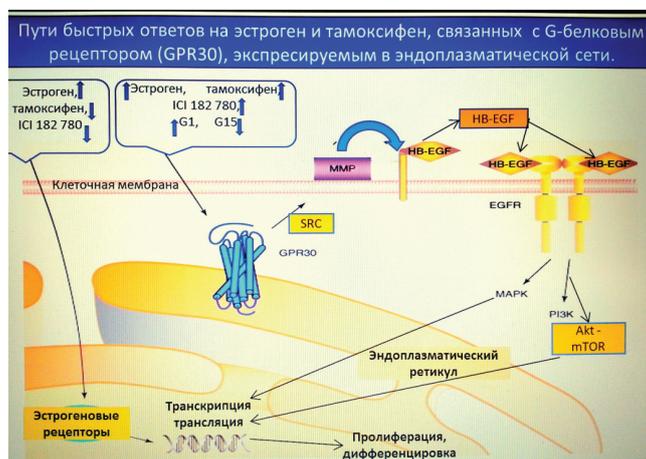


Рис. 1. Положительный клинический эффект тамоксифена напрямую связан с блоком геномных лиганд-зависимых эффектов в рецептор-положительном РМЖ, но в других эстроген-зависимых тканях, или при неблагоприятных условиях, тамоксифен может вызывать эстроген-подобный эффект и гиперпролиферацию через активацию комплекса G-белок рецептора эстрогена GPR30 (негеномный эффект). Например, у пациенток с ожирением хроническая активация комплекса эстроген/инсулин/инсулиноподобный фактор роста, приведет к высокой активности лиганд-независимых эффектов, и через комплекс G-белок рецептора эстрогена GPR30 – к опосредованной стимуляции мембранных рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), что, в свою очередь, стимулирует быстрое фосфорилирование и активирует MAPK ERK1 / 2 сигнал или фосфатидилинозитол-3-киназный путь (PI3K), т.е. возникает высокая трансляционная и транскрипторная активность.

с абдоминальным ожирением [12], или пациентки с особенным ферментным метаболизмом: ароматазы, стероидсульфатазы, эстроген-гидроксилазы, катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и глутатион-S-трансферазы в тканях-мишенях [13]. В этой связи изучение особенностей влияния тамоксифена на эндометрий актуально, так как имеет важное значение для определения стратегии снижения рисков второго рака у больных РМЖ.

### Материалы и методы

Для изучения особенностей гиперпластических процессов эндометрия у больных РМЖ, принимающих тамоксифен, было проведено комплексное обследование 196 пациенток с выявленными ультразвуковыми признаками увеличения М-Эхо более 10 мм. Все пациентки проходили лечение в гинекологических отделениях Новосибирского онкологического диспансера и Алтайского краевого онкологического диспансера и оставались под наблюдением от 12 мес до 5 лет. Средний возраст пациенток составил  $54,6 \pm 1,3$  года, практически половина из них была в пременопаузальном возрасте от 43 до 50 лет, а в состоянии менопаузы находились 53% женщин. Ультразвуковое исследование осуществляли по стандартной методике на аппаратах Acuson Seguoia 512, Voluson 730 pro, Toshiba с использованием вагинального датчика для цветного доплеровского изображения и спектрального анализа. Все обследования были сделаны по единому протоколу, куда вносились данные при первичном и повторных осмотрах.

В обследование женщин, как правило, было включено несколько органов: щитовидная железа, молочные железы с регионарными областями, область послеоперационного рубца, печень, внутренние гениталии. В настоящей работе нами проанализированы данные ультразвуковой томографии (УЗТ) внутренних гениталий, которые были сопоставлены с результатами гистологического исследования эндометриальных образцов. При осмотре в режиме «серой шкалы» оценивались: размеры и контуры матки; толщина, структура, границы миометрия и эндометрия; положение, структура и размеры срединного М-эха; отдельно описывали все узловые образования – их размеры, локализацию, границы, структуру. Также исследование дополнялось цветовым доплеровским картированием всех описанных структур

и области сосудистых пучков матки с обеих сторон, с последующей доплерометрией в зонах аномальной васкуляризации. Максимальная скорость кровотока и индекс резистентности (ИР) были измерены с учетом максимальной толщины эндометрия, миометрия и локализации аномальных образований. Пациентки были отобраны на основании выявленных ультразвуковых изменений эндометрия. После получения согласия на операцию и обработку персональных данных, была выполнена гистероскопия с биопсией эндометрия для установления морфологической структуры найденных изменений. После гематоксилин-эозиновой окраски препаратов, эндометрий оценивался по критериям Международной классификации ВОЗ опухолей женских половых органов, под ред. Р.Дж. Курмана, принятой в 2013 г. [14].

Согласно вышеуказанной классификации, к предраку эндометрия мы отнесли все изменения, в соответствии с кодом ICD-0- 8380/2: гиперплазия без атипии/атипическая гиперплазия/ эндометриоидная интраэпителиальная гиперплазия, а к опухолеподобным процессам: полип, метаплазию, реакцию Ариас-Стелла и лимфомоподобные изменения. Для уточнения морфологических особенностей 34 образца ткани были подвергнуты гистоиммунохимическому анализу и 23 образца – молекулярному анализу.

Все морфологические диагнозы сопоставлялись с анамнезом пациентки (длительность приема тамоксифена, форма рака молочной железы, период жизни: менопауза или предменопауза, акушерско-гинекологический анамнез), также оценивался индекс массы тела больной, наличие сахарного диабета или других системных заболеваний. Данные о дате оперативного вмешательства, сроках начала тамоксифен-терапии, появление рецидивов, метастазов или заболеваний эндометрия были получены из историй болезни или амбулаторных карт. После верификации диагноза 36 пациенткам с предраком эндометрия (8380/2) была установлена внутриматочная спираль с левоноргестрелом (Мирена), а пациенткам с ИМТ >28 назначался препарат Глюкофаж® Лонг 500мг (метформин пролонгированного действия).

Иммуногистохимическое исследование проводили по традиционным методикам на препаратах, подготовленных из парафиновых блоков, после гидротации в буфере Dako S 1699 с

последующим блокированием эндогенной пероксидазы реакцией в растворе Dako S 2023. Далее иммуногистохимическое окрашивание проводили в растворе Autostainer Plus (Dako A/S, Glostrup, Дания) с использованием в качестве антител GPER/GPR30 (AF5534), а также моноклональные мышинные антитела ER $\alpha$  (м 7047, Dako) в разведении 1:50. Для визуализации в реальном времени применена система K5001, Dako™ [15]. ПЦР в реальном времени проводили с использованием ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems) со следующими образцами предварительно изготовленных анализов (Applied Biosystems): Hs00173506\_m1 (GPER), Hs00174860\_m1 (ER $\alpha$ ), Hs00230957\_m1 (ER $\beta$ ), Hs99999903\_m1  $\beta$ -актина (ACTB) и Hs99999142\_m1 циклин-зависимой ингибитор киназы 1A (CDKN1A), а также PTEN.

Оценка производилась в соответствии с калибровочной кривой, полученной с помощью серийных разведений матрицы ДНК (80 - 0,08 нг). Результаты выражали в виде относительных величин. Для Вестерн-блоттинг метода, 12 образцов были подвергнуты измельчению в QIAGEN TissueLyser (Retsch Technology GmbH, Наан, Германия) с последующей оценкой мембранной фракции белка GPER, с использованием антител AF5534 (R & D Systems Inc., Миннеаполис, Миннесота, США), оценивающей внеклеточный N-конец человеческого GPER. Статистическая обработка результатов для оценки значимости различий между группами выполнена с помощью теста Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса, тест Спирмена был использован для оценки ранговой корреляции между различными анализами мРНК и окрашиванием. Тест Jonckheere применялся для оценки значимости тенденций между группами, а тест Фишера – для количественного сравнения образцов по группам.

Все тесты были стратифицированы в соответствии с выражением экспрессии GPER и 5% уровнем значимости. Для оценки риска второй малигнизации у больных РМЖ, получавших тамоксифен, была выбрана оптимальная совокупность признаков с уровнем значимости  $p < 0,05$  и определена регрессионная функция для гиперпластических процессов.

### Результаты исследования

Все наши пациентки находились под мониторингом в процессе гормонотерапии тамоксифеном РМЖ. Среди ультразвуковых находок

самой распространенной патологией были доброкачественные процессы внутренних гениталий: множественная миома матки (12,3%), аденомиоз (17,3%), сочетание миомы матки и аденомиоза (8,6%), киста яичника (3,1%), гиперплазия эндометрия (24,5%), полип эндометрия (6,1%). Вместе с тем, у 4,1% больных комплексное обследование позволило выявить злокачественную патологию эндометрия. Интервал от начала лечения РМЖ до диагностики второй опухоли составил от полутора до четырех лет. Первично диагностическое значение для этих новообразований имела эхография. Средние значения М-эхо у пациенток составило  $13,2 \pm 2,1$  мм, причем не было достоверных различий при диагнозах атрофической метаплазии и гиперплазии. Все неоплазии эндометрия были обнаружены на 1а стадии, что, возможно, связано с онкологической настороженностью пациенток после ранее выявленного РМЖ, а также проводимого врачами активного мониторинга. Характеристика больных по морфологическому и ультразвуковому критериям представлена в таблице 1.

Ультразвуковые характеристики изменений эндометрия на фоне приема тамоксифена были разнообразными, но во всех отобранных нами случаях эндометрий не соответствовал фазе цикла или состоянию менопаузы, имел неоднородную структуру: от атрофии с единичным полиповидными образованиями, размерами 0,3-1,5 см – 17,3%; до увеличения среднего М-Эхо от 6 до 19 мм с неоднородными кистозными включениями – 82,7%. Гиперплазия эндометрия, диагностируемая только по данным УЗТ, в большинстве случаев была ложноположительным диагнозом.

При морфологическом исследовании найденные изменения соответствовали только метаплазии со стромальной дегенерацией, при этом других признаков патологии эндометрия не обнаруживалось. С учетом того, что для морфологического контроля нами были отобраны пациентки лишь с визуализированными признаками гиперплазии, то число ошибочных ультразвуковых диагнозов составило 70,4%. Чаще такие изменения эндометрия встречались у женщин в менопаузе, чем в пременопаузе. Таким образом, мы еще раз акцентируем внимание на том, что ультразвуковая картина изменений эпителия матки при длительном приеме тамоксифена имеет

Таблица 1

## Ультразвуковые характеристики в зависимости от морфологических находок

Состояние эндометрия по морфологии	Число больных N=196	Ультразвуковые характеристики
Гиперплазия без атипии	24 (12,2%)	Неравномерное М-Эхо, единичные локусы кровотока
Эндометриоидная интраэпителиальная гиперплазия	12 (6,1%)	Диффузное утолщение М-Эхо, единичные локусы кровотока
Полип	14 (7,2%)	Атрофия эндометрия, отдельные гипоэхогенные образования с единичным локусом артериального кровотока
Метаплазия	138 (70,4%)	Увеличение срединного М-Эхо и его неоднородность за счет кистозных включений, отсутствие патологического кровотока
Рак эндометрия	8 (4,1%)	Неравномерное М-Эхо, есть участки усиленного кровотока

ряд особенностей: гетерогенность структуры; множественные анэхогенные кистозные включения разного диаметра; срединные маточные структуры утолщены в сравнении с нормой в постменопаузе. При этом толщина эндометрия может иметь размеры атрофии (1-2 мм) с полиповидными включениями, или значительно увеличиваться и иметь неоднородные кистозные лакуны (рис. 2).

При истинной гиперплазии эндометрия, также, как и при раке, картина эндометрия имела несколько эхографических картин: диффузное утолщение эндометрия с диффузными локусами кровотока, при доплерометрии индекс резистентности варьировал от 0,43 до 0,6; локальное неравномерное утолщение эндометрия в области дна или трубного угла с участками кровотока внутри гипоэхогенной структуры; гипоэхогенные полиповидные включения, деформирующие контур полости матки с единичными участками кровотока (рис. 3).

Клинические проявления болезни в виде кровотечения или кровомазания встречались у 29 больных, что составило 14,8%.

Морфологические особенности метаплазии эндометрия, развивающейся на фоне приема тамоксифена, показали, что в строме развиваются характерные признаки гипертрофии с явными признаками усиленной пролиферации базального слоя. В то же время, поверхность самого эндометрия минимальна, достаточно гладкая и плотная, что затрудняет забор материала для гистологии путем пайпель-биопсии. Интересно, что в большинстве случаев тамоксифеновые изменения в эндометрии имеют стромальную локализацию (рис. 4), а при развитии уже эндометриоидного рака преобладает паренхиматозная реакция (рис. 5).

Также в тканях, видоизмененных тамоксифеном, определяется выраженная гиперэкспрессия рецептора GPR30/ G-белок рецептора эстрогена, особенно в образцах эндометриаль-

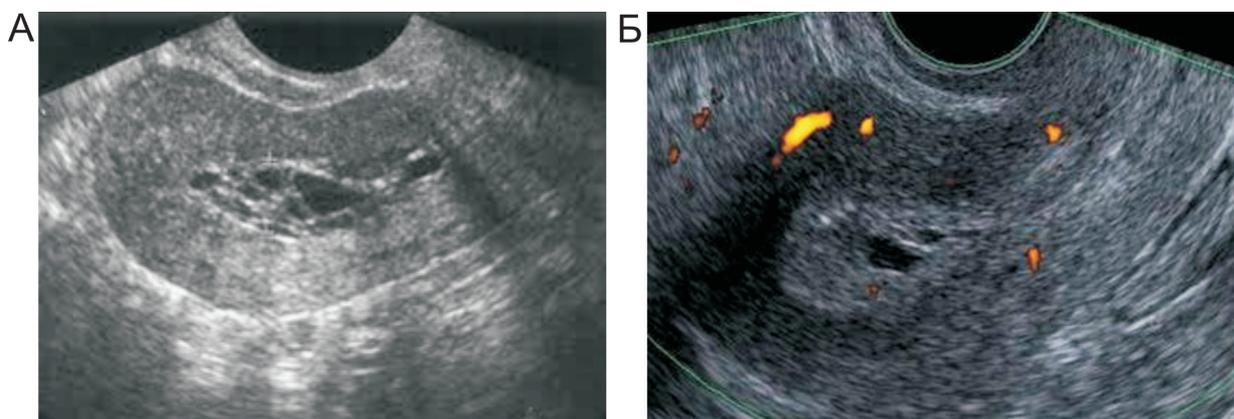


Рис. 2. ультразвуковая картина изменений эпителия матки при длительном приеме тамоксифена

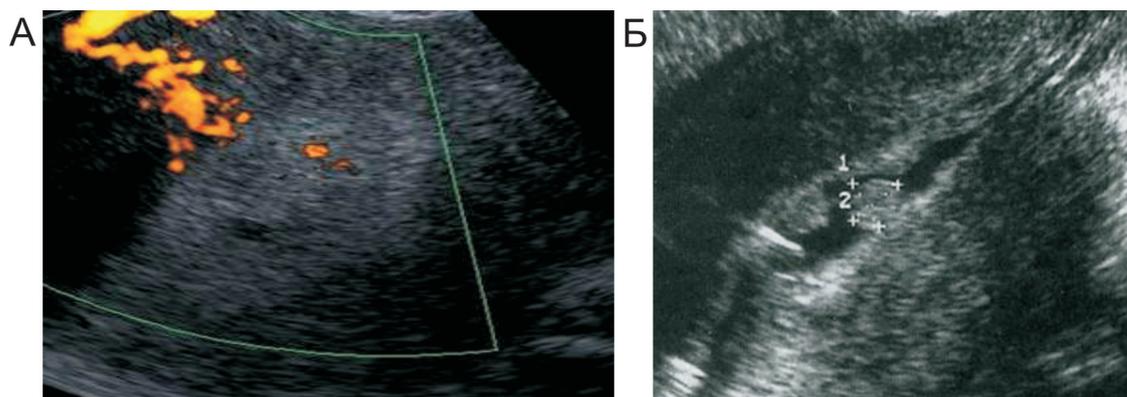


Рис. 3. А. — гиперплазия эндометрия, Б. — полип эндометрия у пациенток РМЖ, принимающих тамоксифен более 6 мес.

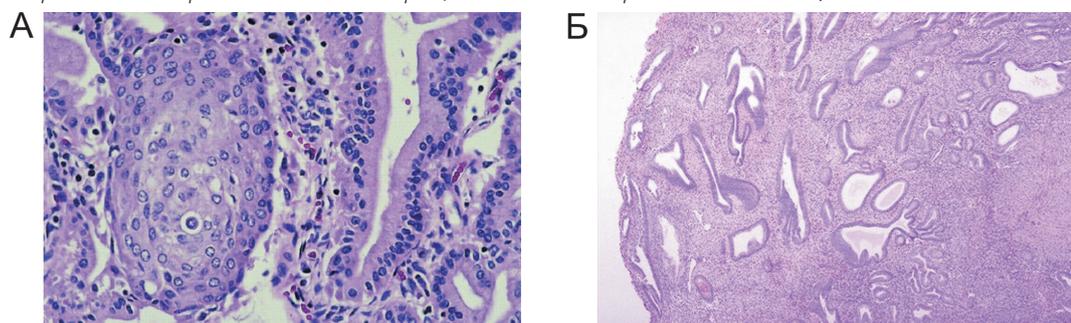


Рис. 4. А. — стромальные изменения эндометрия после приема тамоксифена. Б. — кистозная метаплазия эндометрия

ной интраэпителиальной неоплазии, что вероятно и является причиной высокой пролиферативной активности базального слоя, в среднем, Ki 67 в образцах находился в диапазоне от 30 до 40%. Также для эндометриальной интраэпителиальной неоплазии был характерен очаговый характер роста, без проникновения в строму, и наличие атипичных клеток, преимущественно железистого типа, потеря гена-супрессора PTEN.

За 3 года наблюдения у 36 больных РМЖ, которым была установлена ВМС «Мирена», не выявлено рецидивов гиперпластических процессов эндометрия и РМЖ. УЗИ контроль выполнялся 1 раз в 3 мес, а морфологический контроль – каждые 6 мес. Также не наблюдалось рецидивов болезни у 27 больных с высоким ИМТ, принимавших метформин.

### Обсуждение

Увеличение продолжительности жизни пациенток РМЖ на фоне длительной гормонотерапии ставит актуальные задачи по выявлению факторов риска развития вторых раков и нивелирования побочных эффектов лекарственной терапии. Широкое применение микрочипов для определения статуса ER, PR и HER-2/Neu, привело к более глубокому по-

ниманию особенностей опухолей и канцерогенеза вторых неоплазий. Тем не менее, есть еще значительные возможности для улучшения современной лекарственной терапии, такие как индивидуальный выбор препарата, профилактическое использование лекарств, снижающих риски гормонотерапии тамоксифеном. Разные действия тамоксифена, в том числе и эстрогенная реакция на эндометрий, скорее всего зависят от его активных форм, получающихся при метаболизме ферментами цитохрома P 450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 и CYP2C19). При этом, каждое производное имеет свою специфику и сродство не только к традиционным мишеням препарата, как ER $\alpha$  и ER $\beta$ , но и к G-белку, ассоциированному с эстрогеновым рецептором (GPR30).

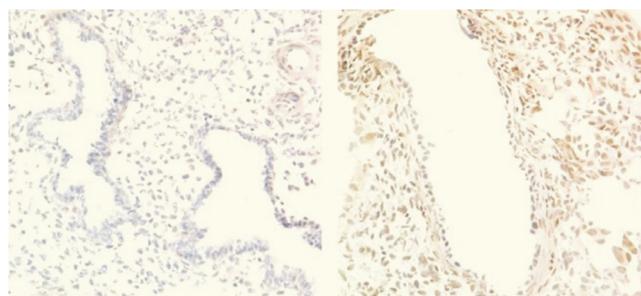


Рис. 5. Экспрессия рецепторов GPER, в нормальном секреторном эндометрии и на тамоксифене.

Таблица 2

**Экспрессия рецептора GPER и ER в зависимости от морфологических изменений, вызванных приемом тамоксифена, иммуногистохимическое исследование 34 образцов (рис. 5)**

Состояние эндометрия по морфологии	Число образцов N=34	Гипер экспрессия GPER N=28	Гиперэкспрессия ER $\beta$ N=15	Потеря гена супрессора PTEN N=12
Гиперплазия без атипии	6	4	1	2
Эндометриоидная интраэпителиальная гиперплазия	5	5	4	4
Полип	3	2	0	-
Метаплазия	13	11	5	0
Рак эндометрия	7	6	5	6

Интересно, что два основных метаболита тамоксифена – 4-гидрокси-N-десметил тамоксифен и 4-гидрокси-тамоксифен имеют в 10 раз выше авидность (K D 3-6 нмоль / л) к рецептору GPR30, чем ER $\alpha$  связывается эстрадиолом. Это предполагает преимущественное эстрогеноподобное, пролиферативное действие в тканях-мишенях, таких как эндометрий. Преимущественно негеномный путь активации транскрипции, особенно устойчивый при наличии инсулинорезистентности у больной, т.е. у пациенток с избыточным весом [16]. Наши данные также показали, что предрак и рак эндометрия, индуцированный приемом тамоксифена, очень разнороден, но всегда будет эндометриоидного I типа.

Среди женщин с выявленными сонографическими изменениями М-эхо, на фоне приема тамоксифена, преобладали пациентки с ИМТ >28, и комплекс мероприятий по нормализации веса, включая повышение чувствительности ткани к инсулину (метформин) имел положительный эффект в долгосрочной перспективе.

Интересно, что при любом снижении активности фермента CYP2D6 цитохрома р450, например, препаратами пароксетин или флуоксетин, уменьшается прямое действие тамоксифена, что приведет к рецидиву РМЖ или развитию негеномных пролиферативных процессов в матке [17]. Идентификация активирующих мутаций киназ (например PIK3CA и FGFR2) и потеря функции генов, связанных с восстановлением поломок ДНК (например PTEN) может привести к луч-

шему пониманию биологии и подбору препаратов, снижающих риски [18].

Таким образом, наш ультразвуковой отбор изменений эндометрия у пациенток, принимающих тамоксифен, показал, что риск развития предрака и рака эндометрия существует, и женщин следует приучать к системному обследованию органов женской репродуктивной системы. Также они должны быть обследованы, включая гистероскопию, перед назначением гормонотерапии РМЖ, и незамедлительно сообщать врачу о всех кровянистых выделениях из влагалища. При диагностированных гиперпластических процессах эндометрия пациентке должен быть подобран новый препарат из арсенала средств гормонотерапии РМЖ или предприняты профилактические меры по снижению рисков развития второго рака. Например, ВМС «Мирена» уменьшает эстрогеноподобное действие тамоксифена и профилактирует развитие рака. Так как доказано, что ожирение является не только основным фактором риска для более агрессивного заболевания, но и увеличивает побочные эффекты тамоксифена, целесообразно у таких больных применять ингибиторы ароматазы, так как они чаще имеют мутации в 3 экзоне гена *CTNNB1*, и более низкий уровень экспрессии рецепторов эстрогена.

При высоком риске развития рака эндометрия возобновление гестоген-терапии является положительным моментом, так как уменьшает пролиферацию эндометрия, повышает апоптоз и ингибируют эффекты активации регуляторных белков клеточного цикла.

Таким образом, восстановление прогестеронового контроля в эндометрии имеет особое значение для профилактики рака и является целью прогестин-терапии.

Учитывая, что длительное применение тамоксифена увеличивает экспрессию рецепторов прогестерона в предраке эндометрия, то применение левоноргестрела, гестогена с ан-

дрогенными свойствами, является патогенетической профилактикой уже на этапе метаплазий. Идентификация активирующих мутаций киназ (например PIK3CA и FGFR2) и потери функции генов, связанных с восстановлением ДНК (PTEN), может привести к лучшему пониманию биологии опухоли и снижению рисков второго рака [19].

### Литература:

1. Kangaspeska S, Hultsch S, Edgren H, et al. Re-analysis of RNA-Sequencing Data Reveals Several Additional Fusion Genes with Multiple Isoforms. *PLoS ONE* 7(10): e48745. doi:10.1371/journal.pone.0048745
2. Davies C, Pan H, Godwin J, et al; Adjuvant Tamoxifen. Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805–816.
3. Bernstein, L., Deapen, D., Cerhan, J.R., Schwartz, S. M., Liff, J., McGann-Maloney, E., et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1654-62.
4. Bergman L, Beelen M.L., Gallee M.P., Hollema H., Benraad J. et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000; 356: 881–887.
5. Goldstein, S.R. The effect of SERMs on the endometrium. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 2001; 949:237-242
6. Wickerham D.L., Fisher B., Wolmark N., Bryant J., Costantino J., Bernstein L., et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2758–60.
7. Kim Mi-Jin, Kim Tae-Hee, Lee Hae-Hyeog, et al. G-protein Coupled Estrogen Receptor (GPER/GPR30) and Women's Health. *J. Menopausal Med.* 2015 Aug; 21(2): 79–81.
8. Du G.Q., Zhou L., Chen X.Y., Wan X.P., and He, Y.Y. The G protein-coupled receptor GPR30 mediates the proliferative and invasive effects induced by hydroxytamoxifen in endometrial cancer cells. *Biochem. Biophys Res Commun* 2002;420: 343–49.
9. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G and Luerti M: Histopathologic behavior of endome-

trial hyperplasia during tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;101:269–273.

10. Berlière M, Charles A, Galant C and Donnez J: Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol.* 1998, 91:40–44.

11. Clarke R, Cook KL, Hu R, et al: Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response, autophagy, and the integrated regulation of breast cancer cell fate. *Cancer Res.* 2012; 72:1321–1331. Endometrial cancer. Practice Bulletin No. 149. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;125:1006–26.

12. Haas E, Bhattacharya I, Brailoiu E, et al. Regulatory role of G protein-coupled estrogen receptor for vascular function and obesity. *Circ Res.* 2009 Feb 13;104(3):288-291.

13. Бочкарева Н.В. Особенности метаболизма и рецепции эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Автореферат дисс... докт.мед.наук. Томск, 2007.

14. Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, C. Simon Herrington, Robert H. Young, (Eds.): WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Tumours of the uterine corpus. IARC: Lyon 2014, p. 121-154.

15. Plante B, Lessey B., Taylor R., et al. G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPER) Expression in Normal and Abnormal Endometrium. *J. Reproduction Science*, 2012 Jul; 19(7): pp. 684–93.

16. Knapp P, Chabowski A, Blachnio-Zabielska A, Walentowicz-Sadlecka M, Grabiec M, Knapp PA. Expression of estrogen receptors (alpha, beta), cyclooxygenase-2 and aromatase in normal endometrium and endometrioid cancer of uterus. *Adv Med Sci* 2013; 58:96-103.

17. Prossnitz ER, Barton M. Estrogen biology: new insights into GPER function and clinical opportunities.

Mol Cell Endocrinol 2014; 389: 71-83.

18. Dedes J.K., Daniel Wetterskog, Alan Ashworth, Stan B. Kaye Emerging therapeutic targets in endometrial cancer Nature Reviews Clinical Oncology 2011;8:261-271.

19. Smith HO, Leslie KK, Singh M, et.al. GPR30:

a novel indicator of poor survival for endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 2007 Apr; 196(4): 386.e1-9; discussion 386.e9-11.

20. Prossnitz ER, Barton M. Estrogen biology: new insights into GPER function and clinical opportunities. Mol Cell Endocrinol 2014; 389: 71-83.

*Информация об авторах:*

*Красильников Сергей Эдуардович – зав. отделением онкогинекологии Новосибирского областного клинического онкологического диспансера  
Адрес: г. Новосибирск ул. Плеханова 2*

*Герасимов Алексей Владимирович – врач Новосибирского областного клинического онкологического диспансера*

*Кедрова Анна Генриховна – д.м.н., профессор, зав. онкологическим отделением ФНКЦ ФМБА России  
Тел.: 8 (916) 135-96-00, e-mail: kedrova.anna@gmail.com*

*Максименко Татьяна Анатольевна – зав. отделением гинекологии Алтайского краевого онкологического диспансера*

*Афони娜 Наталья Сергеевна – начальник отдела ОМС ФНКЦ ФМБА России  
Тел.: 8-495-223-17-41, e-mail: dr.Afonina@mail.ru,*

*Нечаева Ольга Евгеньевна – врач ультразвуковой диагностики ФНКЦ ФМБА России*

*Косый Валентина Васильевна – врач-онколог онкологического отделения ФНКЦ ФМБА России*

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ,  
СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ИНТЕРВЕНЦИОННОМУ ЛЕЧЕНИЮ  
БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ  
БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST**

Ардашев А.В., Стаферов А.В., Конев А.В., Афолина Н.С.,  
Негрун Н.И., Химий О.В., Челомбитко Е.Г.

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи  
и медицинских технологий ФМБА России, Москва*

В статье рассматриваются современные подходы к диагностике и определению индивидуального профиля риска у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Представлены основные принципы определения выбора той или иной стратегии лечения и временные интервалы для ее проведения. Изложены технические особенности выполнения интервенционного лечения в данной группе пациентов, обсужден выбор того или иного метода реваскуляризации миокарда.

*Ключевые слова:* острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, стратификация риска, интервенционное лечение, чрескожное коронарное вмешательство.

**CURRENT APPROACHES FOR THE DIAGNOSIS,  
RISK STRATIFICATION AND INTERVENTIONAL TREATMENT  
OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES  
WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION**

Ardashev A.V., Staferov A.V., Konev A.V., Afonina N.S., Negrun N.I.,  
Himii O.V., Chelombitko E.G.

This article reviews current approaches to diagnosis and determination of the individual risk of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. Guidelines for determining the choice of treatment strategy and the time slots for its implementation are discussed. We describe the technical features of the implementation of interventional treatment in this group of patients; the choice of methods of myocardial revascularization is discussed.

*Key words:* acute coronary syndromes without ST-segment elevation, risk stratification, interventional treatment, percutaneous coronary intervention.

### Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию [1]. Все пациенты, госпитализируемые с острой болью в грудной клетке, распределяются следующим образом: 5-10% – острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМспST), 25-30% – ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), 15% другие кардиальные патологии и 50% – некардиальные заболевания [2-7]. Таким образом, только у 30-40% пациентов с первичным диагнозом ОКС причиной ухудшения клинического состояния будет являться дестабилизация ишемической болезни сердца (ИБС), и среди них – до 80% не будут иметь подъема сегмента ST. ОКСбпST включает в себя ОИМ без подъема сегмента ST (ОИМбпST) и нестабильную стенокардию (НС) [1].

Если у пациентов с ОКСспST тактика заключается в немедленной (как только возможно быстрой) реперфузии миокарда с помощью первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или фибринолитической терапии, то пациенты с ОКСбпST представляют более разнородные группы, в отношении которых интенсивность и сроки вмешательства выбираются с учетом оценки индивидуального риска (на основе шкал GRACE или TIMI) [1].

Все вышесказанное, на наш взгляд, определяет актуальность рассмотрения тактики ведения пациентов с ОКСбпST в свете недавно вышедших обновленных и дополненных рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ОКСбпST.

### Клинические проявления

Ведущим симптомом ОКС, как правило, является боль в груди. Клинические проявления ОКСбпST включают в себя различные симптомы. Традиционно выделяют несколько клинических вариантов течения ОКС:

- длительная (более 20 минут) ангинозная боль в покое;
- впервые возникшая стенокардия II-III функционального класса по классификации Канадского кардиологического общества [8];
- недавнее прогрессирование ранее стабильной стенокардии, по крайней мере до

III функционального класса (стенокардия crescendo);

- постинфарктная стенокардия.

Типичный клинический симптом ОКСбпST – боль или тяжесть за грудиной («грудная жаба»), иррадиирующая в левую руку, шею или челюсть, которая может быть интермиттирующей (обычно продолжается несколько минут) или стойкой. Боль может сопровождаться потливостью, тошнотой, болью в животе, одышкой или обмороком. Нередко отмечаются атипичные проявления, такие как боль в эпигастральной области, диспепсия или изолированная одышка. Атипичные симптомы чаще отмечаются у пациентов пожилого возраста, у женщин, а также лиц, страдающих сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек или деменцией [9-11]. Отсутствие боли в груди является причиной несвоевременной диагностики и неадекватного лечения.

Трудности диагностики обычно возникают в тех случаях, когда ЭКГ нормальная или практически нормальная, или, наоборот, если на исходной ЭКГ имеются изменения, связанные с нарушением внутрижелудочковой проводимости или гипертрофией левого желудочка. Заподозрить диагноз ИБС помогают некоторые особенности клинической картины. Так, усиление симптоматики при физической нагрузке и ее облегчение в покое увеличивает вероятность наличия ишемии миокарда. Следует отметить, что купирование симптомов при применении нитратов является неспецифичным признаком для стенокардитической боли [11].

У пациентов с подозрением на ОИМ в отделении неотложной помощи диагностическая информативность такого симптома, как «боль в груди», в целом, ограничена [11]. Пожилой возраст, мужской пол, семейный анамнез ИБС, СД, гиперлипидемия, гипертония, почечная недостаточность, предшествующая симптоматика ИБС, а также атеросклеротическое поражение периферических или брахиоцефальных артерий увеличивают вероятность развития ОКС. Важное значение имеет выявление факторов, провоцирующих развитие ОКСбпST, таких как анемия, инфекция, воспаление, лихорадка и метаболические или эндокринные заболевания (особенно патология щитовидной железы).

## Методы диагностики

### *Физикальное обследование*

Осмотр пациентов с подозрением на ОКСбпST чаще всего ничем не примечателен. При аускультации сердца может быть выявлен систолический шум, вследствие остро развившейся митральной регургитации, что связано с неблагоприятным прогнозом [12]. Реже систолический шум может указывать на механические повреждения миокарда (разрыв папиллярных мышц или дефект межжелудочковой перегородки) в подострой стадии ОИМ, возможно недиагностированного.

Важная цель физикального обследования – исключение некоронарогенных причин боли в сердце (например, тромбоэмболии легочной артерии, расслоения аорты, миокардита или перикардита, стеноза аортального клапана) или экстракардиальных причин (например, пневмонии или заболеваний опорно-двигательного аппарата). Расстройства желудочно-кишечного тракта (например, спазм пищевода, эзофагит, язва желудка, холецистит, панкреатит) также должны быть рассмотрены в дифференциально-диагностическом поиске [11, 13]. Разница АД на верхних и нижних конечностях, набухшие яремные вены, шумы в сердце, шум трения перикарда, боль при пальпации и пальпируемое образование в брюшной полости позволяют заподозрить другие диагнозы. Некоторые физикальные данные, такие как бледность, потливость или тремор, указывают на анемию или тиреотоксикоз, которые могут спровоцировать развитие ОКСбпST [14].

### *Инструментальные методы диагностики*

#### *Электрокардиография*

ЭКГ в 12 отведениях – первоочередной метод диагностики, используемый при подозрении на ОКСбпST. ЭКГ следует регистрировать в течение первых 10 минут после поступления в приемное отделение или, в идеале, при первом контакте с медицинским персоналом еще на догоспитальном этапе. ЭКГ должен немедленно проанализировать опытный врач [15]. Несмотря на то, что ЭКГ при ОКСбпST может оказаться нормальной, более чем у одной трети пациентов регистрируются характерные нарушения, включающие депрессию сегмента ST, транзиторную элевацию сегмента ST и изменения зубца T [16, 17]. Если исходная ЭКГ нормальная или результаты ее неод-

нозначны, то необходимо регистрировать ЭКГ в динамике. Важное значение имеет сравнение полученных данных с предыдущими ЭКГ, особенно при наличии заболеваний сердца, таких как гипертрофия левого желудочка или перенесенный ИМ. ЭКГ следует зарегистрировать повторно, по крайней мере, через 3 ч, 6-9 ч и 24 ч после обращения к врачу и немедленно при рецидиве боли в груди [1]. Рекомендуется также зарегистрировать ЭКГ перед выпиской. *Необходимо учитывать, что нормальная ЭКГ не исключает диагноз ОКСбпST.* В частности, при ишемии в бассейне огибающей артерии или изолированной ишемии правого желудочка изменения на ЭКГ в 12 отведениях часто отсутствуют, однако они могут быть выявлены в отведениях V7–V9 и отведениях V3R и V4R, соответственно [18]. У пациентов с блокадой ножки пучка Гиса или искусственным водителем ритма ЭКГ малоинформативна в диагностике ОКСбпST.

ЭКГ при поступлении позволяет предсказать риск в острую фазу [17]. Больные с депрессией сегмента ST имеют худший прогноз, чем пациенты с нормальной ЭКГ [19, 20]. Депрессия сегмента ST  $\geq 0,05$  мВ в двух или более соседних отведениях в сочетании с соответствующими клиническими проявлениями позволяет заподозрить ОКСбпST и имеет важное прогностическое значение [19]. Депрессия сегмента ST в сочетании с преходящим его подъемом указывает на еще более высокий риск [21], в то время как инверсия зубца T никак не влияет на прогноз. Изолированные инверсии зубца T при поступлении не были связаны с плохим прогнозом по сравнению с нормальной ЭКГ [20].

### *Лабораторные методы диагностики*

#### *Биомаркеры*

Биомаркеры дополняют клиническую оценку и двенадцатиканальную ЭКГ в диагностике, стратификации риска и лечении пациентов с подозрением на ОКСбпST. Сердечные тропонины, предпочтительно высокочувствительные, играют центральную роль в диагностике и позволяют также дифференцировать ОИМбпST и НС [18, 22, 23]. По специфичности и чувствительности тропонины превосходят традиционные сердечные ферменты, такие как креатинфосфокиназа (КФК), МВ-фракция КФК и миоглобин [22].

Повышение уровня сердечных тропонинов отражает повреждение кардиомиоцитов, которое при ОКСбпСТ может быть связано с дистальной эмболизацией тромбоцитарными тромбами, образующимися в области разрыва или эрозии бляшки. Соответственно, тропонин можно рассматривать как суррогатный маркер активного тромбообразования [1]. При наличии ишемии миокарда (боль в груди, изменения на ЭКГ и появление асинергии стенки сердца) увеличение уровня тропонина указывает на ОИМ. У пациентов с ОИМ быстро повышается уровень сердечного тропонина (как правило, в течение 1 часа при использовании высокочувствительных анализов) после появления первых симптомов и какое-то время остается повышенным (обычно несколько дней) [18, 22].

Уровень тропонина может быть нормальным только на очень ранней стадии ОИМ. Если провести повторное исследование в течение 3 ч после появления симптомов, то чувствительность диагностики ОИМ приближается к 100% [1]. Благодаря увеличению чувствительности анализа низкие уровни тропонина сегодня могут быть выявлены у многих пациентов со стабильной стенокардией и у здоровых людей. Механизмы увеличения уровня тропонина у таких пациентов

не установлены, однако наличие тропонина в крови указывает на неблагоприятный прогноз [1]. Чтобы обеспечить специфичность диагностики ОИМ, необходимо дифференцировать хроническое и острое повышение уровня тропонина. Для этого имеет значение степень изменения показателя. Клинически значимое повышение уровня тропонина по сравнению с исходным показателем продолжает обсуждаться. Другие угрожающие жизни состояния, сопровождающиеся болью в груди, такие как расслаивающая аневризма аорты или тромбоэмболия легочной артерии, также могут привести к увеличению уровней тропонинов, поэтому их необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза. Увеличение концентрации сердечных тропонинов наблюдается также при повреждении миокарда некоронарного происхождения (табл. 1) [1].

Эти данные отражают чувствительность маркера в диагностике поражения кардиомиоцитов, поэтому их не следует считать ложноположительными. Ложноположительные результаты анализа уровней тропонинов регистрировали при поражении скелетных мышц или хронической почечной недостаточности. Уровень тропонинов часто повышается при концентрации сывороточного креатинина  $\geq 2,5$

Таблица 1

### Состояния, сопровождающиеся повышением уровня тропонина

Тахикардии
Сердечная недостаточность
Гипертензивный криз
Тяжелые инфекции (например, инфекционно-токсический шок, сепсис, ожоги)
Миокардит
Кардиомиопатия Такоцубо
Структурные заболевания сердца (аортальный стеноз)
Расслоение аорты
Легочная эмболия, легочная гипертензия
Почечная дисфункция, кардиоренальный синдром
Спазм коронарных артерий
Острое нарушение мозгового кровообращения (например, ишемический или геморрагический инсульт)
Ушиб сердца или проведение процедур на сердце (АКШ, ЧКВ, абляция, стимуляция, кардиоверсия, эндомикардиальная биопсия)
Гипо- и гипертиреоз
Инfiltrативные заболевания (амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, склеродермия)
Кардиотоксичные препараты или яд (например, доксорубин, 5-фторурацил, герцептин, змеиный яд)
Чрезмерные физические нагрузки
Рабдомиолиз

мг/дл (221 мкмоль/л) при отсутствии доказанного ОКС. Такое повышение также ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [1].

Среди множества дополнительных биомаркеров, используемых при диагностике ОКСбпST только КФК-МВ и копептин имеют клиническую значимость. КФК-МВ характеризуется более быстрым снижением после ОИМ по сравнению с сердечным тропонином, что может обеспечить дополнительную информацию при определении сроков повреждения миокарда и обнаружения рецидива ОИМ. Оценка копептина, С-концевой части прогормона вазопрессина, может помочь количественно определить уровень эндогенного стресса при многих заболеваниях, включая ОИМ. Поскольку уровень эндогенного стресса становится неизменно высоким с самого начала ОИМ, значение копептина является более ценным показателем по сравнению с сердечным тропонином (менее чувствительным). Поэтому рекомендуется рутинное использование анализа на копептин в качестве дополнительного биомаркера на раннем этапе с целью исключения диагноза ОИМ, когда чувствительные или высокочувствительные анализы на сердечные тропонины недоступны [1].

Чем выше уровень высокочувствительного тропонина, тем больше риск смерти. Несколько биомаркеров связаны со смертностью при ОКСбпST, некоторые из них дополняют прогностическую ценность анализа на сердечный тропонин. Также у всех пациентов с ОКСбпST должны быть определены сывороточный креатинин, оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ), потому что они влияют на прогноз и являются ключевыми элементами в расчете риска по шкале GRACE [1]. Широко применяемый натрийуретический пептид обеспечивает прогностическую информацию наравне с уровнем сердечного тропонина [24].

#### *Алгоритмы диагностики*

Определение уровней биомаркеров у постели больного с диагнозом ОКСбпST следует проводить как можно быстрее с целью выбора адекватной тактики лечения [1]. Благодаря высокой чувствительности и диагностической точности этих анализов временной интервал при оценке второй пробы на сердечные тропонины может быть сокращен

[18, 22, 23, 25-33]. Рекомендуется использовать алгоритм «0 ч/3 ч» (первый анализ на сердечные тропонины должен быть взят при первом контакте с пациентом, последующий – через 3 часа) [1]. В качестве альтернативы возможен алгоритм «0 ч/1 ч» (второй анализ берется через 1 час после первого), если доступно определение высокочувствительного сердечного тропонина. В алгоритме «0 ч/1ч» опираются на две концепции: во-первых, высокочувствительный сердечный тропонин является непрерывно-переменной величиной и при его увеличении возрастает вероятность ОИМ [34]; во-вторых, раннее изменение уровня тропонина в течение 1 часа можно использовать в качестве замены 3-часового и 6-часового показателей, обеспечив максимально быструю полноценную диагностику [34] (рис. 1). Эти алгоритмы всегда должны рассматриваться в совокупности с клинической картиной, 12-канальной ЭКГ, и в случае продолжающегося или рецидивирующего болевого синдрома взятие повторных анализов крови является обязательным [1].

При использовании любого алгоритма необходимо обратить внимание на три основных нюанса:

I – алгоритмы должны использоваться только в сочетании со всеми имеющимися клиническими данными, в том числе с детальной оценкой характеристики боли в груди и ЭКГ;

II – у пациентов с недавно начавшейся симптоматикой (например, появление боли в груди в течение 1 часа), динамика уровня сердечного тропонина должна быть оценена через 3 часа в связи с временной зависимостью показателя;

III – так как позднее увеличение уровня сердечного тропонина было описано у 1% пациентов, поэтапное тестирование сердечного тропонина должно быть выполнено, если клиническая картина оставляет подозрение на ОКС или в случае рецидивирующей боли в груди [4, 35].

#### *Визуализирующие методы*

##### *Функциональная оценка*

Среди неинвазивных методов в острую фазу чаще всего проводят эхокардиографию в связи с широкой доступностью метода [1]. Опытный специалист может выявить прехо-



Рис. 1. «0/3» часовой алгоритм ведения пациентов с ОКСбпСТ с использованием высокочувствительных тропонинов [1].

дующую гипокинезию или акинезию сегментов левого желудочка во время ишемии, оценить систолическую функцию левого желудочка [36, 37]. Кроме того, метод позволяет обнаружить альтернативные состояния, ассоциированные с болью в грудной клетке, например, расслоение стенки аорты, аортальный стеноз, гипертрофическую кардиомиопатию, перикардиальный выпот или дилатацию правого желудочка в рамках острой эмболии легочной артерии [38].

### Дифференциальный диагноз

Как мы уже упоминали, из всех пациентов с исходным диагнозом ОКС только 40% будут иметь в качестве причины дестабилизацию ИБС. Многие состояния всегда должны рассматриваться в рамках дифференциальной диагностики ОКСбпСТ, потому что они являются потенциально жизнеугрожающими, но успешно поддаются лечению, например, расслоение аорты, эмболия легочной артерии и напряженный пневмоторакс (табл. 2). Рентгенография грудной клетки рекомендуется всем пациентам, у которых диагноз ОКСбпСТ считается маловероятным, с целью обнаружения пневмонии, пневмоторакса, перелома ребер или других патологий органов грудной клетки.

Инсульт также может сопровождаться изменениями на ЭКГ, асинергией стенок миокарда и повышением уровня сердечных тропонинов.

### Оценка прогноза

ОКСбпСТ – это нестабильное заболевание, характеризующееся рецидивами ишемии и развитием других осложнений, которые могут привести к смерти или ОИМ в ближайшем или отдаленном периодах [1]. Существующие стратегии реваскуляризации миокарда и программы лечения, включающего в себя применение антиишемических и антитромботических лекарственных средств, направлены на предупреждение или снижение риска развития таких осложнений и улучшение прогноза [1]. Сроки и интенсивность вмешательства выбирают с учетом индивидуального риска. Многие методы лечения повышают риск геморрагических осложнений, что необходимо учитывать при выборе тактики. Спектр риска, ассоциирующегося с ОКСбпСТ, широкий и особенно высок в первые часы, поэтому его необходимо тщательно оценивать, немедленно, после первого контакта с врачом. Оценка риска – это непрерывный процесс, который продолжается до выписки пациента из стационара и может в любые сроки оказать влияние на стратегию лечения [1].

Таблица 2

**Дифференциальный диагноз ОКС  
у пациентов с острой болью в грудной клетке**

Сердечные	Легочные	Сосудистые	Желудочно-кишечные	Ортопедические	Другие
Миокардит; кардиомиопатия	Эмболия легочной артерии	Расслоение аорты	Эзофагит, рефлюкс или спазм	Скелетно-мышечная патология	Тревожное расстройство
Тахикардии	Пневмоторакс	Симптоматическая аневризма аорты	Язва желудка, гастрит	Травма грудной клетки	Опоясывающий герпес
Острая сердечная недостаточность	Бронхит, пневмония	Инсульт	Панкреатит	Ушиб мышцы/воспаление мышцы	Анемия
Стеноз аортального клапана	Плеврит		Холестистит	Остеохондроз	
Кардиомиопатия Такоцубо					
Спазм коронарных артерий					
Повреждение сердца					

Индексы риска имеют важное значение для выбора метода лечения ОКС. При ОКСбпСТ количественная оценка риска ишемии посредством шкал превосходит оценку риска только по клиническим данным и имеет важное значение для выбора метода лечения ОКС. Для оценки риска ишемических исходов в ближайшие и средние сроки чаще всего используют индексы GRACE (табл. 3) или TIMI (табл. 4) [1], которые несколько отличаются друг от друга.

Индекс GRACE позволяет точнее всего стратифицировать риск, как при поступлении, так и перед выпиской. Шкала GRACE обеспечивает непосредственную оценку смертности во время стационарного лечения и в течение 6 месяцев. Также предусмотрен расчет комбинированного риска смерти или ОИМ в течение 1 года [39]. Шкала риска GRACE включает множество переменных, таких как возраст, систолическое артериальное давление, пульс, уровень креатинина крови, класс сердечной недостаточности по классификации Т. Killip, сердечный арест при поступлении, повышенные сердечные биомаркеры и отклонения сегмента ST. В шкале риска TIMI используется семь переменных, она проста в использовании, но её точность уступает точности шкалы GRACE [40].

#### *Оценка риска кровотечений*

Кровотечение ухудшает прогноз у пациентов с ОКСбпСТ [41, 42], поэтому необходимо предпринимать все меры для профилактики геморрагических осложнений. Наиболее часто применяемой в настоящее время является шкала оценки риска кровотечений CRUSADE (табл. 5).

Необходимо учитывать, что никакой индекс не может заменить мнение врача, основывающегося на клинических данных, однако индексы представляют собой объективный инструмент, который используют для оценки риска кровотечений у конкретного пациента или в определенной выборке.

Все вышеперечисленные особенности диагностики и стратификации риска пациентов с подозрением на ОКСбпСТ суммированы в таблице 6.

#### **Коронароангиография и реваскуляризация**

При выборе инвазивной стратегии должны тщательно взвешиваться преимущества и риски каждого метода с точки зрения диагностической точности, стратификации риска и оценки рисков, связанных с реваскуляризацией [1]. В ходе принятия решения о способе

**Оценка риска смерти у больных ОКСбпСТ  
в стационаре и через 6 месяцев по шкале GRACE**

Показатели		Баллы
<b>Возраст, годы</b>		
<40		0
40-49		18
50-59		36
60-69		55
70-79		73
>80		91
<b>Креатинин, мг/дл // мкмоль/л</b>		
0-0,39 // 0-34,9		2
0,4-0,79 // 35-69,9		5
0,8-1,19 // 70-105,9		8
1,2-1,59 // 106-140,9		11
1,6-1,99 // 141-175,9		14
2,0-3,99 // 176-352,9		23
>4,0 // >353		31
<b>Частота сердечных сокращений (ЧСС), уд/мин</b>		
<70		0
70-89		7
90-109		13
110-149		23
150-199		36
>200		46
<b>Класс СН по классификации Т.Killip</b>		
I		0
II		21
III		43
IV		64
<b>Систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст.</b>		
<80		63
80-99		58
100-119		47
120-139		37
140-159		26
160-199		11
>200		0
Повышение маркеров некроза		15
Девиация ST		30
Сердечный арест		4
<b>Риск госпитальной смерти</b>		
Степень риска	Баллы по шкале GRACE	Вероятность госпитальной смерти,%
Низкая	1-108	<1
Средняя	109-140	1-3
Высокая	141-372	>3
<b>Риск смерти за 6 месяцев</b>		
Степень риска	Баллы по шкале GRACE	Вероятность смерти в течение 6 мес,%
Низкая	1-88	<3
Средняя	89-118	3-8
Высокая	119-263	>8

Таблица 4

## Шкала риска TIMI

Баллы (каждый фактор риска добавляет 1 балл, максимально 7 баллов)	
Возраст > 65 лет	
Наличие трех и более факторов риска атеросклероза	
Ранее выявленный стеноз коронарной артерии более 50% по диаметру	
Подъем или депрессия сегмента ST на ЭКГ при поступлении	
Два и более приступа стенокардии за последние 24 часа	
Прием аспирина в течение последних 7 суток	
Повышение маркеров некроза миокарда	
Число баллов	Риск смерти или ИМ в ближайшие 2 недели, %
0-1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	26,2
6-7	40,9

Таблица 5

## Шкала оценки риска развития кровотечения CRUSADE

Показатель(предиктор)	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит, %	<31	9
	31-33,9	7
	34-36,9	3
	37-39,9	2
	>40	0
Клиренс креатинина, мл/мин/1,7 м <sup>2</sup>	<15	39
	>15-30	35
	>30-60	28
	>60-90	17
	>90-120	7
ЧСС, уд/мин	>120	0
	<70	0
	71-80	1
	81-90	3
	91-100	6
	101-110	8
Пол	111-120	10
	>121	11
Признаки застойной СН	Мужской	0
	Женский	8
Признаки застойной СН	Нет	0
	Да	7
Предшествующее заболевание сосудов	Нет	0
	Да	6
Наличие СД	Да	6
САД, мм рт. ст.	Да	6
	<90	10
	91-100	8
	101-120	5
	121-180	1
Интерпретация баллов шкалы CRUSADE	181-200	3
	>201	5
Степень риска	Баллы	Вероятность кровотечения, %
Очень низкий	1-20	3,1
Низкий	21-30	5,5
Умеренный	31-40	8,6
Высокий	41-50	11,9
Очень высокий	51-96	19,5

**Рекомендации по диагностике, стратификации риска, визуализации и контролю ритма у пациентов с подозрением на ОКСбпСТ [1]**

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылка
У больных с подозрением на ОКСбпСТ диагностика и оценка кратковременного риска ишемических и геморрагических событий должны опираться на анамнез, симптомы, данные объективного обследования, ЭКГ и биомаркеры.	I	A	15, 43-46
ЭКГ в 12 отведениях, зарегистрированная в течение 10 мин после первого контакта с больным, должна быть немедленно расшифрована опытным врачом. Она должна быть повторена при рецидиве симптомов или диагностической неуверенности.	I	B	15
Следует использовать дополнительные ЭКГ отведения (V3R, V4R, V7-V9) в том случае, если ЭКГ в стандартных отведениях неинформативна.	I	C	
Необходимо срочное определение в крови чувствительных или высокочувствительных сердечных тропонинов. Результаты должны быть готовы в течение 60 минут.	I	A	3-7, 22, 27-35, 47-49
Алгоритм быстрого («0 часов/3 часа») исключения ОКС рекомендуется, когда есть возможность применить высокочувствительный метод определения тропонина.	I	B	3-4, 22, 27-35, 47-50
Алгоритм быстрого «0 часов/1 час» исключения или подтверждения ОКС рекомендуется, когда есть возможность применить высокочувствительный метод определения тропонина, утвержденный для использования в протоколе «0 часов /1 час». Необходимо дополнительное тестирование через 3-6 часов, если первые два измерения тропонинов не являются убедительными, в то время как клиническая симптоматика по-прежнему наводит на мысли об ОКС.	I	B	3, 4, 27-31, 33-35, 47, 48
Следует использовать разработанные шкалы риска для оценки прогноза.	I	B	39, 51, 52
Для оценки риска кровотечений у пациентов, перенесших коронароангиографию, может быть использована шкала CRUSADE.	IIb	B	52, 53
<b>Визуализация</b>			
При подозрении на ОКС у пациентов без возобновления загрудинной боли, с нормальной ЭКГ, с отрицательным тропонином (предпочтительно высокочувствительным) для выявления индуцированной ишемии рекомендуется неинвазивный стресс-тест до принятия решения о инвазивной стратегии лечения.	I	A	54-57
Эхокардиография рекомендуется всем больным для оценки региональной и глобальной функции левого желудочка для уточнения диагноза.	I	C	
Компьютерная томография с коронарной ангиографией может рассматриваться в качестве альтернативы коронарографии для исключения ОКС при маловероятной ИБС, когда определение тропонина и ЭКГ малоинформативны.	IIa	A	58
<b>Мониторинг</b>			
Рекомендовано непрерывное мониторирование сердечного ритма до подтверждения или исключения диагноза ОКСбпСТ.	I	C	59
Рекомендовано обеспечить мониторирование всех жизненноважных показателей у всех пациентов с ОКСбпСТ.	I	C	60, 61
Суточное мониторирование сердечного ритма должно быть рассмотрено у пациентов среднего и высокого риска возникновения аритмии.	IIa	C	
В случае отсутствия признаков и симптомов продолжающейся ишемии, мониторирование ритма при нестабильной стенокардии в отдельных случаях может быть рассмотрено (например, подозрение на спазм коронарных артерий или симптоматика, вследствие аритмических событий).	IIb	C	

реваскуляризации учитывается риск, связанный с предполагаемым методом (ЧКВ или аортокоронарное шунтирование (АКШ)) и преимущества, с точки зрения раннего и отдаленного прогноза, регресса симптомов, улучшения качества жизни и продолжительности стационарного лечения. Показания к инвазивной стратегии, выбор метода реваскуляризации, временной интервал до ее проведения зависят от большого количества факторов: клинической картины, сопутствующих заболеваний, распространенности и тяжести поражения коронарных артерий по данным коронарографии (КГ), моральной неустойчивости, когнитивных нарушений, предполагаемой продолжительности жизни [1].

#### *Коронароангиография*

КГ занимает центральное место в диагностике пациентов с ОКСбпСТ [1]. В подавляющем большинстве случаев это исследование позволяет:

- подтвердить диагноз ОКС или исключить коронарный атеросклероз в генезе болевого синдрома, что предотвратит необоснованное назначение антитромботической терапии;
- определить «симптом-зависимое» («ответственное-за-ишемию») поражение;
- определить показания к реваскуляризации и оценить соответствие анатомии и степени поражения коронарного русла методу реваскуляризации (ЧКВ со стентированием или АКШ);
- стратифицировать ранний и отсроченный риски у пациента [1].

#### *Формы коронарного атеросклероза*

У пациентов с ОКСбпСТ по данным КГ может выявляться либо тяжелое диффузное поражение коронарного русла (40-80% пациентов), либо интактные коронарные сосуды (20% пациентов не имеют проявлений обструктивного атеросклероза) [62-65]. В 5 и 10% случаев двухсосудистое поражение и поражение ствола левой коронарной артерии, соответственно, могут быть причиной ОКСбпСТ. Передняя межжелудочковая ветвь более чем в 40% случаев является симптом-зависимой артерией как при ОКСбпСТ так и при ОКСспСТ [62-67].

#### *Идентификация «ответственного за ишемию» поражения*

Как минимум два ангиографических признака, свидетельствующие о «нестабильно-

сти» атеромы, должны присутствовать по данным ангиографии для того, чтобы определить стенозирующее поражение в качестве «ответственного за ишемию/симптоматику» [67-69]. Это внутрипросветные дефекты контрастирования, обусловленные интракоронарными тромбами, изъязвление бляшки, неровные и нечеткие (размытые) контуры бляшки, диссекция или сниженный кровоток. Исследования, изучавшие характеристики бляшек с применением внутрисосудистых методов визуализации, продемонстрировали частую встречаемость нескольких нестабильных бляшек, в большинстве случаев – фиброатером с тонкой крышкой [70-72]. В ряде исследований было продемонстрировано, что более чем у 40% пациентов с ОКСбпСТ имеет место несколько комплексных поражений, отвечающих критериям нестабильных. [67, 69, 73, 74]. Примерно у четверти больных ОКСбпСТ имеются острые окклюзии коронарных артерий – вследствие этого дифференциальная диагностика между острой/подострой и хронической окклюзией иногда может быть спорной, а определение поражения, «ответственного за ишемию», на основании одной лишь КГ может быть затруднительно [1].

Депрессия сегмента ST в отведениях V4-V6 наиболее характерна для поражения интермедиарной артерии, в то время как депрессия в отведении V2-V3 свидетельствует о наличии изменений в огибающей ветви левой коронарной артерии [75]. Распространение же депрессии сегмента ST на все грудные отведения и отведения от конечностей одновременно с элевацией сегмента ST в отведении aVR указывают на наличие поражения ствола левой коронарной артерии, либо на поражение проксимального отдела передней межжелудочковой артерии в случае трехсосудистого поражения [76-77]. Если же имеется диффузное многососудистое поражение, локализация стенозов в дистальных отделах коронарных артерий, левый тип коронарного кровообращения, то корреляция изменений ЭКГ с «ответственной за ишемию» артерией снижена [78]. Эхокардиография или вентрикулография также могут помочь в установлении пораженной артерии, ответственной за нарушения кинетики заинтересованных отделов левого желудочка. Наконец, примерно 25% пациентов с ОКСбпСТ по данным КГ имеют интактные коронарные артерии или

нестенозирующее поражение коронарного русла [62, 64, 65]. Провокационные тесты с ацетилхолином или эргоновином, а также новые внутрисосудистые методы визуализации (оптическая когерентная томография) в некоторых случаях могут помочь в идентификации «симптом-зависимого» поражения или патологии, лежащей в основе заболевания, например, срединного утолщения из-за аномального сокращения медики при коронарном спазме или поверхностной эрозии нестероизирующей фиброатеромы с тонкой покрывкой [79-81].

#### *Рутинная инвазивная стратегия в сравнении с избирательным подходом*

По сравнению с избирательной инвазивной стратегией, применение рутинной инвазивной стратегии при ОКСбпСТ продемонстрировало улучшение клинических результатов – снижение повторных эпизодов ОКС, последующих повторных госпитализаций и реваскуляризации. Данные мета-анализа 7 рандомизированных исследований (8375 пациентов с ОКСбпСТ, получавших тиенопиридины, ингибиторы гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша, которым было выполнено ЧКВ со стентированием) показали, что рутинная инвазивная стратегия привела к снижению летальности (4,9% в сравнении с 6,5%; RR 0,75 (95% ДИ 0,63, 0,90),  $p=0,001$ ), ОИМ (7,6% против 9,1%; ОР 0,83 (95% ДИ 0,72, 0,96),  $p=0,012$ ), повторных госпитализаций по поводу рецидива ОКС (19,9% против 28,7%; ОР 0,69 (95% ДИ 0,65, 0,74),  $p<0,001$ ) [82]. Мета-анализ 8 рандомизированных исследований (10150 пациентов с ОКСбпСТ) продемонстрировал зависимость преимуществ рутинной инвазивной стратегии от наличия повышения биомаркеров. Так, у пациентов с повышением уровня биомаркеров частота летальности или ОИМ была значительно меньше (ОР 0,68 (95% ДИ 0,56, 0,82)) в сравнении с пациентами, у которых показатели биомаркеров некроза кардиомиоцитов оставались в пределах нормы (ОР 1,01 (95% ДИ 0,79, 1,28),  $p=0,03$ ) [83]. По данным мета-анализа, обобщившего результаты 3 рандомизированных исследований, изучавших результаты лечения 5467 пациентов с ОКСбпСТ за период пятилетнего наблюдения, в которых также сравнивались рутинный и избирательный инвазивные подходы, было выявлено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности и ОИМ

в первой группе (14,7% против 17,9%; ОР 0,81 (95% ДИ 0,71, 0,93),  $p=0,002$ ). Наиболее выраженная разница наблюдалась у больных группы высокого риска – так, абсолютное снижение частоты сердечно-сосудистой летальности и ОИМ составило 2,0%, 3,8% и 11,1% среди пациентов низкого, среднего и высокого риска, соответственно [84]. Это демонстрирует, что рутинная инвазивная стратегия наиболее эффективна в группах высокого и среднего риска, тогда как у больных группы низкого риска эти различия не столь выражены.

#### **Временные интервалы инвазивного вмешательства**

##### *Незамедлительная инвазивная стратегия (< 2 часов)*

Как правило, пациенты с ОКСбпСТ очень высокого риска (имеющие хотя бы один из критериев, представленных в таблице 7), исключались из исследований. Учитывая неблагоприятный прогноз раннего и отдаленного периодов наблюдения у пациентов без лечения (т.е. в течение 2 часов от момента медицинского контакта), в настоящее время решение об инвазивной стратегии принимается независимо от изменений ЭКГ и биомаркеров.

Центры, не оснащенные службой рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, должны немедленно транспортировать пациентов в специализированные учреждения (рис. 2) [1].

Ведение пациентов, переживших сердечный арест вне медицинского учреждения, без элевации сегмента ST на ЭКГ, должно быть индивидуальным, им требуется многопрофильная помощь в отделении неотложной помощи. В то время как пациентам, пережившим сердечный арест и остающимся в сознании, КГ должна быть выполнена незамедлительно, пациентам в коме в первую очередь исключаются некоронарогенные причины остановки сердечной деятельности, и только в случае её отсутствия выполняется инвазивная диагностика [85].

##### *Ранняя инвазивная стратегия (< 24 часов)*

Ранняя инвазивная стратегия подразумевает выполнение КГ в сроки до 24 часов от момента госпитализации. Оптимальный временной промежуток для выполнения КГ и реваскуляризации у пациентов с ОКСбпСТ изучался в многочисленных рандомизирован-

Таблица 7

## Критерии оценки риска при ОКСбпСТ (показания к инвазивному лечению) [1]

<b>Критерии очень высокого риска</b>
· нестабильная гемодинамика или кардиогенный шок
· рецидивирующие или продолжающиеся боли в грудной клетке, устойчивые к медикаментозной терапии
· жизнеугрожающие аритмии или сердечный арест
· механические осложнения ОИМ
· острая сердечная недостаточность
· рецидивирующее изменение сегмента ST-T, особенно с неустойчивой элевацией сегмента ST
<b>Критерии высокого риска</b>
· снижение или повышение тропонина
· динамика сегмента ST или зубца T (симптомная или безболевая)
· риск по шкале GRACE > 140
<b>Критерии среднего риска</b>
· сахарный диабет
· почечная недостаточность СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
· ФВ < 40% или застойная сердечная недостаточность
· ранняя постинфарктная стенокардия
· предшествующее ЧКВ
· предшествующее АКШ
· риск по шкале GRACE > 109 и < 140
<b>Критерии низкого риска</b>
Любые характеристики, не упомянутые ранее

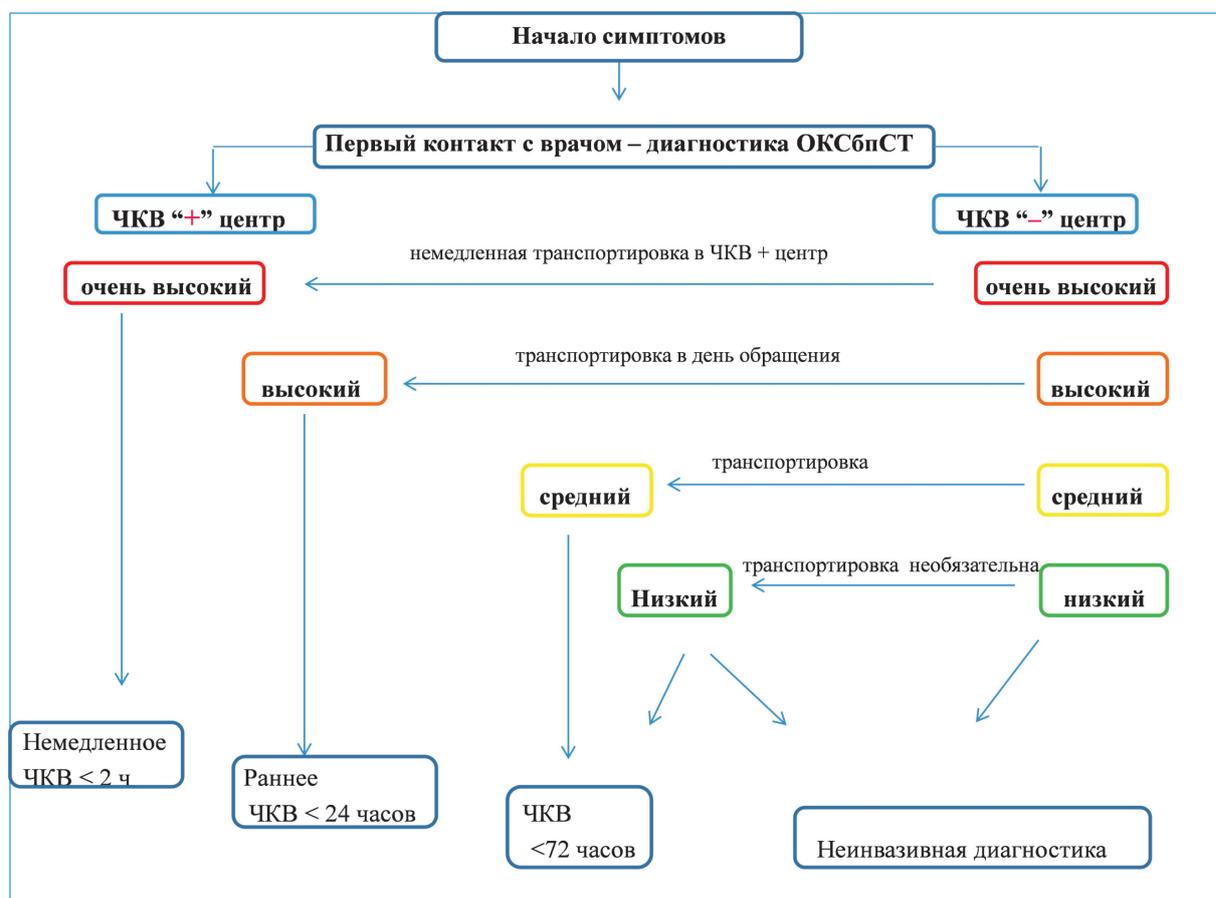


Рис. 2. Выбор стратегии лечения и временного интервала оказания помощи пациентам с ОКСбпСТ в соответствии со стратификацией риска.

ных исследованиях и мета-анализах. Так, в мета-анализе четырех рандомизированных исследований, включающих результаты лечения 4013 пациентов, сравнивались ранняя (1,16-14 часов) и отсроченная (20,8-86 часов) инвазивные стратегии. Несмотря на отсутствие значимых различий с точки зрения летальности или ОИМ, ранняя инвазивная стратегия ассоциировалась с более низким риском рецидива ишемии, более коротким периодом госпитализации, а также – с тенденцией к уменьшению серьезных кровотечений и неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [86]. Обновленный мета-анализ семи рандомизированных (5370 пациентов с ОКСбпСТ) и четырех наблюдательных исследований (77499 пациентов) не выявил значимых различий в отношении летальных исходов, ОИМ или серьезных кровотечений между ранней инвазивной и отсроченной (до 72 часов) стратегиями [87]. Но все же, ранняя инвазивная стратегия ассоциировалась с более низким риском рефрактерной ишемии [87]. Три исследования, включенные в ранее упомянутый мета-анализ, сравнивали незамедлительное инвазивное вмешательство (первичным методом выбора являлось ЧКВ) с ранним и/или отсроченным [65, 88, 89]. В них не было выявлено никаких различий в отношении первичных конечных точек, основанных на повышении биомаркеров после интервенции или в отношении вторичных конечных точек – клинических исходов (кроме более высокой частоты ОИМ после ЧКВ в одном из исследований) [88]. Тем не менее, следует отметить, что дизайн и интерпретация этих исследований являются сложной задачей с методологической точки зрения, потому что, в случае раннего выполнения вмешательства сохраняется высокий уровень биомаркеров. Это осложняет дифференцировку между ОИМ и ишемическими изменениями в ходе ревакуляризации.

Имеются данные, свидетельствующие в пользу ранней инвазивной стратегии у пациентов высокого риска. Опубликованы результаты крупнейшего рандомизированного клинического исследования TIMACS, в котором 3031 больных с ОКСбпСТ были рандомизированы в группы с ранним (< 24 часов, среднее время 14 часов) и отсроченным (среднее время 50 часов) инвазивными подходами. За период наблюдения 6 месяцев не было выявлено достоверных

различий на основании составной первичной конечной точки (смерть, ОИМ или инсульт) между этими группами (9,6% против 11,3%; ОР 0,85 (95% ДИ 0,68, 1,06),  $p=0,15$ ). Вторичная конечная точка (смерть, ОИМ, инсульт или рефрактерная ишемия) была на 28% реже в группе с ранней инвазивной стратегией (9,5% против 12,9%; ОР 0,72 (95% ДИ 0,58, 0,89),  $p=0,003$ ). У пациентов высокого риска (с риском GRACE >140), ранняя ревакуляризация достоверно снижает риск смерти, ОИМ или инсульта (13,9% против 21%; ОР 0,65 (95% ДИ 0,48, 0,89),  $p=0,006$ ), в то время как у пациентов с умеренным риском (GRACE ≤140) статистически значимых различий не отмечалось (7,6% против 6,7%; ОР 1,12 (95% ДИ 0,81, 1,56),  $p=0,48$ ) [64]. По данным исследования ASCUTE отсроченное на более чем 24 часа проведение ЧКВ являлось независимым предиктором 30-дневной и 1-летней смертности [90]. Увеличение частоты ишемических осложнений, ассоциированных с проведением ревакуляризации в сроки >24 часов, было наиболее выраженным у пациентов с высоким и средним риском (по шкале риска TIMI). В целом, ранняя ревакуляризация рекомендована пациентам по меньшей мере с одним из критериев высокого риска (табл. 7), что еще раз подтверждает необходимость своевременной транспортировки пациентов в медицинские учреждения, оснащенные рентгеноперационными [1].

#### *Инвазивная стратегия (< 72 часов)*

Это рекомендуемое, максимально отсроченное проведение КГ у пациентов при отсутствии рецидивирующего течения, но с наличием, по крайней мере, одного из критериев среднего риска [84, 87]. Даже в случае необходимости транспортировки, должен быть соблюден временной интервал до проведения КАГ менее 72 часов [1].

#### *Избирательная инвазивная стратегия*

В случае отсутствия рецидивирующего течения, критериев риска, пациенты относятся к категории низкого риска развития ишемических событий. У этих пациентов до принятия решения об инвазивной тактике должны проводиться неинвазивные методы выявления стресс-индуцированной ишемии [91].

В целом, имеющиеся данные показывают, что ранняя инвазивная стратегия, в отличие

от отсроченной, является безопасной и ассоциируется с более низким риском рефрактерной ишемии и более коротким сроком пребывания в стационаре [1]. Выбор оптимального периода для проведения инвазивной диагностики и лечения должен быть индивидуален и основываться на стратификации риска [1]. Пациентам с очень высоким риском рекомендовано незамедлительное инвазивное лечение (<2 часов). Пациентам с высоким риском рекомендована ранняя инвазивная стратегия (<24 часов). У пациентов с наличием хотя бы одного критерия среднего риска проведение КАГ может быть отсрочено максимально до 72 часов. В случае же низкого риска до инвазивного вмешательства предпочтительно проведение неинвазивной диагностики стресс-индуцированной ишемии [1].

### Консервативная терапия

*Пациенты с атеросклерозом коронарного русла*

#### *Необструктивный атеросклероз*

Анализ данных восьми РКИ показал, что у 9,6 % пациентов с ОКСбпСТ по данным КГ отсутствуют признаки обструктивного атеросклероза коронарного русла. По сравнению с пациентами с обструктивным атеросклерозом, эти пациенты моложе, чаще женского пола, у них реже выявляется сахарный диабет, предшествующие ОИМ и ЧКВ. Летальность или ОИМ в течение 30 дней значительно ниже у пациентов с отсутствием обструктивного атеросклероза (2,2%) в сравнении с больными со значимыми поражениями венечных артерий (13,3 %) (скорректированное ОШ 0,15 (95% ДИ 0,11, 0,20)) [92]. В то время как диагностическая КГ и, в случае наличия показаний и возможности выполнения, реваскуляризация показаны пациентам с высоким риском, у части из них данная тактика не принимается во внимание с учетом отсутствия преимуществ в отношении уменьшения осложнений (из-за предполагаемого повышенного риска, связанного с коронарографией и/или реваскуляризацией) или качества жизни. Части пациентам лечащие врачи могут отказать в проведении интервенционной диагностики и лечения: это пожилые или нестабильные пациенты, пациенты с сопутствующей патологией, такой как деменция, тяжелая хроническая болезнь почек или рак и высокий риск кровотечений. Обыч-

но пациенты этой категории исключаются из РКИ [1].

*Антиагрегантная терапия в лечении пациентов с ОКСбпСТ* изучалась в исследовании CURE. В исследование были рандомизированы 12562 пациентов. Группы сравнения получали либо клопидогрель, либо плацебо в дополнении к аспирину в течение 3-12 месяцев (в среднем 9 месяцев). Большинство пациентов получали консервативную терапию, однако 40% пациентов была выполнена реваскуляризация коронарного русла в периоде наблюдения. Первичная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ОИМ или инсульт в течение года) были отмечены у 9,3 % пациентов в группе клопидогреля и у 11,4 % пациентов в группе плацебо (ОР 0,80 (95% ДИ 0,72, 0,90),  $p=0,001$ ). С другой стороны, значительно больше пациентов с серьезными кровотечениями было в группе клопидогреля, чем в группе плацебо (3,7% против 2,7%; ОР 1,38 (95% ДИ 1,13, 1,67),  $p=0,001$ ) [89]. Регистр установил эффективность назначения/не назначения клопидогреля у 16365 пациентов с НС и ОИМбпСТ [94]. Трети пациентам прием клопидогреля был рекомендован в течение 7 дней после выписки. У 8562 пациентов, получавших клопидогрель, отмечалась более низкая частота встречаемости смертности от всех причин (8,3% против 13,0%; ОР 0,63 (95% ДИ 0,54, 0,72),  $p=0,01$ ), комбинированного показателя летальности и ОИМ (13,5% против 17,4%; ОР 0,74 (95% ДИ 0,66, 0,84),  $p=0,01$ ), но не ОИМ (6,7% против 7,2%; ОР 0,93 (95% ДИ 0,78, 1,11),  $p=0,30$ ), по сравнению с пациентами, не получавшими клопидогрель. Соответствие между использованием клопидогреля и развитием смерти или ОИМ было значительно ниже у пациентов с ОИМбпСТ [ОР 0,67 (95% ДИ 0,59, 0,76)] по сравнению с пациентами с НС (ОР 1,25 (95% ДИ 0,94, 1,67),  $p=0,01$ ).

В исследование TRILOGYACS были включены 7243 пациента в возрасте 75 лет, которые получали клопидогрель или прасугрель в среднем на протяжении 17 месяцев [95]. Назначение прасугреля не сопровождалось статистически значимым снижением первичной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистых причин, ОИМ или инсульта) (13,9% в группе прасугреля и 16,0% в группе клопидогреля; ОР 0,91 (95% ДИ 0,79, 1,05),  $p=0,21$ ). В то время, как частота серьезных кровотечений,

не связанных с АКШ, не отличалась между группами, серьезные и незначительные кровотечения (по шкале TIMI) более часто имели место в группе прасургеля (1,9% против 1,3%; ОР 1,54 (95% ДИ 1,06, 2,23),  $p=0,02$ ).

В исследовании PLATO 5216 пациентам (28% от общего числа включенных в исследование), госпитализированным с ОКС, планировалось неинвазивное ведение, однако к концу наблюдения только 3143 пациента (60,3%) продолжили консервативное лечение. В популяции с намеченной неинвазивной тактикой ведения процент конечной первичной точки (сердечно-сосудистая летальность, ОИМ и инсульт) был ниже в группе тикагрелора в сравнении с клопидогрелем (12,0% против 14,3%; ОР 0,85 (95% ДИ 0,73, 1,00),  $p=0,04$ ). Частота летальности в этой группе больных также была ниже (6,1% против 8,2%; ОР 0,75 (95% ДИ 0,61, 0,93),  $p=0,01$ ). Частота серьезных кровотечений, не связанных с АКШ, была несколько выше в группе больных, получавших тикагрелор (2,8% против 2,2%; ОР 1,33 (95% ДИ 0,91, 1,94),  $p=0,142$ ) [96].

#### *Поражение коронарного русла без возможности реваскуляризации*

Довольно редко при ОКС отсутствует возможность выполнения реваскуляризации в связи с тяжелым, диффузным поражением коронарного русла. Доступные обзорные исследования включали, главным образом, пациентов со стабильной ИБС и рефрактерной стенокардией [97, 98]. Хотя прогноз различается в зависимости от клинических характеристик пациента (например, возраст, АКШ или ЧКВ в анамнезе, дисфункция левого желудочка, застойная сердечная недостаточность), в целом, у пациентов с отсутствием возможности реваскуляризации более высокие показатели смертности по сравнению с пациентами, которым выполнена реваскуляризация [97]. Основная цель консервативного лечения, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2013 года по ведению пациентов со стабильной ИБС – это облегчение симптомов рефрактерной стенокардии [99].

#### *Пациенты с интактными коронарными артериями*

Причинами ОКСбпСТ у пациентов с интактными коронарными артериями могут

являться: синдром Такоцубо, не связанная с ИБС тромбоэмболия коронарных артерий, вазоспазм и коронарный синдром X [95].

#### **Чрескожное коронарное вмешательство**

##### *Технические аспекты и проблемы*

Несмотря на то, что подозрение или установленный ОКСбпСТ являются наиболее частым показанием для проведения КГ и ЧКВ, несколько исследований сосредоточились на технических аспектах выполнения ЧКВ у данной группы больных [1]. Следовательно, информация о технике выполнения ЧКВ и их результатах должна быть получена в основном из исследований или регистров, включающих пациентов с ОКС. Также, как и при всех клинических формах ИБС, имплантация стента у больных ОКСбпСТ помогает предотвратить острую или подострую окклюзию сосуда и рестеноз, связанные с баллонной ангиопластикой, и должна являться стандартом лечения. Учитывая данные о высокой безопасности и эффективности при ОКСбпСТ, рекомендовано использование стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием нового поколения (с «тонким» каркасом) вместо «непокрытых» [98-102]. Проведение двойной антиагрегантной терапии рекомендовано сроком 12 месяцев, независимо от типа имплантированного стента, однако у пациентов высокого ишемического риска, в случае отсутствия или при низком риске геморрагических осложнений, можно продлить этот режим на более длительный срок [1]. Преимущества аспирационной тромбэктомии при ОКСбпСТ не изучались, данная методика не может быть рекомендована с учетом отсутствия доказанных преимуществ от ее выполнения при ОИМспСТ [1, 103]. В то время как изучение фракционного резерва коронарного кровотока (ФРКК) считается золотым стандартом инвазивной функциональной оценки тяжести поражения при стабильной ИБС, ее роль при ОКСбпСТ еще должна быть определена [1].

##### *Сосудистый доступ*

В исследование RIVAL, целью которого было сравнить лучевой и бедренный доступ, был включен 7021 пациент с ОКС (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST) [104]. Первичная конечная точка (смерть, ОИМ, инсульт или не связанные с АКШ серьезные

кровотечения) отмечена в 3,7% случаев в группе с радиальным доступом и в 4,0 % случаев в группе сравнения (ОР 0,92 (95% ДИ 0,72, 1,17),  $p=0,50$ ) [104]. Исследование SAFE-PCI проводилось среди женщин, которым планировалось выполнение диагностической КГ и, в случае необходимости, ЧКВ радиальным или феморальным доступом [105]. Оно было прекращено досрочно в связи с более низкой, чем ожидалось, частотой осложнений. Из 1787 включенных пациентов (50% из них с ОКСбпСТ), 691 больному выполнено ЧКВ. Не было выявлено существенного различия в первичной конечной точке частоты кровотечений или сосудистых осложнений между радиальным и бедренным доступом у женщин, перенесших ЧКВ (радиальный 1,2% против 2,9% бедренного; ОР 0,39 (95% ДИ 0,12, 1,27),  $p=0,12$ ), однако в общем числе женщин, которым выполнялась КГ, было обнаружено преимущество радиального доступа (0,6% в группе радиального доступа, 1,7% в группе сравнения; ОР 0,32 (95% ДИ 0,12, 0,90),  $p=0,03$ ) [105]. В исследовании MATRIX 8404 пациента с ОКС были рандомизированы в зависимости от использования радиального или бедренного доступа [102]. Серьезные сердечно-сосудистые осложнения (летальность, ОИМ или инсульт) были отмечены у 8,8% пациентов с радиальным доступом и у 10,3% больных с бедренным доступом (ОР 0,85 (95% ДИ 0,74, 0,99),  $p=0,03$ ) [106]. Применение радиального доступа ассоциировалось с более низким риском смертности от всех причин (1,6% против 2,2%; ОР 0,72 (95% ДИ 0,53, 0,99),  $p=0,045$ ), в то время как частота сердечно-сосудистой смертности, ОИМ и инсульта значимо не отличалась. В обеих группах были сопоставимыми частота экстренной повторной реваскуляризации и тромбоза стента. В группе лучевого доступа серьезные геморрагические осложнения (3-5 по шкале BARC) были значительно ниже (1,6% против 2,3%; ОР 0,67 (95% ДИ 0,49, 0,92),  $p=0,013$ ). Радиальный доступ ассоциировался со значительно более низкой частотой хирургических вмешательств в зоне доступа или переливания препаратов крови [106]. Последний мета-анализ, включающий также и результаты исследования MATRIX, выявил значительное снижение частоты серьезных кровотечений, летальных исходов, ОИМ или инсульта и летальности от всех причин при использовании лучевого доступа по сравнению с бедренным

[106]. У пациентов с ОКС, в случае если ЧКВ выполняется опытным оператором, рекомендовано использование радиального доступа [1].

#### *Стратегии реваскуляризации и результаты*

Отсутствует достаточное количество проспективных рандомизированных исследований, направленных на определение объема (т.е. полная или неполная) и сроков (т.е. одномоментное или поэтапное проведение) реваскуляризации миокарда при ОКСбпСТ. У пациентов с ОКСбпСТ и многососудистым поражением должно рассматриваться проведение полной реваскуляризации с учетом следующих факторов: во-первых, несколько исследований, демонстрирующих пользу ранней инвазивной стратегии в сравнении с консервативным подходом у пациентов с ОКСбпСТ, обязывают к выбору интервенционной стратегии, независимо от возможности идентификации и/или лечения «ответственной за ишемию» артерии [107-109]. Во-вторых, многочисленные РКИ демонстрируют нестойкий прогностический эффект неполной реваскуляризации. Соответственно, резидуальное поражение  $>8$  баллов по шкале SYNTAX ассоциируется с неблагоприятным 30-дневным и 12-месячным прогнозом, включающим более высокую смертность после ЧКВ у пациентов со средним и высоким риском ОКС [110, 111].

Тем не менее, следует учитывать и то, что выполнение полной реваскуляризации ассоциируется с повышением риска осложнений при выполнении ЧКВ [1]. Решение о выборе объема реваскуляризации, об этапности вмешательства должно быть индивидуализировано и основываться на клинической форме, наличии и выраженности сопутствующей патологии, комплексности и распространенности поражения венечного русла, систолической функции левого желудочка, предпочтений пациента [1].

#### **Аортокоронарное шунтирование**

Примерно 10% пациентам с ОКС может быть показано выполнение АКШ [112]. Когорта Датских общенациональных исследований показала, что за период с 2001 по 2009 гг. доля пациентов с ОКСбпСТ, подвергнутых АКШ, сократилась, в то время как количество пациентов, которым было выполнено ЧКВ, значительно увеличилось [113]. Те пациенты,

которым показано АКШ, представляют собой сложную группу пациентов, главным образом – из-за трудности стабилизации ишемии и рисков кровотечений, связанных со сроками оперативного вмешательства и с послеоперационным антитромботическим лечением [1]. К тому же, пациенты с ОКСбпСТ, по сравнению с плановыми пациентами, имеют более высокую частоту факторов высокого риска оперативного вмешательства (пожилой возраст, женский пол, поражение ствола левой коронарной артерии, дисфункция левого желудочка) [114]. При отсутствии рандомизированных данных, оптимальные сроки для не экстренного АКШ у пациентов с ОКСбпСТ должны определяться индивидуально [1].

#### **Чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование**

Основные преимущества ЧКВ при лечении пациентов с ОКСбпСТ – быстрая реваскуляризация «симптом-зависимой» артерии, более низкий риск инсульта и отсутствие вредного воздействия искусственного кровообращения. Тем не менее, АКШ остается наиболее подходящим вариантом реваскуляризации при многососудистом поражении [1]. В настоящее время нет доступных РКИ, сравнивающих АКШ и ЧКВ у пациентов с ОКСбпСТ и многососудистым поражением коронарного русла. Соответственно, почти во всех исследованиях, сравнивающих раннюю и отсроченную стратегии реваскуляризации, избирательную и рутинную инвазивную тактики ведения, решение о выборе метода реваскуляризации было оставлено на усмотрение исследователей [1]. Опубликованный специальный анализ (5627 пациентов с ОКСбпСТ и многососудистым поражением коронарного русла, включенных в исследование ACUITY) показал, что 78% пациентов было выполнено ЧКВ, в то время как остальным пациентам проводилась открытая операция [115]. Не было выявлено различий в 1-месячной (АКШ 2,5% против 2,1% ЧКВ;  $p=0,69$ ) и годовой (АКШ 4,4% против 5,7% ЧКВ;  $p=0,58$ ) летальности среди 1056 пациентов. На госпитальном этапе в группе ЧКВ имела место более низкая частота инсультов в сравнении с группой АКШ (0% против 1,1%;  $p=0,03$ ), ОИМ (8,8% против 13,3%;  $p=0,03$ ), серьезных кровотечений (9,1% против 45,5%;  $p<0,001$ ) и дисфункции почек (14,2% против

31,7%;  $p<0,001$ ), однако частота экстренных процедур реваскуляризации была более высокой (3,1% против 0,2%;  $p<0,001$ ). В течение первого года наблюдения риск инсульта оставался ниже у пациентов, перенесших ЧКВ (0% против 1,1%;  $p=0,03$ ), в то время как частота повторных реваскуляризаций (12% против 0,2%;  $p<0,001$ ) и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, как правило, был выше (25,0% против 19,2%;  $p=0,053$ ). По данным мета-анализа 10 РКИ, сравнивающих ЧКВ и АКШ, у 2653 пациентов с ОКСбпСТ и многососудистым поражением не было выявлено значимых различий в смертности (медиана наблюдения 5,9 лет) (9,6% в группе АКШ против 11,1% в группе ЧКВ; ОР 0,95 (95% ДИ 0,80, 1,12)) [116].

В рандомизированных исследованиях SYNERGY и FREEDOM, сравнивавших результаты после ЧКВ и АКШ у пациентов с многососудистым поражением и включавших до одной трети пациентов с ОКСбпСТ, было предложено использовать критерии для выбора метода реваскуляризации миокарда, применяемые у пациентов со стабильной ИБС [117-119]. В то время, как большинству пациентов с однососудистым поражением, выполняется ЧКВ со стентированием «симптом-зависимой» артерии, выбор метода реваскуляризации при многососудистом поражении должен обсуждаться индивидуально для каждого пациента и основываться на клиническом статусе, а также выраженности и распространенности поражения [1]. Шкала SYNTAX позволяет прогнозировать вероятность летального исхода, инфаркта, процедур повторной реваскуляризации и является серьезным подспорьем в выборе метода реваскуляризации у больных ОКСбпСТ [120]. Стентирование «ответственного за ишемию» поражения не требует детального разбора с привлечением смежных специалистов, особенно при выполнении КГ и ЧКВ у пациента с продолжающейся ишемией, гемодинамической нестабильностью, отеком легких, желудочковыми нарушениями и, следовательно, нуждающегося в экстренной реваскуляризации [1]. После ЧКВ на «ответственном за ишемию» сосуде и стабилизации состояния выбор дальнейшей тактики лечения у больного с многососудистым поражением может обсуждаться с привлечением широкого круга специалистов (heart team) [1].

### Лечение пациентов с кардиогенным шоком

Доля пациентов с ОКСбпСТ, у которых во время первичной госпитализации возможно развитие кардиогенного шока, составляет 3%. Данное осложнение является наиболее частой причиной госпитальной смертности у данного контингента пациентов [121-123]. Окклюзия или стеноз одной или более коронарных артерий могут привести к тяжелой сердечной недостаточности (особенно в случае уже имевшейся дисфункции левого желудочка), снижению сердечного выброса и неэффективной перфузии органов. Более 70% таких пациентов имеют трехсосудистое поражение. Кардиогенный шок также может являться следствием механических осложнений ОИМбпСТ: митральной регургитации в результате дисфункции папиллярной мышцы, разрыва межжелудочковой перегородки или свободной стенки левого желудочка. У пациентов с кардиогенным шоком показаны незамедлительная КГ и ЧКВ, как наиболее оптимальный метод реваскуляризации [1]. В случае анатомических особенностей, не позволяющих выполнить стентирование, пациенту показано выполнение АКШ [1]. Значение внутриаортальной баллонной контрпульсации у пациентов с ОИМ, осложненным кардиогенным шоком, сомнительно [124]. У определенных пациентов могут быть рассмотрены экстракорпоральная мембранная оксигенация и/или имплантируемый «искусственный левый желудочек».

Суммируя все вышесказанное, целесообразность проведения инвазивной диагностики, метод реваскуляризации и временные интервалы инвазивного вмешательства должны оцениваться согласно рекомендациям, изложенным в таблице 8 [1].

### Заключение

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются ведущей причиной смертности и инвалидизации взрослого населения большинства промышленно-развитых стран мира. Ведущее место в структуре патологий сердечно-сосудистой системы занимает ишемическая болезнь сердца. Среди пациентов с обострением ИБС до 80% составляют больные ОКСбпСТ. Для принятия решения о тактике ведения данной группы пациентов, сроках и интенсивности вмешательства, решающую

роль играет оценка индивидуального риска. Спектр риска, ассоциирующегося с ОКСбпСТ, достаточно широкий и особенно высок в первые часы, поэтому его необходимо тщательно оценивать немедленно после первого контакта с врачом. Количественная оценка риска ишемических исходов в ближайшие и средние сроки проводится с использованием индекса GRACE или TIMI, причем индекс GRACE позволяет точнее всего стратифицировать риск ишемии.

Пациентам с очень высоким риском показано незамедлительное инвазивное лечение (<2 часов). Пациентам с высоким риском рекомендована ранняя инвазивная стратегия (<24 часов). У пациентов с наличием хотя бы одного критерия среднего риска, проведение КГ может быть отсрочено максимально до 72 часов. В случае же низкого риска до инвазивного вмешательства предпочтительно проведение неинвазивной диагностики стресс-индуцированной ишемии.

При этом нужно понимать, что многие методы лечения ОКСбпСТ повышают риск геморрагических осложнений, который, наряду с риском ишемии, также необходимо тщательно взвешивать, так как кровотечение ухудшает прогноз у пациентов с ОКСбпСТ. В настоящее время наиболее часто в клинической практике для оценки риска кровотечений используют шкалу CRUSADE.

Стандартом интервенционного лечения у больных ОКСбпСТ на сегодняшний день является ЧКВ с имплантацией стента в симптом-зависимую артерию. При этом, рекомендовано использование стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием нового поколения (с «тонким» каркасом) вместо «непокрытых». У пациентов с ОКСбпСТ, в случае если ЧКВ выполняется опытным оператором, рекомендуется использование радиального доступа. Проведение последующей двойной антиагрегантной терапии рекомендовано в течение 12 месяцев, независимо от типа имплантированного стента.

Выбор метода реваскуляризации при многососудистом поражении (ЧКВ или АКШ) должен обсуждаться кардиологической командой индивидуально для каждого пациента и основываться на клиническом статусе, а также выраженности и распространенности поражения.

## Рекомендации по инвазивной диагностике и реваскуляризации при ОКСбпСТ

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Незамедлительная инвазивная стратегия (< 2 часов) рекомендована пациентам с хотя бы одним из следующих критериев очень высокого риска: - нестабильная гемодинамика или кардиогенный шок - рецидивирующие или продолжающиеся боли в грудной клетке, устойчивые к медикаментозной терапии - жизнеугрожающие аритмии или сердечный арест - механические осложнения ОИМ - острая сердечная недостаточность с рефрактерной стенокардией или отклонение сегмента ST - рецидивирующие изменения сегмента ST и зубца T, в частности интермиттирующая элевация сегмента ST	I	C	
Ранняя инвазивная стратегия (< 24 часов) рекомендована пациентам с хотя бы одним из следующих критериев высокого риска: - повышение или снижение тропонина, совместимое с ОИМ - изменения сегмента ST и зубца T (симптомное или асимптомное) - риск по шкале GRACE > 140	I	A	60, 82, 83
Инвазивная стратегия (< 72 часов) рекомендована пациентам с хотя бы одним из следующих критериев умеренного риска: - сахарный диабет - почечная недостаточность СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> - ФВ < 40% или застойная сердечная недостаточность - ранняя постинфарктная стенокардия - предшествующее ЧКВ - предшествующее АКШ - риск по шкале GRACE > 109 и < 140 - рецидивирующие симптомы или признаки ишемии по данным неинвазивных методов диагностики	I	A	79, 81
У пациентов с отсутствием вышеперечисленных критериев риска и рецидивирующих симптомов рекомендуется проведение неинвазивной диагностики ишемии для принятия решения об инвазивном исследовании.	I	A	56, 57
Рекомендовано выполнение диагностической КГ и ЧКВ лучевым доступом	I	A	102
При выполнении ЧКВ рекомендуется имплантация стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием последнего поколения	I	A	125-129
Стратегию реваскуляризации (ЧКВ на "ответственной за ишемию" или нескольких артериях или АКШ) выбирают с учетом клинического состояния пациента, а также тяжести заболевания, т.е. распространенности и характера поражений коронарных артерий (шкала SYNTAX), с использованием мультидисциплинарного подхода в соответствии с протоколом локальной Кардиологической Команды	I	C	
У пациентов, которым планируется проведение двойной антитромбоцитарной терапии сроком 30 дней вследствие повышенного риска геморрагических осложнений более предпочтительно применение стентов с лекарственным покрытием последнего поколения, нежели стентов без покрытия.	IIb	B	130

**Литература**

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015 Aug 29. pii:ehv320. Epub ahead of print.
2. Mockel M, Searle J, Hamm C, et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2015; 36: 369–376.
3. Body R, Carley S, McDowell G, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1332–1339.
4. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, et al. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2569–2578.
5. Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-hour diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011; 377:1077–1084.
6. Than M, Cullen L, Aldous S, et al. 2-hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:2091–2098.
7. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1242–1249.
8. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54:522–523.
9. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 90:248–253.
10. Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, et al. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 2011; 32:3107–3114.
11. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, et al. Sex specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014; 174:241–249.
12. Persson A, Hartford M, Herlitz J, et al. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart* 2010; 96:1803–1808.
13. Grani C, Senn O, Bischof M, et al. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *BMJ Open* 2015; 5:e007442
14. Devon HA, Rosenfeld A, Steffen AD, et al. Sensitivity, specificity, and sex differences in symptoms reported on the 13-item acute coronary syndrome checklist. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e000586
15. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97: 437–442.
16. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569–2619.
17. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281:707–713.
18. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33:2551–2567.
19. Kaul P, Fu Y, Chang WC, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIB. PARAGON-A and GUSTO IIB Investigators. Platelet IIB/IIIA antagonism for the reduction of acute global organization network. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:64–71.
20. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med* 2004; 117:145–150.
21. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, et al. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2013; 166:290–297.
22. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33:2252–2257.
23. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014; 35:552–556.
24. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the study group on biomarkers in cardiology of the ESC working group on acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33:2001–2006.
25. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012; 125:1205–1213, e1201.
26. Okamoto K, Takano M, Sakai S, et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109:465–470.

27. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361:858–867.
28. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361:868–877.
29. Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011; 306:2684–2693.
30. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *ClinChem* 2010; 56:642–650.
31. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation* 2012; 126:31–40.
32. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009; 55:1303–1306.
33. RubiniGimenez M, Hoeller R, Reichlin T, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol* 2013; 168:3896–3901.
34. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour ruleout and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012; 172:1211–1218.
35. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ* 2015; 187:E243–E252.
36. Tong KL, Kaul S, Wang XQ, et al. Myocardial contrast echocardiography versus thrombolysis in myocardial infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a non-diagnostic electrocardiogram. *J Am CollCardiol* 2005; 46:920–927.
37. Grenne B, Eek C, Sjolvi B, et al. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart* 2010; 96:1550–1556.
38. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015; 4:3–5.
39. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014; 4:e004425.
40. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835–842.
41. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2556–2566.
42. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the working group on thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32:1854–1864.
43. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, et al. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001; 22:1997–2006.
44. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337:1648–1653.
45. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:1342–1349.
46. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, et al. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLINTIMI 36 (metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36) trial. *J Am CollCardiol* 2009; 53:1411–1421.
47. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h15.
48. RubiniGimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med* 2015; 128:861–870.e4.
49. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2015; 131:2041–2050.
50. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 162:81–88.
51. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction

in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333:1091.

52. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009; 119:1873–1882.

53. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012; 1:222–231.

54. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, et al. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6:202–209.

55. Nabi F, Chang SM, Xu J, et al. Assessing risk in acute chest pain: the value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2012; 19:233–243.

56. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, et al. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC study group. *Int J Cardiol* 1993; 39:131–142.

57. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, et al. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:251–256.

58. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:880–892.

59. Drew BJ, Califf RM, Funk M, et al. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the councils on cardiovascular nursing, clinical cardiology, and cardiovascular disease in the young; endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation* 2004; 110:2721–2746.

60. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, et al. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J* 2006; 27:1706–1711.

61. Piccini JP, White JA, Mehta RH, et al. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2012; 126:41–49.

62. Montalescot G., Bolognese L., Dudek D., et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment

elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369:999–1010.

63. Kastrati A., Neumann FJ., Mehilli J., et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 359:688–696.

64. Mehta S.R., Granger C.B., Boden W.E., et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360:2165–2175.

65. Thiele H., Rach J., Klein N., et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig immediate versus early and late Percutaneous coronary intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI trial). *Eur Heart J* 2012; 33:2035–2043.

66. Ndrepepa G., Mehilli J., Schulz S., et al. Patterns of presentation and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Cardiology* 2009; 113:198–206.

67. Kerensky R.A., Wade M., Deedwania P., et al. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1456–1463.

68. Ambrose J.A., Winters S.L., Stern A., et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:609–616.

69. Goldstein J.A., Demetriou D., Grines C.L., et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343:915–922.

70. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2045–2051.

71. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C13–C18

72. Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, Kato K, et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J* 2014; 167:59–67

73. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 940–949

74. Shishehbor MH, Lauer MS, Singh IM, et al. In unstable angina or non-ST-segment acute coronary syndrome, should patients with multivessel coronary artery disease undergo multivessel or culprit-only stenting? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:849–854.

75. Sgarbossa E.B., Birnbaum Y., Parrillo J.E. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction: current concepts for the clinician. *Am Heart J* 2001; 141: 507–517.

76. Kurisu S., Inoue I., Kawagoe T., et al. Electrocardiographic features in patients with acute myocardial infarction associated with left main coronary artery occlusion. *Heart* 2004;90:1059–1060.
77. de Winter R.J., Verouden N.J., Wellens H.J., Wilde A.A. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008; 359:2071–2073.
78. Tahvanainen M., Nikus K.C., Holmvang L., et al. Factors associated with failure to identify the culprit artery by the electrocardiogram in inferior ST-elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2011; 44:495–501.
79. Tanaka A., Shimada K., Tearney GJ, et al. Conformational change in coronary artery structure assessed by optical coherence tomography in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1608–1613.
80. Kato M, Dote K, Sasaki S, et al. Presentations of acute coronary syndrome related to coronary lesion morphologies as assessed by intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiol* 2013; 165:506–511.
81. Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *Eur Heart J* 2013; 34:1335–1344.
82. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1319–1325.
83. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:71–80.
84. Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2435–2445.
85. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent For Life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014; 10:31–37.
86. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011; 32:32–40.
87. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158:261–270.
88. Riezebos RK, Ronner E, TerBals E, et al. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2009; 95:807–812.
89. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:947–954.
90. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1416–1424.
91. Amsterdam EA, Kirk JD, Blumke DA, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122:1756–1776.
92. De Ferrari GM, Fox KA, White JA, et al. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; 3:37–45.
93. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494–502.
94. Solomon MD, Go AS, Shilane D, et al. Comparative effectiveness of clopidogrel in medically managed patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2249–2257.
95. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. TRIL-OGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367:1297–1309.
96. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011; 342:d3527.
97. Williams B, Menon M, Satran D, et al. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality. *Cathet Cardiovasc Interv* 2010; 75:886–891.
98. Henry TD, Satran D, Hodges JS, et al. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J* 2013; 34:2683–2688.
99. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34:2949–3003.

100. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012; 308:777–787.
101. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (examination): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1482–1490.
102. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, et al. Two year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:20–28.
103. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 371:1111–1120.
104. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; 377:1409–1420.
105. Rao SV, Hess CN, Barham B, et al. A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for Women (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7:857–867.
106. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2465–2476.
107. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344:1879–1887.
108. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Randomized Intervention Trial of unstable Angina I. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized intervention trial of unstable angina. Lancet* 2002; 360:743–751.
109. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000; 356:9–16.
110. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation* 2013; 128:141–151.
111. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (SYnergy between PCI with TAXus and cardiac surgery) score. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:2165–2174.
112. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, et al. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999–2007. *Am J Cardiol* 2011;108:617–624.
113. Martensson S, Gyrd-Hansen D, Prescott E, et al. Trends in time to invasive examination and treatment from 2001 to 2009 in patients admitted first time with non-ST elevation myocardial infarction or unstable angina in Denmark. *BMJ Open* 2014; 4:e004052.
114. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145:1577–1583.
115. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, et al. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:1059–1067.
116. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1190–1197.
117. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381:629–638.
118. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2375–2384.
119. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35:2541–2619.
120. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2389–2397.

121. Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:685–692.
122. Holmes DR Jr., Berger PB, Hochman JS, et al. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100:2067–2073.
123. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1999; 131:47–59.
124. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367:1287–1296.
125. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomized trials. *Lancet* 2013; 382:1879–1888.
126. Kaiser C, Galatius S, Erne Petal. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010; 363:2310–2319.
127. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 5:CD004587
128. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009; 119:3198–3206.
129. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E, et al. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1165–1171.
130. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:805–815.

*Информация об авторах:*

*Ардашев Андрей Вячеславович – заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения-2  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., профессор  
Тел.: +7-926-743-89-99*

*Стаферов Антон Валерьевич – заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения-1  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.  
Тел.: +7-985-923-22-67  
E-mail: avstaferov@mail.ru*

*Конев Алексей Васильевич – заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.  
Тел.: +7-916-715-87-72  
E-mail: konevalexv@mail.ru*

*Химий Орыся Васильевна – врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России  
Тел.: +7-917-549-86-56  
E-mail: Orysa-himii@mail.ru*

*Челомбитько Екатерина Геннадьевна – врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России  
Тел.: +7-916-247-77-02  
E-mail: maue13@rambler.ru*

*Негрун Наталья Ивановна – врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России  
Тел.: +7-916-334-02-08*

*Афони娜 Наталья Сергеевна – начальник отдела ОМС ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.  
Тел.: 8-495-395-64-95  
E-mail: oms.fnkc@mail.ru*

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКИХ

© 2015 г. Д.С. Ходырев, А.Г. Никитин, Н.С. Кулагина, А.В. Аверьянов

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов  
медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, г. Москва*

В 21 веке остро стоит проблема поиска эффективных и дешевых методов для раннего выявления рака легких. Пациенты с подозрением на злокачественное заболевание легких, как правило, подвергаются клиническим исследованиям, таким как КТ-сканирование грудной клетки и бронхоскопия. Последнее преимущественно применяется для подтверждения диагноза. Тем не менее, даже когда признаки, симптомы и рентгенологические данные указывают на то, что клинический диагноз злокачественного заболевания легких является очевидным, требуются дополнительные инвазивные процедуры для получения биологического материала, пригодного для окончательного подтверждения наличия злокачественных клеток. В настоящее время есть четкое понимание необходимости поиска биомаркеров, способных на доклинической стадии выявлять клетки рака с помощью малоинвазивных процедур.

*Ключевые слова:* рак легких, биомаркеры, ДНК метилирование, микроРНК

## MOLECULAR GENETIC APPROACHES IN THE DIAGNOSIS OF LUNG CANCER

D.S. Khodyrev, A.G. Nikitin, N.S. Kulagina, A.V. Averyanov

It is an acute problem for the 21st century to find effective and inexpensive methods for early detection of lung cancer. Patients, suspected of having a malignant disease of lungs, generally undergo clinical studies such as CT scans of the chest and bronchoscopy. The latter is mainly used to confirm the diagnosis. However, even when the signs, symptoms and radiological findings indicate that clinical diagnosis of malignant lung disease is evident, additional invasive procedures for obtaining the biological material suitable for the final confirmation of the presence of malignant cells are required. Currently, there is a clear understanding of the need to find biomarkers able to detect pre-clinical stage of cancer cells using minimally invasive procedures.

*Key words:* Lung cancer, biomarkers, DNA methylation, microRNA

В развитых странах онкологические заболевания занимают второе место в структуре смертности. Тяжесть заболевания и низкая выживаемость при онкопатологиях связаны, прежде всего, с поздним выявлением опухолей, и на сегодняшний день совершенно очевидна не-

обходимость новых методов диагностики и лечения, что делает проблему своевременного выявления предопухолевых изменений одной из приоритетных задач современной медицины.

Диагностика с использованием биомаркеров является наиболее распространенным ме-

тодом ранней диагностики рака. Биомаркеры – это набор биологических метрик, соответствующих уровням определенных белков, экспрессии генов, характеристикам генетических локусов или активности ферментов, характеризующих состояние организма. Известные маркеры опухолей, например, раково-эмбриональный антиген (РЭА), нейронспецифическая енолаза (NSE) и фрагмент цитокератина 19 (Cyfra-21-1), недостаточно чувствительны и специфичны. Чувствительность онкомаркеров нового поколения – молекулярно-генетических и эпигенетических, намного выше традиционных цитогенетических, биохимических и иммунохимических. Одними из таких маркеров являются метилированные промоторы генов-регуляторов и гены микроРНК, нарушение экспрессии которых способствует опухолеобразованию.

Профили метилирования генов и экспрессии микроРНК являются высокоспецифичными для рака легкого, простаты, толстого кишечника, почки, яичников, молочной железы и т.д., и их гистологических подтипов, что обусловило высокий интерес исследователей к данной тематике. Выявление онкомаркеров нового поколения является предметом многолетних и крупномасштабных научных исследований разных исследовательских групп по всему миру. В разных областях появляются данные об использовании маркеров метилирования (*mSHOX2* для рака легких и *mSEPT9* для колоректального рака), маркеров экспрессии (*PCA3* для рака простаты) и других неинвазивных методов диагностики, но исследовательские работы по поиску и использованию онкомаркеров нового поколения на данном этапе отличаются значительной вариабельностью результатов.

Существующие маркеры нового поколения были обнаружены с помощью микрочиповых технологий в 2002-2004 гг., 6-10 лет понадобилось на валидацию, клинические испытания и одобрение тест-систем для клинического использования, эти маркеры были получены с помощью статистического анализа данных первичных измерений и не отражают механизмы процессов, приводящих к развитию патологии. Поэтому данные маркеры не универсальны и обладают достаточно скромными характеристиками чувствительности и специфичности, что диктует необходимость даль-

нейшей разработки маркеров с использованием подходов системной биологии. Крупные мировые научные центры запустили проекты по поиску онкомаркеров с использованием широкого спектра технологий массового параллельного секвенирования, в данный момент идет накопление данных по большому количеству пациентов (до 500-600 образцов), анализируются экзомы, транскриптомы, метиломы, частично геномы и т.д., что позволит подойти к проблеме обнаружения биомаркеров с позиций глубокого анализа биологических взаимодействий в клетке. Консорциумы планируют завершение первичного накопления данных к 2015-2016 гг., обработку данных в 2015-2017 гг. и начало валидации новых маркеров в 2017 г, что позволит к 2020 г. выйти на растущий рынок ДНК-диагностики с новыми готовыми продуктами.

Фундаментальные исследования в России по ряду направлений (например, лейкозы) не уступают мировому уровню, по ряду других патологий запускаются проекты, но отставание от мировых достижений составляет 3-5 лет. И хотя большое число работ по поиску биомаркеров проводится с использованием современных методов анализа (секвенирование нового поколения, протеомика, метаболомика), формируются международные коллективы для анализа современных больших массивов экспериментальных данных, по-прежнему существуют проблемы с этапами валидации, внедрения и производства тест-систем. Российские работы уступают по количеству пациентов (как правило, до 50-100 образцов), охвату омиксных данных (анализируется 1-2 параметра) и глубине анализа, хотя именно России принадлежит лидерство в области инструментов для системной биологии (три из пяти лидирующих в мире программных продукта имеют российские корни – MetaCore, BioUML, GeneXplain).

Несмотря на достаточно большое количество лабораторий, получение патентов на панели маркеров, регистрацию новых медицинских технологий и высокую фундаментальную значимость полученных результатов, ни одна из отечественных оригинальных разработок не дошла до стадии производства тест-систем и внедрения в практическое здравоохранение в значимых масштабах. Связано это как с отсутствием длительных клинических испытаний,

требуемых для получения регистрационных удостоверений, так и с низкими реальными показателями чувствительности и специфичности, а также слабым взаимодействием институтов с организациями-производителями тест-систем.

Основная причина подобного положения дел – недостаточный уровень сотрудничества научных учреждений с клиническими, что приводит к низкому качеству формируемых выборок и ненадежному результату. Почти полностью отсутствует взаимодействие фундаментальной науки с технопарками, что делает неразрешимой задачу получения и закрепления патентного приоритета пригодных для внедрения результатов в этой области.

Лаборатория генетики Центра биомедицинских технологий ФНКЦ ФМБА России была создана для объединения имеющихся клинических, технологических и кадровых ресурсов для выполнения исследований в области разработки новых молекулярно-генетических подходов к диагностике онкопатологий и создания неинвазивных методов генетического профилирования опухолей. В настоящее время ведется разработка малоинвазивного способа ранней диагностики рака легкого. Проведение этого исследования позволит разработать способ ранней малоинвазивной диагностики рака легкого, основанного на изменении статуса метилирования CpG-островков, перекрывающих промоторные участки генов, вовлеченных в патогенез рака легкого. Полученные в процессе исследования данные о зависимостях между статусом метилирования изучаемых генов и клинико-патологическими свойствами опухоли легкого позволят осуществить построение прогностической модели онкозаболевания и выявлять опухоли с метастатическим потенциалом.

Рак легких является ведущей причиной смерти от рака у мужчин и женщин. Во всем мире на онкопатологию легких приходится около 13% всех случаев рака; ежегодно диагностируется более 1,1 млн случаев рака легких. Как правило, рак легких наиболее распространен в развитых странах, особенно в Северной Америке и Европе, и менее распространен в развивающихся странах, особенно в Африке и Южной Америке (Boffetta P. and Parkin D.M., 1994). В России рак легкого занимает первое место, как в общей структуре онкологических

заболеваний, так и среди злокачественных опухолей у мужчин.

Симптомы рака легких характерны для многих заболеваний органов дыхания. Тяжесть заболевания и низкая выживаемость при раке легких связаны, прежде всего, с несвоевременной диагностикой и запущенностью процесса.

В прошлом наблюдалась высокая заболеваемость онкопатологией легких в городских районах, что приводило к мысли о загрязнении воздуха как причине «эпидемии» рака легких. (Stocks P. and Campbell J.M., 1955). В современном понимании общей детерминанты риска развития рака легких наблюдается зависимость от различных канцерогенных воздействий – физических, таких как ионизирующее излучение, химических – компоненты табачного дыма, афлотоксины и т.п., и биологических, например – инфекций. Немаловажную роль играют факторы, определяющие индивидуальную восприимчивость человека, в том числе – генетическую предрасположенность (Hussain S.P. and Harris C.C., 1998). Кроме того, повышенная восприимчивость к раку легких может быть следствием заболевания легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких или фиброзные заболевания (Cotran R.S., et al., 1994).

В целом, масштабы постоянно увеличивающихся случаев заболевания раком легких могут быть обусловлены увеличением потребления сигарет и числа курящего населения и, как следствие, постоянного воздействия на легкие ингаляционных канцерогенов. По данным ВОЗ, употребление табака является самым значительным фактором риска развития рака легких и приводит примерно к 70% случаев смерти от рака легких (ВОЗ, 2014). Так, во всем мире 5,4 миллиона человек умирают ежегодно от рака легких, ассоциированного с курением (World Health Organization, 2008). Кроме того, не стоит забывать про так называемое «пассивное курение», увеличивающее риск развития рака легких и для некурящего населения.

Своевременная диагностика рака легких осложнена из-за различных форм данной онкопатологии. Так, одни формы характеризуются чрезвычайно высокой агрессивностью, другие показывают очень скудную клиническую картину, не позволяющую в течение длительного периода, иногда до нескольких лет,

обнаружить хоть сколько-нибудь выраженные симптомы заболевания. Важно, что выявление рака легких на 1-й клинической стадии поднимает 5-летнюю выживаемость пациентов с 10-15% до 70% (Hoffman P.C., et al., 2000).

В настоящее время стандартная диагностика рака легких основана на рентгеновском обследовании, выявляющем опухоль размером от 1 см.

Являющиеся «золотым стандартом» цитолого-гистологические методы с получением материала с помощью бронхоскопии (бронхиальный смыв) и процедуры тонкоигольной аспирации широко используются из-за легкости получения образца и минимальной травмы для пациентов. Кроме того, во многих случаях образец для исследования, полученный этими методами, является единственным доступным материалом для диагностики рака легких. К сожалению, как показывает практика, в отличие от резекционного материала, при недостаточном количестве ткани существует риск неправильной классификации, в связи с малочисленностью опухолевых клеток и отсутствием тканевой архитектуры (Field R.W., et al., 2004; Jorda M., et al., 2009; Khayyata S., et al., 2009; Stoll L.M., et al., 2010).

Для устранения недостатков инвазивных методов диагностики необходимо лучшее понимание механизмов, лежащих в основе злокачественного фенотипа рака легких, которое позволило бы выявлять его на доклинических стадиях. Кроме того, в силу неоднородности рака легких, необходима четкая идентификация его подтипа, существенно влияющего на стратегию лечения пациентов с первичным раком легкого.

Злокачественная трансформация является процессом, при котором клональная популяция клеток приобретает изменения, которые придают преимущество роста по сравнению с нормальными клетками. Многие из этих изменений происходят на генетическом уровне посредством усиления функции онкогенов или потери функции генов-супрессоров опухолей. В связи с чем становится возможным разработка методов малоинвазивной диагностики на основе генетических методов.

Известно, что геном опухолевой клетки отличается специфическое гиперметилирование регуляторных CpG-островков генов-супрессоров опухолевого роста (Jones and Baylin, 2007;

Berdasco and Esteller, 2010). Полногеномный скрининг метилированных CpG-островков показывает, что в некоторых видах опухолей гиперметилирование промоторных участков может затронуть 100-400 генов, вовлеченных в контроль клеточного цикла, апоптоза, ответа на ростовые сигналы, детоксикации, дифференцировку (Esteller, et al., 2007). К тому же, гиперметилирование ДНК в опухолевом процессе может являться тканеспецифическим событием, затрагивающим как отдельные гены, так и целые ансамбли генов, формируя специфичный портрет опухоли. Для примера, ген GSTP1, гиперметилированный в большинстве опухолей простаты, причем только в злокачественных (Jeronimo et al., 2001), меньше подвержен метилированию в опухолях молочной железы (Esteller et al., 2001) и не метилирован в опухолях других локализаций (Fraga et al., 2004). Гиперметилирование ряда генов характерно для злокачественных новообразований широкой локализации, например RASSF1A (Pfeifer and Dammann, 2005). Кроме того, профиль метилирования генов в опухолях может быть использован как маркер для определения типа новообразования, прогноза заболевания и ответа на терапию (Mulerio-Navarro and Esteller, 2008; Rodriguez-Paredes and Esteller, 2011).

В настоящее время неуклонно растет количество данных, указывающих, что эпигенетические события связаны чуть ли не с каждым шагом развития и прогрессии опухоли, что приводит к осознанию того, что эпигенетические изменения в совокупности с генетическими нарушениями играют важную роль в инициации и прогрессировании опухолей человека (Baylin S.B. and Herman J.G., 2002). Считается, что эпигенетические изменения происходят на раннем этапе развития опухоли и могут предшествовать генетическим изменениям, предоставляя, тем самым, возможности ранней диагностики, профилактики и разработки эпигенетических биомаркеров (Belinsky S.A., 2004). Появление современных технологий обнаружения эпигенетических изменений во всем геноме является перспективным для разработки биомаркеров рака на ранних, доклинических стадиях (Deng D., et al., 2010).

Итак, инактивация генов-супрессоров опухоли через метилирование их промоторов является отличительным событием при раке лег-

Таблица 1.

## Гены, часто метилированные при раке легкого

Ген	Хромосомная локализация	Функция гена	Частота метилирования при НМКРЛ, %
<i>RASSF1A</i>	3p21.31	Участие в клеточном цикле, апоптозе и стабилизации микротрубочек.	25–45 (Heller G., et al., 2010; Chen C., et al., 2011)
<i>DAPK</i>	9q21.33	Участие в сигнальных путях апоптоза	16–45 (Heller G., et al., 2010; Chen C., et al., 2011)
<i>RARB</i>	9p24.2	Участие в клеточном росте и дифференциации	26–45 (Chen C., et al., 2011)
<i>CDKN2A/p16INK4a</i>	9.21.3	Участие в остановке клеточного цикла в G1/S фазе	22–47 (Heller G., et al., 2010; Chen C., et al., 2011)
<i>FHIT</i>	3p14.2	Регуляция генов, необходимых для клеточного деления и индукции апоптоза	34–47 (Heller G., et al., 2010; Chen C., et al., 2011)
<i>APC</i>	5q22.2	Участие в миграции клеток и адгезии, активации транскрипции и апоптозе Негативный регулятор Wnt	30–96 (Heller G., et al., 2010; Chen C., et al., 2011)
<i>SHOX2</i>	3q25.32	Участие в росте и дифференцировке клеток	91–95 (Schmidt B., et al. 2010; Schneider K.U., et al. 2011)
<i>CDH1</i>	16q22.1	Регуляция клеточной адгезии, роста и деления	12–58 (Heller G., et al., 2010; Chen C., et al., 2011)
<i>GSTP1</i>	11q13.2	Кодируют ферменты системы детоксикации ксенобиотиков	15 (Chen C., et al., 2011)
<i>DAL1</i>	18p11.31	Участие в остановке клеточного цикла и апоптозе	55–57 (Heller G., et al., 2010)

кого и происходит на ранних этапах (Belinsky S.A., et al. 2005; Zochbauer-Muller S., et al. 2002). В предраковых и злокачественных состояниях часто наблюдается метилирование промоторных районов генов, связанных с ключевыми функциям, такими, как контроль клеточного цикла, пролиферации, апоптоза, клеточной адгезии, подвижности и репарации ДНК. Для ряда генов, приведенных в таблице 1, показано частое метилирование промоторных районов при немелкоклеточном раке легких (НМКРЛ).

Инактивация гена p16/INK4a посредством метилирования, мутирования или делеции является ранним событием в развитии рака легких (Kersting M., et al., 2000). Интересно, что некоторые исследователи наблюдали, что курение может привести к эпигене-

тической инактивации гена p16/INK4a при НМКРЛ (Yanagawa N., et al., 2002). Ген p14ARF инактивируется значительно реже – от 8% до 30% (Fischer J.R., et al., 2007; Toyooka S., et al., 2011). Для гена RASSF1A делеция или метилирование происходит в 30-40% случаях при немелкоклеточном раке легкого и в 70-100% при мелкоклеточном раке легкого (Toyooka S., et al., 2011). Гиперметилирование промотора гена FHIT при раке легких коррелирует с постановкой диагноза «рак», сосудистой инвазивностью и прогнозом (Tomizawa Y., et al., 2004; Maruyama R., et al., 2004), а оценка инактивации путем делеции или метилирования достигает 70% при немелкоклеточном раке легкого и 50-80% при мелкоклеточном раке легкого (Toyooka S., et al., 2011). Гиперме-

тирование гена CDKN2A может произойти в начале развития некоторых видов рака легких и выявляется в предраковых состояниях (Belinsky S.A., 2005). Кроме того, было показано, что метилирование промоторных районов генов RASSF1A и APC было связано с первым этапом НМРЛ (Lin Q., et al., 2009). Стоит отметить, что некоторые эпигенетические изменения были характерны при раке легких только в биологических образцах курильщиков. Так, у курильщиков наблюдается метилирование промоторных районов генов APC, FHIT и RASSF1A (Kim D.H., et al., 2001; Toyooka S., et al., 2003; Toyooka S., et al., 2004; Feng Q., et al., 2008). А экспрессия гена RARb2 часто снижалась в эпителии бронхов курильщиков. Также aberrантное метилирование этого гена значительно коррелирует с курением у пациентов с НМРЛ (Tomizawa Y., et al., 2004). Кроме того, частота метилирования промоторных районов генов p16INK4a, RASSF1A и FHIT была больше у курильщиков при немелкоклеточном раке легкого относительно некурящих (Kim D.H., et al., 2001; Kim H., et al., 2004; Vaissiere T., et al., 2009; Buckingham L., et al., 2010). Также, было показано увеличение уровня метилирования генов RARb, p16INK4a, FHIT и RASSF1A с увеличением интенсивности курения (Kim D.H., et al., 2001; Hong Y.S., et al., 2007; Andujar P., et al., 2010; Yanagawa N., et al., 2011). Однако нет никаких существенных различий по уровням метилирования ДНК между мелкоклеточным раком легких и НМРЛ, а так же между двумя основными подтипами НМРЛ, плоскоклеточным раком и аденокарциномой (Girard L., et al., 2000).

Особо стоит отметить, выявление aberrантного метилирования ДНК в мокроте (Machida E.O., et al. 2006; Leng S., et al., 2012), бронхоальвеолярном аспирате (Grote H.J., et al. 2004; Kim H., et al., 2004; de Fraipont F., et al., 2005; Schmiemann V., et al., 2005; Dietrich D., et al., 2012) и слюне (Hu Y.C., 2002; Simkin M., et al., 2012) у пациентов с раком легких, что делает это событие интересным с диагностической точки зрения. Так, клетки с аномальным метилированием генов были обнаружены в мокроте субъектов перед постановкой диагноза рака легких (Palmisano W.A., et al., 2000; Belinsky S.A., 2004). Для примера, метилирование гена CDKN2A было обнаружено в мокроте пациента за 3 года до постановки диагноза рака легких

(Palmisano W.A., et al. 2000), и генов p16INK4a, DAPK и RASSF1A за 18 месяцев до постановки диагноза рака легких (Belinsky S.A., 2006).

В настоящее время единственным доступным инструментом для выявления рака легких на доклинической стадии является коммерческая тест-система компании Epigenomics AG на основе эпигенетического маркера гена SHOX2. Данная тест-система продемонстрировала хорошую чувствительность (68%-78%) и специфичность (95%-96%) при НМРЛ (AUC, 86%-94%) (Schmidt B., et al., 2010; Dietrich D., et al., 2012). Причем, в качестве биологического образца пациента с подозрением на рак легких используется бронхоальвеолярный аспират, полученный малоинвазивным методом.

Следует сказать, что для того, чтобы повысить качество диагностики, нередко используют несколько маркеров. Так, панель маркеров на основе гиперметилирования генов p16, TERT, WT1, и RASSF1 из бронхиального аспирата позволяла выявлять рак легких с чувствительностью 82% и специфичностью 91%. Для сравнения, цитологическими методами при тех же условиях выявлялось 43% опухолей, при 100% специфичности (Nikolaidis G., et al., 2012).

Все вышесказанное указывает на огромную перспективу использования таких маркеров для доклинической диагностики, с целью отбора групп риска возникновения рака легких.

Не так давно появился новый класс онкомаркеров – микроРНК, играющих огромную роль в развитии злокачественных новообразований (Calin G.A. and Croce C.M., 2006; Farazi T.A., et al., 2011), главным образом – посредством регуляции экспрессии протоонкогенов и онкосупрессоров (Esquela-Kerscher A., 2006). Биоинформационные данные указывают на то, что одна микроРНК может связываться примерно с сотней целей мРНК и, таким образом, играет важную роль в различных биологических процессах. К примеру, mir-21 регулирует PTEN и PDCD4, проапоптотический ген, снижение экспрессии которого связано с неблагоприятным прогнозом для пациентов с аденокарциномами легкого (Mudduluru et al., 2007). Эта же микроРНК участвует в регуляции транскрипционного фактора AP-1, влияющего на экспрессию членов семейств c-Fos, c-Jun, ATF и JDP, регулирующих процессы дифференцировки, пролиферации и апоптоза

(Talotta et al., 2009). Также микроРНК может выступать в качестве онкогенов или опухолевых супрессоров (На Т.У., 2011), а подмножество этих микроРНК – показывать значительную тканевую специфичность (Lu J., et al., 2005). Так, для онкопатологий разной локализации были описаны различия в профилях экспрессии генов микроРНК между опухолевой и здоровой тканью. Эти профили имеют опухоль-специфичный характер и часто ассоциированы с клинико-патологическими свойствами опухоли (Calin and Croce, 2006; Esquela-Kerscher and Slack, 2006). Например, miR-205 служит полезным маркером, отличающим ПРЛ от других подтипов НМРЛ, с чувствительностью 96% и специфичностью 90%, в том числе, гистологически трудно верифицируемых образцов (Lebanony et al., 2009).

В настоящее время существует огромное количество данных, показывающих надежную связь между микроРНК и раком (Calin G.A. and Croce, 2006), которые открывают возможность разработки новых методов диагностики, оценки риска, прогноза и лечения с использованием микроРНК. Так, высокий уровень экспрессии let-7a-2 и низкая экспрессия miR-155 позволили различать образцы ткани легкого с раком и без него (Yanaihara N., et al., 2006). Позже в плазме крови и сыворотке были найдены стабильные циркулирующие микроРНК (Mitchell P.S., et al., 2008), кроме того, были идентифицированы новые микроРНК, пригодные в качестве биомаркеров для НМРЛ (Zheng D., et al., 2011; Foss K.M., et al., 2011; Boeri M., et al., 2011). Также, установлено, что в слюне содержится много микроРНК, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров для обнаружения рака легких (Xie Y., et al., 2010). Например, избыточная экспрессия miR-21, miR-200b и miR-375, в сочетании с пониженным уровнем miR-486, способна различать больных с аденокарциномой и индивидуумов без онкопатологии в анамнезе с чувствительностью 80% и специфичностью 91,7% (Xie Y., et al., 2010), в то время как подавление miR-205, miR-210 и miR-708 предсказывает плоскоклеточный рак с чувствительностью 73% и специфичностью 96% (Xie Y., et al., 2010). Другой онкомаркер, на основе изменения экспрессии miR-34, способен обнаружить

немелкоклеточный рак легкого уже на ранних этапах у лиц без выраженных симптомов заболевания с 80% точностью (Bianchi F., et al., 2011).

Кроме того, умение различать раковые и нормальные состояния с помощью микроРНК, может также помочь в классификации патологии легких. Количество работ, посвященных выявлению различий при разных этапах онкопатологии легких на основе изменения экспрессии микроРНК, неуклонно растет (Lebanony D., et al., 2009; Landi M.T., et al., 2010). Способность правильно классифицировать различные типы онкопатологии имеет чрезвычайно важное значение, поскольку это влияет на выбор оптимальной стратегии лечения. Так, профили экспрессии генов микроРНК позволяют различить типы опухолей легкого (мелкоклеточный рак от немелкоклеточного) и подтипы НМРЛ – АД от ПРЛ (Wu et al., 2011), выявить заболевание на ранней стадии по анализу этих маркеров в плазме крови (Rep Y., et al., 2011), выделить группы пациентов с плохим прогнозом выживаемости после радикального лечения (Jassem and Skrzypski, 2012). Кроме того, системы онкомаркеров на основе профилей экспрессии микроРНК способны дифференцировать опухоли по метастатическому потенциалу (Barshack I., et al., 2010).

### Заключение

Итак, пугающие масштабы постоянно увеличивающейся заболеваемости раком легких, отсутствие надежных малоинвазивных диагностических систем и, как следствие, высокая смертность среди населения, ставят задачу поиска решений для выявления рака легких на доклинических стадиях на приоритетное место современной онкологии. Совершенно очевидна необходимость постановки диагноза на ранних стадиях онкозаболевания. Все это заставляет обратиться к молекулярно-генетическим методам, позволяющим не только обойти ограничения классических методов, но и привнести в диагностику новый уровень комплексности, позволяя оценить такие клинико-патологические показатели, как стадию заболевания, оценку риска развития метастазов, ответа на химиотерапию и общий прогноз болезни.

**Литература**

1. ВОЗ, информационный бюллетень №297. 2014.
2. Andujar P., Wang J., Descatha A., et al. p16INK4A inactivation mechanisms in non-small-cell patients with lung cancer occupationally exposed to asbestos. *Lung Cancer*. 2010. 67. 23–30.
3. Barshack I., Lithwick-Yanai G., Afek A., et al. MicroRNA expression differentiates between primary lung tumors and metastases to the lung. *Pathol. Res. Pract.* 2010. 206(8). 578–584.
4. Baylin S.B., Herman J.G. DNA hypermethylation in tumorigenesis: Epigenetics joins genetics. *Trends Genet.* 2000. 16. 168–174.
5. Belinsky S.A. Gene-promoter hypermethylation as a biomarker in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2004. 4.707–717.
6. Belinsky S.A., Klinge D.M., Dekker J.D., et al. Gene promoter methylation in plasma and sputum increases with lung cancer risk. *Clin. Cancer Res.* 2005. 11. 6505–6511.
7. Belinsky S.A., Liechty K.C., Gentry F.D., et al. Promoter hypermethylation of multiple genes in sputum precedes lung cancer incidence in a high-risk cohort. *Cancer Res.* 2006. 66. 3338–3344. 10. 600.
8. Berdasco M., Esteller M. Aberrant epigenetic landscape in cancer: how cellular identity goes awry. *Dev. Cell*. 2010. 19. 698–711.
9. Bianchi F., Nicassio F., Marzi M., et al. A serum circulating miRNA diagnostic test to identify asymptomatic high-risk individuals with early stage lung cancer. *EMBO Mol. Med.* 2011. 3(8). 495–503.
10. Boeri M., Verri C., Conte D., et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. 108(9). 3713–18.
11. Boffetta P., Parkin D.M.: Cancer in developing countries. *C.A. Cancer J. Clin.* 1994. 44.81–90.
12. Buckingham L., Penfield Faber L., Kim A., et al. PTEN, RASSF1 and DAPK site-specific hypermethylation and outcome in surgically treated stage I and II nonsmall cell patients with lung cancer. *Int. J. Cancer*. 2010. 126. 1630–1639.
13. Calin G.A., Croce C.M.: MicroRNA signatures in human cancers. *Nat. Rev. Cancer*. 2006. 6. 857–866.
14. Chen C., Yin N., Yin B., et al. DNA methylation in thoracic neoplasms. *Cancer Lett.* 2011. 301. 7–16.
15. Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L. (eds): Robbins Pathologic Basis of Disease (5th ed). Philadelphia: WB Saunders. 1994.
16. de Fraipont F., Moro-Sibilot D., Michelland S., et al. Promoter methylation of genes in bronchial lavages: a marker for early diagnosis of primary and relapsing non-small cell lung cancer? *Lung Cancer*. 2005. 50. 199–209.
17. Deng D., Liu Z., Du Y. Epigenetic alterations as cancer diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers. *Adv. Genet.* 2010. 71. 125–176.
18. Dietrich D., Kneip C., Raji O., et al. Performance evaluation of the DNA methylation biomarker SHOX2 for the aid in diagnosis of lung cancer based on the analysis of bronchial aspirates. *Int. J. Oncol.* 2012. 40. 825–832.
19. Esquela-Kerscher A., Slack F.J. Oncomirs: microRNAs with a role in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2006. 6. 259–269.
20. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat. Rev. Genet.* 2007. 8. 286–298.
21. Esteller M., Corn P.G., Baylin S.B., et al. A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res.* 2001. 61. 3225–3229.
22. Farazi T.A., Spitzer J.I., Morozov P., et al.: miRNAs in human cancer. *J. Pathol.* 2011. 223. 102–115.
23. Feng Q., Hawes S.E., Stern J.E., et al. DNA methylation in tumor and matched normal tissues from non-small cell patients with lung cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent.* 2008. 17. 645–654.
24. Field R.W., Smith B.J., Platz C.E., et al.: Lung cancer histologic type in the surveillance, epidemiology, and end results registry versus independent review. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004. 96. 1105–1107.
25. Fischer J.R., Ohnmacht U., Rieger N., et al. Prognostic significance of RASSF1A promoter methylation on survival of non-small cell patients with lung cancer treated with gemcitabine. *Lung Cancer*. 2007. 56. 115–123.
26. Foss K.M., Sima C., Ugolini D., et al. miR-1254 and miR-574-5p: serum-based microRNA biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2011. 6(3). 482–488.
27. Fraga M.F., Herranz M., Espada J., et al. A mouse skin multistage carcinogenesis model reflects the aberrant DNA methylation patterns of human tumors. *Cancer Res.* 2004. 64. 5527–5534.
28. Girard L., Zochbauer-Muller S., Virmani A.K., et al. Genome-wide allelotyping of lung cancer identifies new regions of allelic loss, differences between small cell lung cancer and nonsmall cell lung cancer, and loci clustering. *Cancer Res.* 2000. 4894–4906.
29. Grote H.J., Schmiemann V., Kiel S., et al. Aberrant methylation of the adenomatous polyposis coli promoter 1A in bronchial aspirates from patients with suspected lung cancer. *Int. J. Cancer*. 2004. 110. 751–55.
30. Ha T.Y.: MicroRNAs in human diseases: from cancer to cardiovascular disease. *Immune Netw.* 2011. 11.135–154.
31. Heller G., Zielinski C.C., Zochbauer-Muller S. Lung cancer: from single-gene methylation to methylome profiling. *Cancer Metastasis Rev.* 2010. 29. 95–107.

32. Hoffman P.C., Mauer A.M., Vokes E.E. Lung cancer. *Lancet*. 2000. 355.479–485.
33. Hong Y.S., Roh M.S., Kim N.Y., et al. Hypermethylation of p16INK4a in Korean non-small cell patients with lung cancer. *J. Korean Med. Sci.* 2007. 22.S32–37.
34. Hu Y.C., Sidransky D., Ahrendt S.A. Molecular detection approaches for smoking associated tumors. *Oncogene*. 2002. 21. 7289–7297.
35. Hussain S.P., Harris C.C.: Molecular epidemiology of human cancer: Contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res.* 1998. 58. 4023–4037.
36. Jassem J., Skrzypski M. Markers and methods for determining risk of distant recurrence of non-small cell lung cancer in stage I-IIIa patients. 2012. Patent US2012309638 (A1).
37. Jeronimo C., Usadel H., Henrique R., et al. Quantitation of GSTP1 methylation in non-neoplastic prostatic tissue and organ-confined prostate adenocarcinoma. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2001. 93. 1747–1752.
38. Jones P.A., Baylin S.B. The epigenetics of cancer. *Cell*. 2007. 128. 683–692.
39. Jorda M., Gomez-Fernandez C., Garcia M., et al.: P63 differentiates subtypes of nonsmall cell carcinomas of lung in cytologic samples: implications in treatment selection. *Cancer*. 2009. 117. 46–50.
40. Kersting M., Friedl C., Kraus A., et al. Differential frequencies of p16(INK4a) promoter hypermethylation, p53 mutation, and K-ras mutation in exfoliative material mark the development of lung cancer in symptomatic chronic smokers. *J. Clin. Oncol.* 2000. 3221–3229.
41. Khayyata S., Yun S., Pasha T., et al.: Value of P63 and CK5/6 in distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma in lung fine-needle aspiration specimens. *Diagn. Cytopathol.* 2009. 37. 178–183.
42. Kim D.H., Nelson H.H., Wiencke J.K., et al. p16(INK4a) and histology-specific methylation of CpG islands by exposure to tobacco smoke in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2001. 61. 3419–3424.
43. Kim D.H., Nelson H.H., Wiencke J.K., et al. p16(INK4a) and histology-specific methylation of CpG islands by exposure to tobacco smoke in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2001. 61. 3419–3424.
44. Kim H., Kwon Y.M., Kim J.S., et al. Tumor-specific methylation in bronchial lavage for the early detection of non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004. 22. 2363–2370.
45. Kim H., Kwon Y.M., Kim J.S., et al. Tumor-specific methylation in bronchial lavage for the early detection of non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004. 22. 2363–2370.
46. Landi M.T., Zhao Y., Rotunno M., et al. MicroRNA expression differentiates histology and predicts survival of lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2010. 16(2). 430–441.
47. Lebanony D., Benjamin H., Gilad S., et al. Diagnostic assay based on hsa-miR-205 expression distinguishes squamous from nonsquamous non-small-cell lung carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009. 27(12). 2030–2037.
48. Leng S., Do K., Yingling C.M., et al. Defining a gene promoter methylation signature in sputum for lung cancer risk assessment. *Clin. Cancer Res.* 2012. 18. 3387–3395.
49. Lin Q., Geng J., Ma K., et al. RASSF1A, APC, ESR1, ABCB1 and HOXC9, but not p16INK4A, DAPK1, PTEN and MT1G genes were frequently methylated in the stage I non-small cell lung cancer in China. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2009. 135. 1675–1684.
50. Lu J., Getz G., Miska E.A., et al.: MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*. 2005. 435. 834–838.
51. Machida E.O., Brock M.V., Hooker C.M., et al. Hypermethylation of ASC/TMS1 is a sputum marker for late-stage lung cancer. *Cancer Res.* 2006. 66. 6210–6218.
52. Maruyama R., Sugio K., Yoshino I., et al. Hypermethylation of FHIT as a prognostic marker in non-small cell lung carcinoma. *Cancer*. 2004. 1472–1477.
53. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M., et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. 105(30). 10513–10518.
54. Mudduluru G., Medved F., Grobholz R., et al. Loss of programmed cell death 4 expression marks adenoma-carcinoma transition, correlates inversely with phosphorylated protein kinase B, and is an independent prognostic factor in resected colorectal cancer. *Cancer*. 2007. 110. 1697–1707.
55. Mulero-Navarro S., Esteller M. Epigenetic biomarkers for human cancer: the time is now. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008. 68. 1-11.
56. Nikolaidis G., Raji O.Y., Markopoulou S., et al. DNA methylation biomarkers offer improved diagnostic efficiency in lung cancer. *Cancer Res.* 2012. 22. 5692-5701.
57. Palmisano W.A., Divine K.K., Saccomanno G. et al. Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. *Cancer Res.* 2000. 60. 5954–5958.
58. Pfeifer G.P., Dammann R. Methylation of the Tumor Suppressor Gene RASSF1A in Human Tumors. *Biochemistry (Mosc.)*. 2005. 70. 576-583.
59. Ren Y., Wu Y., Lu S., et al. Compositions and methods for microRNA expression profiling in plasma of lung cancer. 2011. Patent WO2011076144 (A1).
60. Rodríguez-Paredes M., Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat. Med.* 2011. 17. 330-339.

61. Schmidt B., Liebenberg V., Dietrich D., et al. SHOX2 DNA methylation is a biomarker for the diagnosis of lung cancer based on bronchial aspirates. *BMC Cancer*. 2010. 10. 600.
62. Schmiemann V., Bocking A., Kazimirek M., et al. Methylation assay for the diagnosis of lung cancer on bronchial aspirates: a cohort study. *Clin. Cancer Res*. 2005. 11. 7728–7734.
63. Schneider K.U., Dietrich D., Fleischhacker M., et al. Correlation of SHOX2 gene amplification and DNA methylation in lung cancer tumors. *BMC Cancer*. 2011. 11. 102.
64. Simkin M., Abdalla M., El-Mogy M., et al. Differences in the quantity of DNA found in the urine and saliva of smokers versus nonsmokers: implications for the timing of epigenetic events. *Epigenomics*. 2012. 4. 343–352.
65. Stocks P., Campbell J.M.: Lung cancer death rates among non-smokers and pipe and cigarette smokers: An evaluation in relation to air pollution by benzopyrene and other substances. *Br. Med. J.* 1955. 2. 923–929.
66. Stoll L.M., Johnson M.W., Burroughs F., et al.: Cytologic diagnosis and differential diagnosis of lung carcinoid tumors: a retrospective study of 63 cases with histologic correlation. *Cancer Cytopathol.* 2010. 118. 457–467
67. Talotta F., Cimmino A., Matarazzo M.R., et al. An autoregulatory loop mediated by miR-21 and PDCD4 controls the AP-1 activity in RAS transformation. *Oncogene*. 2009. 28. 73–84.
68. Tomizawa Y., Iijima H., Nomoto T., et al. Clinicopathological significance of aberrant methylation of RARBeta2 at 3p24, RASSF1A at 3p21.3, and FHIT at 3p14.2 in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004. 305–312.
69. Toyooka S., Maruyama R., Toyooka K.O., et al. Smoke exposure, histologic type and geography-related differences in the methylation profiles of non-small cell lung cancer. *Int. J. Cancer*. 2003. 103. 153–160.
70. Toyooka S., Mitsudomi T., Soh J., et al. Molecular oncology of lung cancer. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. 59. 527–537.
71. Toyooka S., Suzuki M., Tsuda T., et al. Dose effect of smoking on aberrant methylation in non-small cell lung cancers. *Int. J. Cancer*. 2004. 110. 462–464.
72. Vaissiere T., Hung R.J., Zaridze D., et al. Quantitative analysis of DNA methylation profiles in lung cancer identifies aberrant DNA methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factors. *Cancer Res*. 2009. 69. 243–252.
73. World Health Organization: WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER Package. Geneva: World Health Organization, 2008.
74. Wu Y., Lu S., Huang W., et al. Tissue-based microRNA methods for diagnosis of different subtypes of lung cancer. 2011. Patent WO2011076145 (A1).
75. Xie Y., Todd N.W., Liu Z., et al. Altered miRNA expression in sputum for diagnosis of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010. 67(2). 170–176.
76. Yanagawa N., Tamura G., Oizumi H., et al. Frequent epigenetic silencing of the p16 gene in nonsmall cell lung cancers of tobacco smokers. *Jpn. J. Cancer Res*. 2002. 1107–1113.
77. Yanagawa N., Tamura G., Oizumi H., et al. Inverse correlation between EGFR mutation and FHIT, RASSF1A and RUNX3 methylation in lung adenocarcinoma: relation with smoking status. *Anticancer Res*. 2011. 31. 1211–1214.
78. Yanaihara N., Caplen N., Bowman E., et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*. 2006. 9(3). 189–198.
79. Zheng D., Haddadin S., Wang Y., et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for early detection of lung cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2011. 4(6). 575–586.
80. Zochbauer-Muller S., Minna J.D., Gazdar A.F. Aberrant DNA methylation in lung cancer: biological and clinical implications. *Oncologist*. 2002. 7. 451–457.

Информация об авторах:

Ходырев Дмитрий Сергеевич – с.н.с. лаборатории генетики ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.б.н.

Никитин Алексей Георгиевич – зав. лабораторией генетики ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.  
e-mail: avialn@gmail.com

Кулагина Наталья Сергеевна – врач-пульмонолог отделения пульмонологии ФНКЦ ФМБА России

Аверьянов Александр Вячеславович – зав. отделением пульмонологии ФНКЦ ФМБА России,  
руководитель Центра биомедицинских технологий ФМБА России  
e-mail: averyanovav@mail.ru

## СЛУЧАЙ РЕДКОЙ ФОРМЫ ПЕРВИЧНОЙ КОЖНОЙ CD4+ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ИЗ МЕЛКИХ И СРЕДНИХ РАЗМЕРОВ КЛЕТОК

Д.А. Дьяконов, Н.С. Федоровская, А.С. Лучинин

*ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови  
ФМБА России, Киров*

Первичная кожная CD4+ Т-клеточная лимфома из мелких и средних размеров клеток – это редкое лимфопролиферативное заболевание, как правило, с благоприятным клиническим исходом. Однако, сходство гистологической картины данного патологического процесса с другими, более агрессивными Т-клеточными лимфомами, в частности – с грибовидным микозом, затрудняет своевременную и безошибочную постановку правильного диагноза морфологами. В статье приводится случай CD4+ Т-клеточной лимфомы у 40-летней пациентки, обратившейся в клинику института с предварительным диагнозом диффузной мелкоклеточной неходжкинской лимфомы с поражением кожи правой щеки.

*Ключевые слова:* кожная Т-клеточная лимфома, CD4+, клинический случай.

## A CASE OF RARE FORM OF PRIMARY CUTANEOUS CD4+ SMALL/MEDIUM T-CELL LYMPHOMA

D.A. Diakonov, N.S. Fedorovskaya, A.S. Luchinin

Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoma is very rare blood disease with usually good prognosis. However similar histology and immunohistochemistry of this pathology with more aggressive T-cells lymphomas, such as mycosis fungoides, make it difficult for pathologist to find the accurate diagnosis. We report about of 40-year-old woman, who came to our clinic with cheek skin lesion.

*Keywords:* cutaneous T cell lymphoma, clinical case.

**Актуальность.** Первичные кожные Т-клеточные лимфомы представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных злокачественных заболеваний, характеризующихся клональной пролиферацией Т-лимфоцитов [1]. При этом кожные морфологические элемен-

ты постепенно эволюционируют от пятен или бляшек до опухолевых узлов с признаками изъязвления. К основным методам, позволяющим достоверно установить диагноз, относят гистологические и иммуногистохимические исследования [2, 3]. Согласно современной

классификации Всемирной организации здравоохранения, выделяют 3 варианта редких форм первичных кожных периферических Т-клеточных лимфом: первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома, первичная кожная  $\gamma\delta$ -Т-клеточная лимфома и первичная кожная CD4+ положительная Т-клеточная лимфома из мелких и средних размеров клеток [4]. Последний вариант кожной лимфомы встречается с частотой 2-3% случаев от всех кожных лимфом. Медиана возраста таких больных составляет около 60 лет и значительно выше у пациентов с локальной формой заболевания, по сравнению с пациентами с множественными кожными очагами [5].

Гистологическая картина первичной кожной CD4+ Т-клеточной лимфомы из клеток мелких и средних размеров характеризуется наличием узла или группы узлов, расположенных в дерме и подкожной клетчатке, в то время как эпидермис в начальном периоде не поражен. Большое количество эозинофилов и клеток реактивного микроокружения могут затруднять диагностику данного заболевания. Наиболее часто дифференциальный диагноз проводится с локальными формами грибкового микоза, первичного рака кожи и Т-клеточной псевдолимфомой [6].

Индолентное течение данного вида лимфомы ассоциируется с небольшими очагами поражения кожи (менее 3 см), низкой пролиферативной активностью Ki-67 и интенсивной инфильтрацией CD8+ лимфоцитами. В то время как агрессивное течение характеризуется крупными очагами поражения кожи (более 5 см), высоким уровнем маркеров пролиферации и отсутствием инфильтрации CD8+ лимфоцитами. Оптимальная стратегия терапии данного вида лимфом до сих пор не разработана. Локальные формы заболевания могут быть вылечены путем хирургической резекции очага, локальной лучевой терапией или воздействием на кожу длинноволнового ультрафиолетового излучения А в комбинации с псораленами (PUVA-терапия). Пациентам с множественно-очаговой формой показана полихимиотерапия, например, комбинация циклофосфида, адриабластина, онковина и преднизолона [7].

Таким образом, учитывая трудности диагностики первичной кожной CD4+ положи-

тельной Т-клеточной лимфомы из мелких и средних размеров клеток, а также отсутствие разработанной тактики ведения пациентов с данной патологией, актуальность исследования этого заболевания не вызывает сомнений. Целесообразным является обмен опытом по диагностике, лечению и последующему динамическому наблюдению за такими больными, с целью последующей разработки общей тактики ведения пациентов.

**Клинический случай.** Мы сообщаем о пациентке Н, 40 лет, которая 3 марта 2015 года была направлена из Кировского областного онкологического диспансера в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России для проведения диагностики по поводу прооперированного кожного образования правой щеки. Образование на коже в виде эритемы диаметром до 1 см появилось несколько месяцев назад. Пациентка не испытывала каких-либо других симптомов, таких как общая слабость, потеря веса, потливость или повышение температуры. После консультации дерматолога и онколога была рекомендована хирургическая резекция кожного очага, которая была сделана 25 февраля 2015 года в онкологическом диспансере. По данным гистологического исследования, был установлен диагноз неуточненного лимфопролиферативного заболевания. С предварительным диагнозом мелкоклеточной (диффузной) неходжкинской лимфомы с поражением кожи правой щеки пациентка направлена к гематологу; блоки гистологических препаратов переданы в лабораторию патоморфологии КНИИГиПК.

Из анамнеза: пациентка не курит, не принимает запрещенных препаратов, алкоголем не злоупотребляет. Никаких лекарственных средств регулярно не принимает. Сопутствующих хронических заболеваний нет. Не замужем, живет одна, работает офисным работником.

Объективный статус при поступлении: состояние удовлетворительное, положение активное. На вопросы отвечает адекватно. Температура 36,7 °С, частота пульса 82 удара в минуту, АД 130/80 мм рт. ст., частота дыхательных движений 14 в минуту. Внешнее телосложение правильное, кожные покровы физиологической окраски, чистые; определяется послеоперационный рубец на коже правой щеки ближе к крылу носа. Желтушности кожи, слизистых и склер нет. В легких дыхание везикулярное над

всей поверхностью легких, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный. При пальпации органомегалии не обнаружено. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Выполнены лабораторно-инструментальные исследования. В общем анализе крови: гемоглобин 118 г/л, эритроциты  $4,11 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $9,8 \times 10^9$ /л, СОЭ 12 мм/час, тромбоциты  $397 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы – 64%, эозинофилы – 3%, базофилы – 1%, лимфоциты – 29%, моноциты – 3% (клинически значимых отклонений нет). Биохимический анализ крови в норме: общий белок – 76 г/л; мочевины – 4,1 ммоль/л; АЛТ – 10 ЕД/л; АСТ – 14 ЕД/л; креатинин – 58 мкмоль/л; билирубин – 3,6 мкмоль/л, уровень ЛДГ – 288 ЕД/л (норма 240-480 ЕД/л). Общий анализ мочи в норме, протеинурии нет. Уровень сывороточного железа, трансферрина, ферритина, витамина В12 и фолатов в норме. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови в норме. Общий белок и протеинограмма в пределах референсных значений, М-градиентов не выявлено. Серологические исследования: антитела к ВИЧ, вирусному гепатиту С, трепонеме паллидум, HBsAg не обнаружены.

По данным компьютерной томографии грудной и брюшной полостей очаговых и инфильтративных изменений в легких нет, объемных процессов и лимфаденопатии в грудной и брюшной полости не выявлено; спленомегалии и гепатомегалии не обнаружено.

Была выполнена аспирация костного мозга; в миелограмме: клеточность костного мозга нормальная, препарат полиморфный; нейтрофильные элементы составляют 55,6%, эритроидный росток – 17,5%, содержание мегакарицитов достаточное. Инфильтрации костного мозга лимфоидными элементами в исследуемом объеме материала не обнаружено.

Сделано гистологическое исследование костного мозга методом трепанобиопсии задней ости подвздошной кости: данных за поражение костного мозга лимфомой не выявлено.

При гистологическом исследовании кожного биоптата: структура кожи частично сохранена, выявляется диффузная инфильтрация глубоких слоев лимфоидными элементами мелких, средних и крупных размеров, с ядрами неправильной формы, сглаженным хроматином, нечеткими ядрышками (рис. 1).

Выполнено иммуногистохимическое исследование материала: опухолевые клетки инфильтрации экспрессировали CD2+; CD3+; CD4+; CD5+; CD43+. Реакция с Ki-67 была положительна в 90% опухолевых клеток. В-лимфоциты (CD20+) определялись в умеренном количестве. Реакции с CD7-; CD8-; CD56-; CD57-; CD30-; ALK- в опухолевых клетках были отрицательные (рис. 2). В результате гистологической и иммуногистохимической оценки представленного материала было сделано заключение, что картина кожи щеки наиболее соответствует первичной кожной Т-клеточной лимфоме (первичной кожной CD4+-положительной Т-клеточной лимфоме из мелких и средних размеров клеток).

Таким образом, учитывая клинико-анамнестические, лабораторные, гистологические

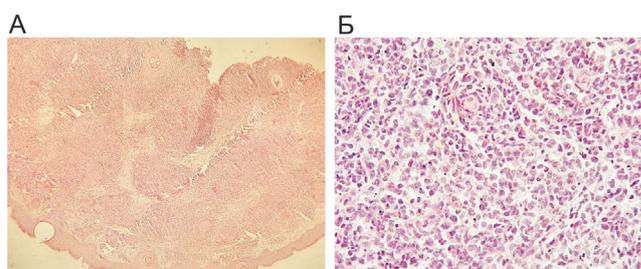


Рис. 1. Гистологическое исследование биоптата кожи (окраска гематоксилином и эозином). А. Биоптат кожи с частичным сохранением рисунка и диффузной инфильтрацией глубоких слоев лимфоидными элементами (ок.10, об. х4). Б. Инфильтрат представлен лимфоидными элементами мелких, средних и крупных размеров, с ядрами неправильной формы, сглаженным хроматином, нечеткими ядрышками (ок.10, об. х40).

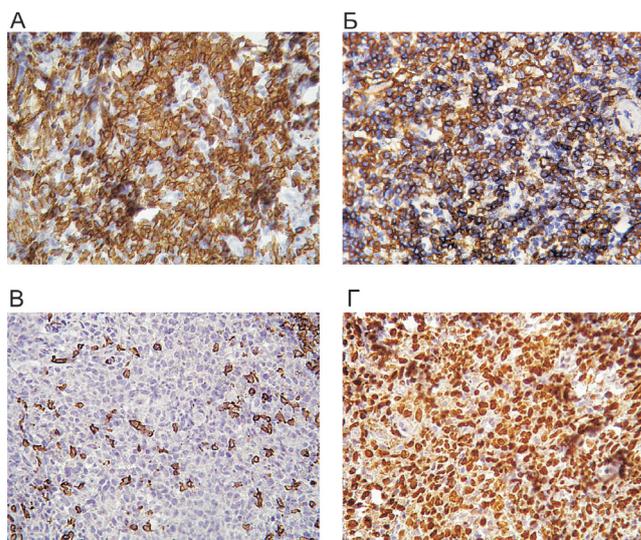


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование биоптата кожи. А. Экспрессия опухолевыми лимфоидными клетками CD3 (ок.10, об. х40). Б. Положительная реакция лимфоидных элементов с CD4 (ок.10, об. х40). В. Положительная реакция в реактивных CD20-позитивных лимфоидных клетках (ок.10, об. х40). Г. Ядерное окрашивание опухолевых клеток с маркером пролиферации Ki-67 (ок.10, об. х40).

данные и согласно классификации ВОЗ от 2008 года, был установлен диагноз: первичная кожная CD4+ Т-клеточная лимфома из мелких и средних размеров клеток, T1N0M0, IA стадия. Была избрана тактика динамического наблюдения у гематолога без химиотерапевтического лечения. Это первый случай точной диагностики первичной кожной CD4+ Т-клеточной лимфомы из мелких и средних размеров клеток в нашем учреждении. Кли-

ническое течение и морфологическая картина болезни соответствовали данным литературы.

В настоящее время (спустя 5 месяцев после иссечения опухолевого образования) пациентка чувствует себя удовлетворительно, жалоб не предъявляет, клинико-лабораторных признаков онкогематологической патологии нет, что позволяет диагностировать полную ремиссию и предположить благоприятный прогноз по общей выживаемости.

#### Литература:

1. Choi M., Park S.Y., Park H.S. et al. A Case of Primary Cutaneous CD4 Positive Small/medium T Cell Lymphoma. *Ann Dermatol* 2011; 23 (1): 76-80.
2. Знаменская Л.Ф., Катунина О.Р., Яковлева С.В. Первичные лимфомы кожи. *Вестник дерматологии и венерологии* 2009; 3: 25-37.
3. Доронин В.А. Диагностика и лечение первичных Т-клеточных лимфом кожи. *Лечащий врач* 2007; 5: 47-50.
4. Leinweber B., Beltraminelli H., Kerl H. et al. Solitary small- to medium-sized pleomorphic T-cell nodules of undetermined significance: clinical, his-

topathological, immunohistochemical and molecular analysis of 26 cases. *Dermatology* 2009; 219: 42-47.

5. Macon W.R. Peripheral T-cell lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 829-842.

6. Виноградова Ю.Е., Потекаев Н.С., Виноградов Д.Л. Лимфомы кожи: диагностика и лечение. М., 2014; с 126-133.

7. Beltraminelli H., Leinweber B., Kerl H. et al. Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Cerroni L Am J Dermatopathol* 2009; 31: 317-322.

Информация об авторах:

Дьяконов Дмитрий Андреевич – старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии крови  
ФГБУН “Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России”, к.м.н.  
Тел. 8-(8332)-67-37-38,  
e-mail: DiakonovDA@rambler.ru.

Федоровская Надежда Станиславовна – заведующая лабораторией патоморфологии крови  
ФГБУН “Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России”, к.м.н.  
Тел. 8-(8332)-37-24-76,  
e-mail: fednadst@mail.ru.

Лучинин Александр Сергеевич – врач-гематолог клинко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии  
ФГБУН “Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России”.  
e-mail: glivec@mail.ru.