

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

---

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

---

*Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.*

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.  
Индексируется в базах данных: Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO.  
Учредитель — Российская академия медицинских наук

**Главный редактор И.И. ДЕДОВ**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

Э.К. АЙЛАМАЗЯН, А.И. АРЧАКОВ, Л.И. АФТАНАС, А.А. БАРАНОВ, В.В. БЕРЕГОВЫХ (зам. гл. редактора),  
Л.А. БОКЕРИЯ, Н.Н. ВОЛОДИН, Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, Е.К. ГИНТЕР, П.В. ГЛЫБОЧКО, Е.З. ГОЛУХОВА,  
В.В. ЗВЕРЕВ, Р.С. КАРПОВ, С.И. КОЛЕСНИКОВ, В.В. КУХАРЧУК, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, Н.А. МУХИН,  
Е.Л. НАСОНОВ, Г.Г. ОНИЩЕНКО, В.И. ПЕТРОВ, В.И. ПОКРОВСКИЙ, В.П. ПУЗЫРЁВ, В.Г. САВЧЕНКО,  
В.И. СЕРГИЕНКО, Г.А. СОФРОНОВ, В.И. СТАРОДУБОВ, Г.Т. СУХИХ, В.А. ТУТЕЛЬЯН (зам. гл. редактора),  
И.Б. УШАКОВ, Р.М. ХАИТОВ, Е.И. ЧАЗОВ, В.П. ЧЕХОНИН, В.И. ЧИССОВ, Е.В. ШЛЯХТО

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: А.А. КУБАНОВ**

---

## 2016/том 71/№4

---

Журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16.09.1992 г. Регистрационный номер 01574.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.  
Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве Роспечать — 71488, в агентстве «Пресса России» — 38814

Издательство «ПедиатрЪ»: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62, тел./факс: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>  
e-mail: [vestnikramn@nczd.ru](mailto:vestnikramn@nczd.ru)

ООО «ХОМОПРИНТ»: 117623, Москва, ул. Типографская, д. 10

THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

---

# ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

---

*Published bimonthly. Founded in 1946.*

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications  
of the Supreme Examination Board (VAK).  
The journal is included in Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO.  
Founder — The Russian Academy of Medical Sciences

**Editor-in-chief I.I. Dedov**

**EDITORIAL BOARD:**

E.K. AILAMAZYAN, A.I. ARCHAKOV, L.I. AFTANAS, A.A. BARANOV, V.V. BEREGOVYKH (deputy editors-in-chief),  
L.A. BOKERIYA, N.N. VOLODIN, N.F. GERASIMENKO, E.K. GINTHER, P.V. GLYBOCHKO, L.Z. GOLUKHOVA,  
V.V. ZVEREV, R.S. KARPOV, S.I. KOLESNIKOV, V.V. KUKHARCHUK, G.A. MELNICHENKO, N.A. MUKHIN,  
E.L. NASONOV, I.I. ONISHCHENKO, V.I. PETROV, V.I. POKROVSKII, V.P. PUZYREV, V.G. SAVCHENKO,  
V.I. SERGIENKO, G.A. SOFRONOV, V.I. STARODUBOV, G.T. SUKHIKH, V.A. TUTELYAN (deputy editors-in-chief),  
I.B. USHAKOV, R.M. KHAITOV, E.I. CHAZOV, V.P. CHEKHONIN, V.I. CHISSOV, E.V. SHLYAKHTO

**SCIENCE EDITOR:** A.A. KUBANOV

---

# 2016/ 71 (4)

---

Mass media registration certificate dated September, 16, 1992. Series № 01574 Federal service for surveillance over non-violation  
of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.  
No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference  
to the journal « Annals of The Russian Academy of Medical Sciences »

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue «Rospechat» 71488

Publisher «PEDIATR»: 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, tel./fax: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>  
e-mail: [vestnikramn@nczd.ru](mailto:vestnikramn@nczd.ru)

Printed in the printing office «KHOMOPRINT», 10, Tipografskaya st., Moscow, 117623

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

*Е.А. Кондратьева, И.А. Авдюнина, А.Н. Кондратьев,  
А.Ю. Улитин, Н.Е. Иванова, М.В. Петрова,  
Е.В. Лугинина, А.В. Гречко*

Определение признаков сознания и  
прогнозирование исхода у пациентов в  
вегетативном состоянии

*М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, Н.П. Кротенко,  
Е.В. Комардина*

Методы молекулярной трансфузиологии в  
интенсивной терапии критических состояний

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

*Л.Ю. Милованова, Н.А. Мухин, Л.В. Козловская,  
Ю.С. Милованов, Г.Г. Киякбаев, И.В. Рогова,  
М.В. Лебедева, Т.В. Андросова, С.Ю. Милованова,  
А.Ю. Гиль, М.В. Таранова*

Снижение сывороточного уровня  
морфогенетического белка Klotho у больных  
хронической болезнью почек: клиническое  
значение

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ

*В.А. Бывальцев, А.А. Калинин, Е.Г. Бельх,  
И.А. Степанов*

Симуляционные технологии в спинальной  
хирургии

*А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, И.В. Некрасова,  
Е.М. Куклина, В.В. Шестаков*

Нейровоспалительные, нейродегенеративные и  
структурные церебральные маркеры основных  
клинических вариантов постинсультных  
когнитивных нарушений в остром периоде  
ишемического инсульта

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

*Л.В. Бельская, В.К. Косенок, Ж. Массард, А.А. Завьялов*  
Состояние показателей липопероксидации и  
эндогенной интоксикации у больных раком  
легкого

### ANAESTHESIOLOGY AND CRITICAL CARE MEDICINE: CURRENT ISSUES

**273** *E.A. Kondratyeva, I.A. Avdunina, A.N. Kondratyev,  
A.U. Ulitin, N.E. Ivanova, M.V. Petrova,  
E.V. Luginina, A.V. Grechko*

Vegetative State: Difficulty in Identifying  
Consciousness and Predicting Outcome

**281** *M.B. Yaroustovsky, M.V. Abramyam, N.P. Krotenko,  
E.V. Komardina*

Methods of Molecular Transfusion in the Intensive  
Therapy of Critical States

### INTERNAL DISEASES: CURRENT ISSUES

**288** *L.Yu. Milovanova, N.A. Mukhin, L.V. Kozlovskaya,  
Y.S. Milovanov, G.G. Kiyakbaev, I.V. Rogova,  
M.V. Lebedeva, T.V. Androsova, S.Y. Milovanova,  
A.Y. Gil, M.V. Taranova*

Decreased Serum Levels of Klotho Protein in  
Chronic Kidney Disease Patients:  
Clinical Importance

### NEUROLOGY AND NEUROSURGERY: CURRENT ISSUES

**297** *V.A. Byvaltsev, A.A. Kalinin, E.G. Belykh,  
I.A. Stepanov*

Simulation Technologies in Spinal Surgery

**304** *A.A. Kulesh, V.E. Drobakha, I.V. Nekrasova, E.M. Kuklina,  
V.V. Shestakov*

Neuroinflammatory, Neurodegenerative  
and Structural Brain Biomarkers  
of the Main Types of Post-Stroke  
Cognitive Impairment in Acute Period  
of Ischemic Stroke

### ONCOLOGY: CURRENT ISSUES

**313** *L.V. Belskaya, V.K. Kosenok, Z. Massard,  
A.A. Zav'yalov*

Status Indicators of Lipid Peroxidation and  
Endogenous Intoxication in Lung Cancer Patients

*Ю.А. Шельгин, С.В. Чернышов, О.А. Майновская,  
И.В. Зароднюк, Л.П. Орлова, Е.Г. Рыбаков*  
Лечение раннего рака прямой кишки:  
может ли трансанальная эндомикрoхирургия  
являться методом выбора

**323** *Y.A. Shelygin, S.V. Chernyshov, O.A. Mainovskaya,  
I.V. Zарodnyuk, L.P. Orlova, E.G. Rybakov*  
Early Rectal Cancer: Can Transanal Endoscopic  
Microsurgery (TEM) Become the Standard  
Treatment?

#### **ЮБИЛЕИ**

*Игорь Николаевич Денисов  
Кучма Владислав Ремирович*

#### **ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS**

**332** *Igor' Nikolaevich Denisov*  
**334** *Kuchma Vladislav Remirovich*

DOI: 10.15690/vramn728

Е.А. Кондратьева<sup>1</sup>, И.А. Авдюнина<sup>2</sup>, А.Н. Кондратьев<sup>1</sup>, А.Ю. Улитин<sup>1</sup>,  
Н.Е. Иванова<sup>1</sup>, М.В. Петрова<sup>2</sup>, Е.В. Лугинина<sup>2</sup>, А.В. Гречко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова  
(филиал РНХИ им. А.Л. Поленова), Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Госпиталь для incurable больных — Научный лечебно-реабилитационный центр,  
Московская обл., Российская Федерация

## Определение признаков сознания и прогнозирование исхода у пациентов в вегетативном состоянии

В статье приведены сведения о терминологии и классификации вариантов длительных нарушений сознания, проблемах диагностики, в том числе дифференциальной, вегетативного состояния и состояния минимального сознания с помощью нейровизуализационных и нейрофизиологических методов исследований. По данным литературы, позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой обладает большей чувствительностью в выявлении признаков сознания, чем функциональный режим магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Метод фМРТ позволяет оценивать функциональную активность мозга как в состоянии покоя, так и при различных вариантах стимуляции — зрительной, слуховой и т.д. (т.е. с применением активной и пассивной парадигм). Большей специфичностью в выявлении признаков сознания обладают методики фМРТ с применением активной парадигмы, в то же время отсутствие признаков сознания по данным фМРТ не может служить основанием для плохого прогноза. Нейрофизиологические методы (электроэнцефалограмма, исследования транскраниальной магнитной стимуляции и вызванных потенциалов мозга и т.д.) остаются на сегодняшний день наиболее доступными и достаточно эффективными. Проанализировав данные литературы, авторы пришли к заключению, что нейровизуализационные и нейрофизиологические методики, применяемые в прогнозировании исхода вегетативного состояния, отражают лишь остаточную функциональную активность отдельных зон головного мозга на фоне его общего тяжелого поражения, а восстановление сознания, как правило, сочетается с восстановлением функциональной активности таламокортикальных связей. Недостатком в интерпретации результатов, полученных с помощью существующих методов, авторы считают отсутствие общей патофизиологической концепции организации функций мозга у пациентов в вегетативном состоянии и предлагают к обсуждению читателей разработанную ими концепцию устойчивых патологических состояний мозга, основанную на трудах отечественных патофизиологов. **Ключевые слова:** вегетативное состояние, состояние минимального сознания, прогностические критерии, устойчивая патологическая система.

273

(Для цитирования: Кондратьева Е.А., Авдюнина И.А., Кондратьев А.Н., Улитин А.Ю., Иванова Н.Е., Петрова М.В., Лугинина Е.В., Гречко А.В. Определение признаков сознания и прогнозирования исхода у пациентов в вегетативном состоянии *Вестник РАМН*. 2016;71(4):273–280. doi: 10.15690/vramn728)

Е.А. Kondratyeva<sup>1</sup>, I.A. Avdunina<sup>2</sup>, A.N. Kondratyev<sup>1</sup>, A.U. Ulitin<sup>1</sup>,  
N.E. Ivanova<sup>1</sup>, M.V. Petrova<sup>2</sup>, E.V. Luginina<sup>2</sup>, A.V. Grechko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Almazov North-West Medical Research Center (Polenov Neurosurgical Institute),  
Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Hospital for Incurable Patients — The Scientific Medical and Rehabilitation Center,  
Moscow Region, Russian Federation

## Vegetative State: Difficulty in Identifying Consciousness and Predicting Outcome

Article consists of literature review, authors experience of the application of neurovisualization and neurophysiological research methods to predict the recovery of consciousness in patients in vegetative state (VS). According to the literature data PET with FDG has higher sensitivity in the detection of signs of consciousness, then functional MRI (fMRI). The method fMRI allows assessing the functional activity of the brain in a state of rest and in response to stimulation with different modalities — visual, auditory, etc (with the application of active and passive paradigm). A higher specificity in the detection of signs of consciousness have the methodology of fMRI with the active paradigm, at the same time, the absence of signs of consciousness according to the fMRI can not be charged as a basis for the conclusion of a poor prognosis in a particular patient. Neurophysiological tests (EEG, TMS, EP, etc) are more readily available and quite effective. Based on the literature analysis, the authors comes to the conclusion that neurovisualization and neurophysiological tests used in the prediction of the outcome of VS reflects the residual functional activity of different brain areas, in a context of diffuse brain damage, and the recovery of consciousness is usually combined with the restoring of the functional activity off the thalamocortical tracts, which activity, indirectly, is evaluated using these methods. In the authors' opinions, the main disadvantage in the interpretation of the is the lack of a common pathophysiological concept of the organization of brain functions in VS patients. The authors offer for the discussion their concept of stable pathological states of the brain, which is based on the works of Russian pathophysiologicals.

**Key words:** vegetative state, unresponsive wakefulness syndrome, minimally conscious state, stable pathological system, prognostic value.

(For citation: Kondratyeva EA, Avdunina IA, Kondratyev AN, Ulitin AU, Ivanova NE, Petrova MV, Luginina EV, Grechko AV. Vegetative State: Difficulty in Identifying Consciousness and Predicting Outcome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(4):273–280. doi: 10.15690/vramn728)

**Актуальность**

Современные методики нейрохирургии и интенсивной терапии позволяют сохранять жизнь все большему количеству больных с тяжелым поражением головного мозга, что приводит к значительному увеличению числа пациентов, нуждающихся в дальнейшем реабилитационном лечении. Так, если еще 20–30 лет назад больные в длительном бессознательном состоянии представляли собой небольшую группу клинических наблюдений, то в настоящий момент распространенность патологии возвела проблему в степень наиболее интересных и обсуждаемых на научных конференциях, в медицинской литературе и прессе.

**Терминология длительных нарушений сознания**

Согласно международным критериям, под *вегетативным состоянием* (ВС) понимают отсутствие признаков осознания пациентом себя и окружающего мира: отсутствие осознанных, повторяющихся целенаправленных ответов на слуховые, зрительные, тактильные или болевые стимулы; восстановление цикла сон-бодрствование, при этом функциональная активность гипоталамуса и ствола головного мозга является достаточной для поддержания спонтанного дыхания и адекватной гемодинамики. Для пациентов в ВС характерны также различные варианты краниальных (зрачковых, окулоцефалических, корнеальных, окуловестибулярных, глоточного) и спинальных рефлексов, недержание мочи и кала [1–6]. В 1994 г. Целевая группа по изучению вегетативных состояний Multi-Society Task Force утвердила временные рамки для диагноза ВС: транзиторным считается ВС, продолжающееся менее 1 мес, персистирующим ВС — более 1 мес; под перманентным (хроническим) ВС подразумевают невозможность дальнейшего восстановления сознания (ВС считается перманентным через 3 мес после нетравматического повреждения мозга и 12 мес после травмы) [1, 7]. В национальном руководстве Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии по ведению больных с длительным нарушением сознания предусмотрены более осторожные сроки для постановки диагноза перманентного ВС при нетравматическом поражении головного мозга — 6 мес [8].

В 2002 г. международная группа экспертов (Aspen Workgroup) предложила термин «*состояние минимального сознания*» (СМС) [9, 10]. Признаками перехода в состояние минимального сознания являются «выполнение пациентом простых команд (перевод взгляда, показывание языка, сжимание и разжимание кисти и т.д.); возможность получения ответа на вопрос «да/нет» жестами или словами, произнесение разборчивых слов; устойчивые поведенческие реакции на соответствующие стимулы (плач или улыбка в ответ на соответствующие зрительные, слуховые стимулы; целенаправленные движения к предметам, удержание их в руке; устойчивая фиксация взгляда и слежение за предметами)» [1]. В настоящее время принято деление СМС на 2 категории:

- «минус»: наблюдается фиксация взгляда, возможно слежение взором за предметами, но эти реакции не сопровождаются выполнением простых заданий;
- «плюс»: слежение взором сопровождается выполнением простых заданий, ответом звуками или жестами на вопрос «да/нет» [10].

Для пациентов, уровень сознания которых превышает СМС (пациент может выполнять более сложные задания — по просьбе правильно выбрать называемый предмет, при одновременном показывании ему несколь-

ких предметов и т.д.), предусмотрен термин «*выходящие из состояния минимального сознания*» [8].

В настоящий момент Европейским сообществом по изучению длительных вариантов нарушения сознания не установлены временные сроки для постановки диагноза «перманентное СМС». Так, в национальном руководстве Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии перманентным считается СМС, наблюдаемое у пациента в течение от 3 до 5 лет [8].

В 2010 г. Европейское общество по изучению нарушений сознания предложило взамен существующему термину ВС более нейтральный, все более широко распространяющийся в научной литературе, — «*синдром безответного бодрствования*» (Unresponsive Wakefulness syndrome, UWS) [11].

**Проблема нарушений сознания: вегетативное состояние и состояние минимального сознания**

**Сложность выявления признаков сознания при клиническом осмотре больного в ВС**

ВС в настоящее время остается клиническим диагнозом, для подтверждения которого не требуется проведения дополнительных методов обследования, т.е. критерии диагноза ВС включают только данные неврологического осмотра. Однако наблюдается довольно большой процент ошибок при установлении диагноза ВС, который, по данным разных авторов, достигает 43% [12, 13]. Американской ассоциацией реабилитологов рекомендовано проводить оценку неврологического статуса пациентов в ВС или СМС при помощи Шкалы восстановления после комы (Coma Recovery Scale, CRS) [14]. Проведенные исследования показали, что данное диагностическое пособие, в сравнении с другими, позволяет максимально точно выявить признаки сознания и провести дифференциальный диагноз между ВС и СМС. В качестве теста оценки фиксации взгляда лучшим оказался тест с зеркалом (диаметр зеркала должен быть не менее 15 см). Результаты сравнительного анализа показали, что пациенты с нарушением сознания лучше фиксируют взор на собственном отражении в зеркале, чем на ярком мяче или руке исследователя [15–17].

**Нейровизуализирующие методы в прогнозировании исхода ВС и СМС**

Снизить процент ошибки при проведении дифференциального диагноза между ВС и СМС можно, прибегнув к нейровизуализационным и нейрофизиологическим методам обследования [18].

Современная наука отдает предпочтение в поиске прогностических критериев выхода из ВС функциональным режимам — магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ).

**Роль фМРТ в выявлении сознания у пациентов, соответствующих критериям ВС**

Функциональный режим МРТ (фМРТ) позволяет выявить региональное усиление мозгового кровотока в ответ на различные внешние стимулы. Сложность выявления признаков сознания у пациентов в ВС с помощью фМРТ обусловлена тем, что до настоящего времени не сформирован так называемый золотой стандарт, или нейровизуализационная модель сознания [19, 20]. Известна роль некоторых областей мозга в поддержании интегративных

процессов. Например, к наиболее значимым зонам, участвующим в формировании феномена сознания, отнесены кора лобных и теменных долей, предклинье, ангулярная борозда, таламус. Эти структуры мозга формируют так называемую рабочую сеть сознания [21–23]. Детали работы этой сети постоянно дополняются новыми фактами. Например, недавно опубликованная статья С. Koch и соавт. [24] существенно изменила сложившиеся представления о нейронных корреляциях сознания, расширив границы зоны сети к кортикальным отделам затылочных долей. Авторы назвали эту зону «горячей» (hot zone).

В настоящее время для изучения функционального состояния головного мозга при проведении МРТ у пациентов в ВС и СМС используется три вида парадигм: состояние покоя, пассивная и активная парадигмы [25]. Наиболее удобным для изучения является состояние покоя, когда пациенту не подается никаких стимулов. Если исследуемый пациент находится в сознании, то в состоянии покоя он может погрузиться в какие-либо размышления и воспоминания, в этот момент задействована сеть так называемого внутреннего сознания. Принято считать, что нейрональная «сеть пассивного режима работы мозга», функционирующая при отсутствии внешних стимулов, поддерживается активностью таких структур, как кора лобных и теменных долей, ангулярная борозда, предклинье [21, 22]. D. Kondziella и соавт. [25], проведя метаанализ 36 работ по изучению «состояния покоя» при выполнении фМРТ у больных в ВС и СМС, пришли к выводу, что у всех пациентов отмечается снижение активности в структурах «сети пассивного режима работы мозга», однако в некоторых случаях степень вовлечения в работу сети предклинья позволяет провести дифференциальный диагноз между ВС и СМС, т.к. у пациентов в ВС активность предклинья выражена меньше, чем у пациентов в СМС. Авторы справедливо отмечают тот факт, что количество исследований, а также пациентов, включенных в эти исследования, пока недостаточно, чтобы делать выводы о прогностической значимости фМРТ «состояния покоя» у пациентов с нарушением сознания.

Пассивная парадигма — это ответ пациента на внешние стимулы: плач ребенка, называние имен и др. [26, 27]. Например, при обследовании детей с нарушением сознания в качестве пассивной парадигмы используется чтение детских сказок. Сотрудниками НИИ неотложной хирургии и травматологии (Москва) проведено обследование небольшой группы детей в ВС и СМС с использованием пассивной парадигмы — чтения сказки «Репка», которая для каждого ребенка читалась дважды: первый раз — голосом матери, второй — голосом чужого человека [28]. Вопреки ожиданиям, различий в ответных реакциях детей на голос матери и другого человека выявлено не было. У детей с активацией зон Вернике во время прослушивания сказки в дальнейшем наблюдалась положительная динамика в виде появления и расширения признаков сознания.

Значительным прорывом в понимании проблемы организации функций мозга у пациентов в ВС стала публикация А.М. Owen и соавт. [29] о применении активной парадигмы у пациента в ВС: «Представьте, что вы играете в теннис», «Представьте, что вы ходите по собственной квартире». В этом наблюдении у пациента, соответствующего всем критериям диагноза ВС, авторы обнаружили активацию соответствующих зон мозга, сопоставимую с таковой у здоровых добровольцев. В дальнейшем М.М. Monti и соавт. [30] опубликовали результаты изучения активной парадигмы у 23 больных в ВС и 31 в СМС, в контрольную группу были включены

16 здоровых добровольцев. В качестве активной парадигмы применены следующие задания: «Представьте, что вы отбиваете мяч на теннисном корте», «Представьте, что вы идете по улицам родного города», «Представьте, что вы ходите по своей квартире». Пациент должен был ответить «да/нет» на некоторые вопросы, например: «У вас есть брат?», «Вашего отца зовут Александр?» У 5 пациентов, которые клинически соответствовали критериям ВС, по данным фМРТ были выявлены признаки сознательной деятельности: пациенты правильно отвечали на вопросы и выполняли задания. Интересно, что у всех 5 пациентов ВС имело травматическую этиологию, т.к. именно у пациентов с травматическим поражением мозга, по данным литературы, чаще обнаруживается диссоциация между клиническими данными и результатами фМРТ. Один из этих пациентов, который правильно ответил на 5 вопросов из 6, был неоднократно осмотрен командой опытных реабилитологов и неврологов: при тестированиях с использованием разных клинических шкал специалисты не смогли выявить каких-либо признаков поведенческих реакций у данного пациента.

Метаанализ специфичности и чувствительности в выявлении сознания активной и пассивной парадигм показал, что из 292 пациентов, соответствующих критериям диагноза ВС, 42 (14,4%), по данным фМРТ, имели признаки сознания: активность мозга этих пациентов менялась в соответствии с предложенным стимулом [25]. Т.А. Bekinschtein и соавт. провели обследование 24 пациентов в ВС и выявили 2 (8,3%) из них, которые выполняли предложенные во время фМРТ задания [31].

Резюмировать данные литературы можно следующим образом: приблизительно у 5–15% пациентов в ВС наблюдается активация структур головного мозга в ответ на активную парадигму, сравнимая с таковой у группы здоровых добровольцев. С другой стороны, приводятся данные о том, что многие пациенты в СМС в ответ на активную парадигму не способны выполнить задание. Проанализировав многолетнюю работу по изучению активации мозга пациентов в ВС и СМС во время проведения фМРТ, М. Volu и соавт. [32–34] пришли к выводу, что гемодинамический ответ пациента с нарушением сознания на активную парадигму свидетельствует о том, что у больного есть достоверные признаки сознания, но, с другой стороны, отсутствие активации структур мозга в ответ на активную парадигму не может быть однозначным подтверждением отсутствия осознания себя и окружающего мира у данного пациента. Можно сделать вывод, что активная парадигма фМРТ хотя и обладает высокой специфичностью в выявлении признаков сознания у пациентов в ВС, но чувствительность этого метода остается недостаточной.

В РНХИ им. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург) фМРТ с использованием пассивной и активной парадигм была проведена 43 пациентам в ВС (34 — после черепно-мозговой травмы, 9 — после гипоксии). Сопоставление результатов фМРТ и течения ВС проводилось через 12 мес после травмы и через 6 мес после нетравматического поражения мозга. У 8 пациентов уровень сознания через 12 мес превышал уровень СМС (по международной классификации пациенты соответствовали градации «выходящие из состояния минимального сознания»), в СМС-«плюс» перешли 5 пациентов, в СМС-«минус» — 4. У всех пациентов, сознание которых в дальнейшем восстановилось, был выявлен гемодинамический ответ на пассивную и активную парадигмы. Остались в хроническом ВС 16 пациентов: из них ложноположительный результат фМРТ (гемодинамический ответ выявлен, но сознание не вос-

становилось) наблюдался у 5 пациентов, у остальных результаты обследования были отрицательными.

### **Метод позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой в выявлении сознания у пациентов в ВС**

При исследовании метаболизма мозга с помощью ПЭТ с ФДГ были получены интересные результаты. W.D. Heiss [35] в обзорной статье, посвященной анализу проведенных исследований по изменению метаболизма ФДГ у пациентов в ВС и в коме, приводит следующие данные: у пациентов в ВС уровень метаболизма в коре головного мозга, как правило, диффузно снижен и составляет от 40 до 50% от нормальных показателей. В литературе встречаются описания редких случаев, когда у пациентов в ВС наблюдался сохранный метаболизм мозга [20]. Как правило, уровень метаболизма снижается по мере сохранения ВС, например после перехода из транзиторного в персистирующее ВС [35]. Также наблюдаются различные паттерны изменения метаболизма мозга в зависимости от этиологии ВС: у пациентов с последствием гипоксии, как правило, наблюдается диффузное однородное снижение метаболизма головного мозга в корковых отделах; у пациентов с последствием травмы метаболизм изменен асимметрично — с преобладанием снижения в зоне первичного удара, а также в смежных областях и подкорковых структурах [35]. Следует отметить, что определенные отделы мозга, несмотря на тяжесть травмы и гипоксии, сохраняют хороший уровень метаболизма. Так, в нескольких исследованиях было показано, что уровень метаболизма в мозжечке у пациентов в ВС как травматической, так и нетравматической этиологии оставался относительно сохранным (снижение составляло от 18 до 30% от нормы) [32–34]. Интересно, что выход из ВС далеко не всегда сопровождается глобальным увеличением метаболизма мозга. По мере восстановления сознания метаболизм увеличивается преимущественно в определенных зонах мозга, а именно в таламокортикальной системе (кора лобных и теменных долей, таламусы) [36].

Метод ФДГ ПЭТ позволяет выявить области мозга со сниженным метаболизмом, однако не помогает ответить на вопрос, носит ли нарушение метаболизма функциональный (вторичный) характер, или же эти зоны страдают первично ввиду необратимых анатомических нарушений. Дифференциальный диагноз между этими вариантами нарушения метаболизма мог бы стать важным моментом в прогнозировании исхода ВС. J. Stender и соавт. [37], проанализировав результаты обследования 41 пациента в ВС и СМС с использованием ПЭТ с ФДГ, показали, что у пациентов в ВС уровень метаболизма в среднем составляет 42% от нормальных показателей, а у пациентов в СМС — 55% от нормы. Различия в степени снижения метаболизма у пациентов в ВС и СМС были более выражены в сенсорной и моторной коре. В подкорковых структурах, в том числе таламусах, эти различия были статистически незначимы. С. Phillips и соавт. [38] отметили снижение уровня метаболизма в зонах Брока и Вернике у пациентов в СМС-«минус» и сделали логичное предположение, что, по-видимому, у этих пациентов была афазия, которая существенно ограничивала возможность общения с ними.

В РНХИ им. А.Л. Поленова у 142 пациентов с нарушением сознания (117 в ВС, 25 в СМС) выполнено исследование методом ПЭТ с ФДГ. Общими для всех больных нарушениями были грубые диффузные изменения метаболизма глюкозы в коре головного мозга, снижение

метаболизма ФДГ до 50–70%, главным образом в височных, лобных и теменных долях. Различия заключались в диффузном снижении метаболизма с преимущественным нарушением в корковых отделах и зонах водораздела сосудистых бассейнов у пациентов с гипоксическим поражением мозга и неоднородным снижением метаболизма ФДГ, чаще в зоне травмы, в том числе в сочетании со снижением в корково-подкорковых отделах мозга, при травматическом поражении мозга. Наиболее значимые изменения в скорости метаболизма ФДГ отмечены в мозжечке, правой височной и левой лобной доле. При сравнении пациентов, оставшихся в перманентном ВС с вышедшими на уровень сознания, превышающий СМС, статистически значимые различия наблюдались в степени сохранности метаболизма в левой лобной и височных долях; напротив, различия в метаболизме правой лобной, левой теменной и затылочных долях, а также в частоте встречаемости дишиза были незначительными. Повышение метаболизма в подкорковых ядрах в среднем на 20% отмечено у 18 пациентов (из них у 16 — в сочетании с гиперкинетическим синдромом). Таламомозжечковый дишиз наблюдался у 5 пациентов с травматическим и у 5 с нетравматическим поражением мозга, причем в дальнейшем сознание до уровня, превышающего СМС, было восстановлено у половины из них. Снижение метаболизма в стволе головного мозга от 5 до 50% обнаружено у 20 пациентов с последствием черепно-мозговой травмы и у 10 с нетравматическим поражением мозга, из них у 9 сознание восстановилось до уровня СМС, у 4 — до уровня, превышающего СМС; 17 пациентов остались в ВС. Снижение метаболизма в таламусах отмечено у 51 пациента с травматическим и 23 с нетравматическим поражением мозга, из них у 35 восстановилось сознание. Из 14 пациентов, имевших сочетанное снижение метаболизма (в стволе и таламусах), сознание восстановилось у 7 [39]. Таким образом, нам не удалось провести дифференциальный диагноз между ВС и СМС по уровню снижения метаболизма ФДГ в определенных областях мозга. Результаты собственного анализа не согласуются с данными других исследований, указывающих на возможность проведения правильного дифференциального диагноза ВС и СМС в 85% случаев [40]. Тем не менее выявлен прогностически благоприятный паттерн для дальнейшего восстановления сознания — сохранность уровня метаболизма глюкозы в корковых отделах выше 45% от нормы; повышение уровня метаболизма в подкорковых ядрах в сочетании с гиперкинетическим синдромом [39]. Сохранность уровня метаболизма ФДГ в лобных и теменных долях выше 50% от нормальных значений также свидетельствует о возможности перехода из ВС в СМС.

### **Выбор метода при проведении дифференциального диагноза между ВС и СМС**

Поиском ответа на вопрос «Какой метод более точен при проведении дифференциального диагноза между ВС и СМС — ПЭТ с ФДГ или фМРТ» занималась группа бельгийских ученых из Льежского университета. Участниками исследования стали 41 пациент в ВС, 81 — в СМС, 4 — с синдромом запертого человека [41]. Результаты ПЭТ с ФДГ совпали с предполагаемым прогнозом у 75 пациентов. Активная парадигма фМРТ была менее чувствительна к выявлению признаков сознания: результаты исхода совпадали с данными фМРТ у 35 пациентов. В то же время ответные реакции на активную парадигму фМРТ позволяли дифференцировать ВС и СМС: адекватный ответ выявлен у 13 из 41 пациента, соответствующего критериям ВС, при этом у 9 из них



в дальнейшем восстановилось сознание. Стоит повториться, что активная парадигма фМРТ, хотя и обладает меньшей чувствительностью в выявлении признаков сознания, но остается достаточно специфичным методом, который позволяет у отдельных больных выявить первые признаки сознания, еще неразличимые при проведении неврологического осмотра и оценки больного по клиническим шкалам.

Последние результаты исследований заставляют нас задуматься о необходимости введения новой терминологии [42]. Например, для пациентов в ВС, у которых по данным нейровизуализационных методов обследования был выявлен результат лучше ожидаемого (пациенты могли модулировать свою мозговую активность в зависимости от предлагаемой задачи), предложены термины «функциональный синдром запятого человека», или «состояние минимального сознания без поведенческих реакций». При выделении новой группы пациентов, относящихся к ВС по общепринятым критериям диагноза и в то же время, по данным нейровизуализации, имеющих отчетливые признаки сознания, возникают следующие вопросы: какой клинический статус должен быть у данной группы пациентов и насколько правомочно принимать важные для пациента решения о дальнейшем лечении и реабилитации, полагаясь только на данные нейровизуализационных исследований без учета неврологической симптоматики? На наш взгляд, в настоящий момент при установлении диагноза ВС мы должны руководствоваться только общепринятыми критериями. Методики функциональной нейровизуализации у пациентов в ВС и в СМС требуют дальнейшего осмысления, развития и накопления опыта [43]. По всей видимости, следует согласиться с мнением С. Кош и соавт. [24], что пока остается неясным, какой мы должны сделать клинический вывод при обследовании пациентов с обширным поражением головного мозга, у которых один или несколько изолированных участков коры демонстрируют метаболическую или электрофизиологическую активацию в ответ на различные парадигмы. М.М. Монти и соавт. [30] объясняют резидуальную активность различных изолированных областей головного мозга отражением работы функционально разобщенного модуля, который не может генерировать феномен сознания. Существенным недостатком методов нейровизуализации считается тот факт, что они не позволяют достоверно дифференцировать ВС и СМС у конкретного пациента (т.е. на индивидуальном уровне), в то же время при статистической обработке результатов группы пациентов данные получаются более достоверными.

Использование дорогостоящих методик прогнозирования исхода ВС доступно пока лишь в немногочисленных научных центрах мира, в том числе в нашей стране. Возможно, в будущем мы придем к созданию единого нейровизуализационного протокола для пациентов в ВС и в СМС, когда в спорных ситуациях (например, при решении родственников прекратить дальнейшую лекарственную поддержку и питание пациента) выполнение фМРТ и ПЭТ с ФДГ будет обязательным компонентом.

### *Нейрофизиологические методы в диагностике сознания у пациентов в ВС*

Электрофизиологические методы занимают важное место в прогнозировании исхода ВС. Проведенный в РНХИ им. А.Л. Поленова электроэнцефалографический (ЭЭГ) мониторинг среди 210 больных в ВС показал, что у всех пациентов кривая была устойчива к фотостиму-

ляции [1]. Наиболее часто при последствиях гипоксического поражения мозга регистрировался паттерн «плоской ЭЭГ» — активность меньше 20 мкВт. Паттерн медленноволновой ЭЭГ с преобладанием волн тета- и дельта-диапазона был характерен в основном для пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы. У детей в ВС на ЭЭГ часто регистрируется эпилептическая активность: так, постоянная эпилептическая активность отмечена у 12 (41%) из 29 обследованных пациентов в возрасте до 18 лет, находившихся в ВС не менее 3 мес к моменту обследования. При этом взаимосвязи между исходным паттерном ЭЭГ, наличием эпилептической активности и дальнейшим исходом не обнаружено. Более важным считается оценка ЭЭГ в динамике: появление альфа-активности, сохранности реакции десинхронизации на фотостимуляцию и регистрация сонных веретен в период сна считаются хорошими прогностическими критериями. В.В. Гнездицкий и М.А. Пирадов [44] относят к благоприятным клиническим признакам наличие корковых компонентов соматосенсорных вызванных потенциалов, когнитивных вызванных потенциалов и ответа на отличающийся стимул хотя бы в редуцированной форме.

Как видно из представлено обзора, все методы прогнозирования исхода ВС основаны главным образом на измерении различными методами показателей активности мозга как в покое, так и в ответ на различные стимулы. На наш взгляд, существенный недостаток данных методик прогнозирования заключается в отсутствии единой патофизиологической концепции нарушения функций головного мозга у пациента в ВС, которая объясняла бы, почему часть пациентов в ВС являются «функционально запертыми», и почему у отдельных больных сознание восстанавливается намного позже периода активации нейропластических процессов. Рассмотренные методики подробно изучают «рабочую карту» сетей мозга, интегрирующих феномен «сознание», но не отвечают на вопрос, почему эта сеть при своей относительной сохранности в некоторых случаях не может воспроизвести сознания, но в то же время активно «включается» в работу, например, после приема золпидема, установления баклофеновой помпы и т.д. На наш взгляд, у некоторых больных ВС обусловлено в первую очередь формированием устойчивой патологической системы, ограничивающей функциональную активность головного мозга [1, 45], а также серьезным морфологическим дефицитом мозговой ткани. Как известно, функциональные нарушения не носят свойственной морфологическим изменениям центральной нервной системы фатальной необратимости, поэтому выявление устойчивой патологической системы позволит сделать положительный прогноз относительно дальнейшего восстановления сознания.

Мы считаем, что для пациентов, находящихся в ВС, регистрация спонтанной ЭЭГ во время выполнения фармакологического теста с бензодиазепинами должна рассматриваться в качестве метода выбора для выявления деятельности устойчивой патологической системы [1]. Тест считался положительным, если на фоне внутривенного введения бензодиазепинов отмечалось изменение паттерна ЭЭГ, а именно нарастала активность альфа- и бета-диапазонов (рис). С целью подтверждения причинно-следственной связи между действием препаратов бензодиазепинового ряда и возвращением паттерна ЭЭГ к первоначальной картине больным вводили флумазенил (Анексат) — конкурентный антагонист бензодиазепинов. Если исходный паттерн ЭЭГ восстанавливался, считалось, что именно флумазенил вызвал перестройку



**Рис.** ЭЭГ пациента И., 28 лет; 3 мес в вегетативном состоянии после черепно-мозговой травмы: исходная (А) — паттерн медленноволновой ЭЭГ; параметры того же пациента после введения 5 мг диазепама (Б) — наблюдается появление активности альфа- и бета-диапазона.

биоэлектрической активности головного мозга с появлением новой формы активности. При этом, вероятно, исходный паттерн ЭЭГ отражал функциональную активность устойчивой патологической системы. Тест считался отрицательным при отсутствии перестроек паттерна ЭЭГ на введение бензодиазепинов до максимальной дозы [1].

В РНХИ им. А.Л. Поленова за период 2002–2016 гг. проведено обследование 145 пациентов, соответствующих международным критериям диагноза ВС, которым был выполнен тест с бензодиазепинами. Исход ВС оценивался у каждого пациента после травматического поражения мозга через 12 мес, после нетравматического — через 6 мес (табл.). Тест был достоверно положительным (т.е. результаты теста были положительными, и в дальнейшем у пациента восстановилось сознание) в 41 (28%) случае, достоверно отрицательным (тест отрицательный, сознание не восстановилось) — в 70 (48%). Ложноположительный результат (тест положительный, однако сознание так и не восстановилось) отмечен у 15 (10%) пациентов, ложноотрицательный (тест отрицательный, но у пациентов наблюдалось восстановление сознания) — у 19 (13%).

Наш диагностический метод дает возможность выявления активности устойчивой патологической системы [1]. По последним данным, кроме бензодиазепинов, «пробуждающий эффект» у пациентов в ВС и СМС был в ответ на установку баклофеновой помпы [45], а также на применение препаратов леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов, апоморфина и др. [46]. Вероятно, проблема соотношения процессов возбуждения/торможения в центральной нервной системе настолько сложна и неоднозначна, что в определенной ситуации «возбуждающие» препараты могут оказывать как выраженный «тормозный», так и противоположный эффект.

### Заключение

Приведенные результаты нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований показывают, что у отдельных пациентов в ВС существует «морфофункциональный потенциал», позволяющий модулировать мозговую активность в ответ на различные парадигмы, а также на введение бензодиазепинов. На наш взгляд,

**Таблица.** Специфичность и чувствительность бензодиазепинового теста в прогнозировании исходов вегетативного состояния (ВС)

Количество больных (n=145)	Травматическое ВС (n=74)	Нетравматическое ВС (n=71)	%
Достоверно положительный тест	22	19	28
Достоверно отрицательный тест	27	43	48
Ложноположительный тест	11	4	10
Ложноотрицательный тест	14	5	13

это факт является несомненным доказательством того, что отсутствие сознания в этих случаях обусловлено активным функционированием устойчивой патологической системы (временно господствующей доминанты). И наоборот, когда доминанты нет, феномен отсутствия сознания можно объяснить анатомическим разрушением таламокортикальных связей.

Дальнейшие исследования, объединенные единой патофизиологической концепцией, позволят достаточно обоснованно ответить на ряд вопросов:

- 1) почему отдельные пациенты даже без лечения, а только на фоне хорошего ухода и питания в дальнейшем восстанавливают сознание и выходят из ВС;
- 2) почему восстановление сознания происходит иногда в такой отдаленный период, что бывает трудно связать

его с временными параметрами какого-либо восстановительного процесса.

Допускаем, что наша гипотеза о спонтанном восстановлении сознания у пациентов в ВС, обусловленная, вероятнее всего, разрушением устойчивой патологической системы, поскольку функциональные состояния не имеют четких временных характеристик саногенеза, получит дальнейшее подтверждение [1].

### Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в отношении данной статьи, о которых необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Вегетативное состояние* / Под ред. Е.А. Кондратьева, И.В. Яковенко. — М.: Медицина, 2014. — 361 с. [*Vegetativnoe sostoyanie*. Ed by E.A. Kondrat'ev, I.V. Yakovenko. Moscow: Meditsina, 2014. 361 p. (In Russ).]
2. Position of the American Academy of Neurology on certain aspects of the care and management of the persistent vegetative state patient. *Neurology*. 1989;39(1):125–126. doi: 10.1212/wnl.39.1.125.
3. American Congress of Rehabilitation Medicine. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations of consciousness. *Arch. Phys. Med. Rehab.* 1995;76(2):205–209. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80031-x.
4. Persistent vegetative state and the decision to withdraw or withhold life support. *JAMA*. 1990;263(3):426–430. doi: 10.1001/jama.1990.03440030113032.
5. ANA Committee on Ethical Affairs. Persistent vegetative state: report of the American Neurological Association Committee on Ethical Affairs. *Ann Neurol*. 1993;33(4):386–390. doi: 10.1002/ana.410330409.
6. *Annual update in intensive care and emergency medicine 2012*. Ed. by J.L. Vinsent. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012. p. 759. doi: 10.1007/978-3-642-25716-2.
7. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med*. 1994;330(21):1499–1508. doi: 10.1056/NEJM199405263302107.
8. Turner-Stokes L. Prolonged disorders of consciousness: new national clinical guidelines from the Royal College of Physicians, London. *Clin Med (Lond)*. 2014;14(1):4–5. doi: 10.7861/clinmedicine.14-1-4.
9. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;58(3):349–353. doi: 10.1212/wnl.58.3.349.
10. Giacino JT, Kalmar K. Diagnostic and prognostic guidelines for the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil*. 2005;15(3–4):166–174. doi: 10.1080/09602010443000498.
11. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med*. 2010;8:68. doi: 10.1186/1741-7015-8-68.
12. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*. 2009;9:35. doi: 10.1186/1471-2377-9-35.
13. Schnakers C. Clinical assessment of patients with disorders of consciousness. *Arch Ital Biol*. 2012;150(2–3):36–43. doi: 10.4449/aib.v150i2.1371.
14. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(12):2020–2029. doi: 10.1016/j.apmr.2004.02.033.
15. Seel RT, Sherer M, et al. American Congress of Rehabilitation Medicine BI-ISIGDoCTF. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(12):1795–1813. doi: 10.1016/j.apmr.2010.07.218.
16. Di H, Nie Y, Hu X, et al. Assessment of visual fixation in vegetative and minimally conscious states. *BMC Neurol*. 2014;14:147. doi: 10.1186/1471-2377-14-147.
17. Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Bredart S, Laureys S. Assessment of visual pursuit in post-comatose states: use a mirror. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(2):223. doi: 10.1136/jnnp.2007.121624.
18. Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(2):99–114. doi: 10.1038/nrneuro.2013.279.
19. Bruno MA, Majerus S, Boly M, et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol*. 2012;259(6):1087–1098. doi: 10.1007/s00415-011-6303-7.
20. Schiff ND. Measurements and models of cerebral function in the severely injured brain. *J Neurotrauma*. 2006;23(10):1436–1449. doi: 10.1089/neu.2006.23.1436.
21. Qin P, Wu X, Huang Z, et al. How are different neural networks related to consciousness? *Ann Neurol*. 2015;78(4):594–605. doi: 10.1002/ana.24479.
22. Qin P, Di H, Liu Y, et al. Anterior cingulate activity and the self in disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(12):1993–2002. doi: 10.1002/hbm.20989.
23. Hannawi Y, Lindquist MA, Caffo BS, et al. Resting brain activity in disorders of consciousness: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2015;84(12):1272–1280. doi: 10.1212/WNL.0000000000001404.
24. Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G. Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(5):307–321. doi: 10.1038/nrn.2016.22.
25. Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, et al. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):485–492. doi: 10.1136/jnnp-2015-310958.
26. Thibaut A, Bruno MA, Chatelle C, et al. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *J Rehabil Med*. 2012;44(6):487–494. doi: 10.2340/16501977-0940.
27. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*. 2010;133(1):161–171. doi: 10.1093/brain/awp313.
28. Фуфаева Е.В. Применение фМРТ у детей в сниженных состояниях сознания после повреждения головного мозга / *Нейрореабилитация: Сборник материалов конгресса*. — М.; 2016. — С. 32. [Fufaeva EV. Primenenie fMRT u detei v snizhenykh sostoyaniyakh soznaniya posle povrezhdeniya golovnoego mozga. In: *Neirokeabilitatsiya: Sbornik materialov kongressa*. Moscow; 2016. p. 32. (In Russ).]
29. Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science*. 2006;313(5792):1402. doi: 10.1126/science.1130197.
30. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 2010;362(7):579–589. doi: 10.1056/NEJMoa0905370.
31. Bekinschtein TA, Peeters M, Shalom D, Sigman M. Sea slugs, subliminal pictures, and vegetative state patients: boundaries of consciousness in classical conditioning. *Front Psychol*. 2011;2:337. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00337.

32. Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, et al. Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS. *Neuropsychol Rehabil.* 2005;15(3–4):283–289. doi: 10.1080/09602010443000371.
33. Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, et al. Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Arch Neurol.* 2004;61(2):233–238. doi: 10.1001/archneur.61.2.233.
34. Boly M, Garrido MI, Gosseries O, et al. Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state. *Science.* 2011;332(6031):858–862. doi: 10.1126/science.1202043.
35. Heiss WD. PET in coma and in vegetative state. *Eur J Neurol.* 2012;19(2):207–211. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03489.x.
36. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, et al. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet.* 2000;355(9217):1790–1791. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02271-6.
37. Stender J, Kupers R, Rodell A, et al. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(1):58–65. doi: 10.1038/jcbfm.2014.169.
38. Phillips CL, Bruno MA, Maquet P, et al. “Relevance vector machine” consciousness classifier applied to cerebral metabolism of vegetative and locked-in patients. *Neuroimage.* 2011;56(2):797–808. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.083.
39. Кондратьева Е.А., Иванова Н.Е., Кондратьев С.А., Рыжкова Д.В. Вегетативное состояние (синдром безответного бодрствования) – результаты позитронно-эмиссионной томографии с 18 фтордезоксиглюкозой / V Международная конференция «Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход»; Июнь 30 – Июль 1, 2016; Нижний Новгород. [Kontratjeva EA, Ivanova NE, Kondratiev SA, Ryzhkova DV. Vegetative state (unresponsive wakefulness syndrome) - results of 18-F-FDG (18F-фтордезоксиглюкоза) PET. (Conference proceedings) V International conference «Mental recovery after traumatic brain injury: a multidisciplinary approach»; 2016 Jun 30 – Jul 1; Nizhny Novgorod. (In Russ).] Доступно по: <http://www.nsi.ru/presscenter/events/in/12689/>. Ссылка активна на 12.06.2016.
40. Stender J, Gosseries O, Bruno MA, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet.* 2014;384(9942):514–522. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60042-8.
41. Soddu A, Gómez F, Heine L, et al. Correlation between resting state fMRI total neuronal activity and PET metabolism in healthy controls and patients with disorders of consciousness. *Brain Behav.* 2016;6(1):e00424. doi: 10.1002/brb3.424.
42. Bruno MA, Vanhauzenhuyse A, Thibaut A, et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol.* 2011;258(7):1373–1384. doi: 10.1007/s00415-011-6114-x.
43. Rosanova M, Gosseries O, Casarotto S, et al. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain.* 2012;135(4):1308–1320. doi: 10.1093/brain/awr340.
44. Нейрофизиология комы и нарушения сознания: (анализ и интерпретация клинических наблюдений) / Под ред. В.В. Гнездицкого, М.А. Пирадова. — Иваново: Нейрософт; ПресСто; 2015. — 524 с. [Gnezditskii VV, Piradov MA (editors). *Neirofizjologiya komy i narusheniya soznaniya: (analiz i interpretatsiya klinicheskikh nablyudenii)*. Ivanovo: Neurosoft; PresSto; 2015. 524 p. (In Russ).]
45. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы: Генератор. механизмы нейропатол. синдромов. — М.: Медицина; 1980. — 358 с. [Kryzhanovskii GN. *Determinantnye struktury v patologii nervnoi sistemy: Generator. mekhanizmy neiropatol. sindromov*. Moscow: Meditsina; 1980. 358 p. (In Russ).]
46. Pistoia F, Sacco S, Sara M, et al. Intrathecal baclofen: effects on spasticity, pain, and consciousness in disorders of consciousness and locked-in syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(1):466. doi: 10.1007/s11916-014-0466-8.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кондратьева Екатерина Анатольевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, невролог отделения анестезиологии и реанимации РНХИ им. А.Л. Поленова (филиала ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)  
**Адрес:** 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12, **тел.:** +7 (812) 272-17-59, **e-mail:** eak2003@mail.ru

**Авдюнина Ирина Александровна**, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Госпиталь для инкурабельных больных – Научный лечебно-реабилитационный центр»  
**Адрес:** 141534, Московская область, Солнечногорский район, с/п Соколовское, деревня Лыткино, д. 777, **тел.:** +7 (495) 641-30-06, **e-mail:** aim13@list.ru

**Кондратьев Анатолий Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения анестезиологии и реанимации РНХИ им. А.Л. Поленова (филиала ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)  
**Адрес:** 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12, **тел.:** +7 (812) 272-17-59

**Улитин Алексей Юрьевич**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нейрохирургии с курсом неврологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, директор РНХИ им. А.Л. Поленова  
**Адрес:** 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12, **тел.:** +7 (812) 272-17-59

**Иванова Наталья Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, невролог отделения хирургии сосудов головного мозга РНХИ им. А.Л. Поленова (филиала ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)  
**Адрес:** 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12 **тел.:** +7 (812) 272-17-59, **e-mail:** info@nsi.ru

**Петрова Марина Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Госпиталь для инкурабельных больных – Научный лечебно-реабилитационный центр»  
**Адрес:** 141534, Московская область, Солнечногорский район, с/п Соколовское, деревня Лыткино, д. 777, **тел.:** +7 (495) 641-30-06, **e-mail:** mail@retrovamv.ru

**Лугинина Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, начальник научно-организационного отдела ФГБНУ «Госпиталь для инкурабельных больных – Научный лечебно-реабилитационный центр»  
**Адрес:** 141534, Московская область, Солнечногорский район, с/п Соколовское, деревня Лыткино, д. 777, **тел.:** +7 (495) 641-30-06, **e-mail:** lugininaev@gmail.com

**Гречко Андрей Вячеславович**, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Госпиталь для инкурабельных больных – Научный лечебно-реабилитационный центр»  
**Адрес:** 141534, Московская область, Солнечногорский район, с/п Соколовское, деревня Лыткино, д. 777, **тел.:** +7 (495) 641-30-06, **e-mail:** avg-2007@yandex.ru

DOI: 10.15690/vramn680

М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, Н.П. Кротенко, Е.В. Комардина

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

# Методы молекулярной трансфузиологии в интенсивной терапии критических состояний

Расширение возможностей экстракорпоральной гемокоррекции приобретает все большую значимость в интенсивной терапии синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). СПОН является главной причиной летальных исходов среди пациентов в критическом состоянии, и лечение этой категории больных требует значительных материальных затрат. Целью внедрения и применения методик экстракорпоральной гемокоррекции на сегодняшний день является мультиорганная поддерживающая терапия. Ранее ограничиваемые спектром лечения почечной недостаточности на сегодняшний день экстракорпоральные методы все больше используются с целью замещения нарушенных функций различных органов и систем. Разнообразные системы и методики экстракорпоральной гемокоррекции — диффузионные, конвекционные, фильтрационные, сорбционные, аферезные и др. — напрямую воздействуют на молекулярный и электролитный состав крови и тем самым влияют на все структуры организма человека, позволяя корректировать, восстанавливать, замещать и поддерживать гомеостаз при тяжелой полиорганной дисфункции. Возможности новых экстракорпоральных молекулярных технологий позволяют успешно их внедрять в интенсивную терапию тяжелой сердечной и дыхательной недостаточности, острого почечного повреждения и острой печеночной дисфункции различного генеза, в комплекс терапии тяжелых инфекционно-септических состояний, грубых метаболических нарушений, а также использовать с целью коррекции дисбаланса иммунного гомеостаза и др. Выбор методов молекулярной гемокоррекции при СПОН проводится с учетом физиологических функций органов и имеющихся патофизиологических аспектов их поражения.

**Ключевые слова:** молекулярная трансфузиология, экстракорпоральная гемокоррекция, острое почечное повреждение, острая печеночная недостаточность, сепсис.

(Для цитирования: Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П., Комардина Е.В. Методы молекулярной трансфузиологии в интенсивной терапии критических состояний. *Вестник РАМН*. 2016;71(4):281–287. doi:10.15690/vramn680)

281

## Актуальность

Конец XX века ознаменовался существенным прогрессом в медицинской специальности «Трансфузиология», и в процессе ее развития пришло понимание, что к области клинической трансфузиологии следует относить не только разделы, связанные с переливанием аллогенной крови, но и все методы и способы работы с кровью как с тканью, включая целую палитру экстракорпоральных процедур от гемодиализа и гемофильтрации, аферезных и сорбционных методик до экстракорпоральной мембранной оксигенации и искусственного кровообращения.

Прогресс медицинской науки, разработка и внедрение в клиническую практику новых высокотехнологичных методов лечения разнообразной патологии позволили сформулировать на рубеже веков новое направление трансфузиологической медицины — молекулярную трансфузиологию, одной из составляющих которой являются современные высокотехнологичные методы экстракорпоральной гемокоррекции, основанные на принципах выведения из организма токсичных, балластных или потенциально опасных молекул и соединений как экзогенной, так и эндогенной природы [1].

Экстракорпоральная гемокоррекция — современное направление медицины, основанное на направленной

М.Б. Yaroustovsky, M.V. Abramyan, N.P. Krotenko, E.V. Komardina

Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

## Methods of Molecular Transfusion in the Intensive Therapy of Critical States

Development of extracorporeal blood purification acquires greater significance in the intensive care of multiple organ failures (MOF) with all the pathophysiological aspects of its constituent parts. MOF are the main cause of mortality among critically ill patients and treatment of these patients require significant investment. The purpose of the implementation of extracorporeal blood correction techniques today is multiple organ support therapy (MOST). Early extracorporeal therapy is used only in the treatment of renal failure. Today extracorporeal techniques are increasingly being used to replace the functions of various organs and systems. MOST includes diffusion, convection, filtration, sorption, apheresis methodic. They affect the molecular and electrolyte composition of blood, allow to correct, repair, replace, and maintain homeostasis in severe multiorgan dysfunction. Extracorporeal new molecular technologies have been successfully applied in the intensive care of severe heart and respiratory failure, acute kidney injury and acute hepatic dysfunction, in the treatment of severe sepsis, metabolic disorders, the correction of immune imbalance.

**Key words:** extracorporeal hemocorrection, blood purification, acute kidney injury, acute liver failure, sepsis.

(For citation: Yaroustovsky MB, Abramyan MV, Krotenko NP, Komardina EV. Methods of Molecular Transfusion in the Intensive Therapy of Critical States. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(4):281–287. doi:10.15690/vramn680)

модификации компонентов крови вне организма пациента с целью изменения их свойств или удаления патологических субстанций, вызывающих или поддерживающих болезнь.

### **Экстракорпоральная терапия острого почечного повреждения у больных с полиорганной недостаточностью**

Концепция очищения крови восходит к временам Древней Греции и Римской империи. С тех пор она претерпела массу усовершенствований. В настоящее время экстракорпоральная гемокоррекция представляет собой рутинный метод, применяемый в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) для лечения больных с острым почечным повреждением (ОПП). Последние десятилетия по всему миру ознаменовались бурным развитием интенсивной терапии, новых хирургических направлений, в первую очередь кардио- и нейрохирургии, трансплантологии и торакоабдоминальной хирургии, что привело к увеличению числа пациентов с явлениями дисфункции почек в ближайшем послеоперационном периоде [2]. Однако следует подчеркнуть, что изолированное ОПП в реанимационной практике встречается крайне редко — его частота не превышает 5,7% [3], тогда как значительно чаще (до 90%) острая дисфункция почек представляет структурный компонент синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и является индикатором тяжести состояния пациентов [4, 5].

С точки зрения лечения не изолированного ОПП, а СПОН, методики экстракорпоральной гемокоррекции приобретают дополнительную ценность, т.к. возможности их использования значительно шире, чем предполагалось ранее (прежде роль этих методик сводилась лишь к классической стандартной заместительной почечной терапии при ОПП) [6]. По мере того, как отделения ОИТ становились все более сложным комплексом для оказания медицинской помощи, стало очевидно, что у большинства пациентов с острым поражением почек одновременно наблюдаются нарушения функций и других органов — легких, сердца, печени. Таким образом, адекватной целью экстракорпоральной гемокоррекции в ОИТ представляется терапия полиорганной недостаточности с учетом всех патофизиологических аспектов ее составных частей [7].

Хорошо известно, что СПОН — главная причина смертности среди пациентов в критическом состоянии, и лечение этой категории больных требует значительных материальных затрат. Поскольку вероятность летального исхода помимо почек зависит от количества пораженных систем и степени их физиологического дисбаланса, эффективный, с клинической точки зрения, подход — это расширение диапазона физиологических конечных значений. Таким образом, целью экстракорпорального лечения на сегодняшний день становится мультиорганная поддерживающая терапия.

Кровь — важнейший элемент регуляции всех систем организма от клеточного до органного уровня. Разнообразные системы и методики экстракорпоральной гемокоррекции — диффузионные, конвекционные, фильтрационные, сорбционные, аферезные и др. — напрямую воздействуют на молекулярный и электролитный состав крови и тем самым влияют на все структуры организма человека, позволяя корригировать, восстанавливать и поддерживать гомеостаз при тяжелой полиорганной дисфункции.

Благодаря этим возможностям диализные или фильтрационные методики на современном этапе могут ис-

пользоваться не только с целью замещения функции почек, но и у больных в критическом состоянии при лечении мультиорганной дисфункции и недостаточности. К примеру, поддержка сердечной деятельности осуществляется за счет оптимизации жидкостного баланса, уменьшения отека миокарда и восстановления адекватных уровней пред- и постнагрузки сердца. С этой точки зрения клиницисты могут достичь адекватного волеического статуса пациента за счет инфузионной терапии и парентерального питания, что невыполнимо в некоторых случаях (олиго-/анурия при ОПП) в связи с постоянной угрозой возникновения жидкостных перегрузок, расстройств гемодинамики и газообмена. Оптимизация жидкостного баланса и элиминация депрессивных острофазных среднемолекулярных субстанций создают возможности для купирования интерстициального отека легких. Другими словами, экстракорпоральная терапия обеспечивает улучшение респираторной функции. Казалось бы, направленные на лечение ОПП гемодиализ и гемофильтрация оказываются эффективными и безопасными (с точки зрения баротравмы) методами улучшения газообмена.

Пациенты после кардиохирургических вмешательств (наиболее тяжелая когорта больных) отличаются неустойчивым механизмом компенсации системы кровообращения, малейшие сдвиги в которой чреваты грубыми необратимыми последствиями вплоть до летальных исходов. Оценивая в целом исходное состояние пациента, в первую очередь следует обратить внимание на производительность левого и правого желудочков сердца, уровень преднагрузки и объемную перегрузку малого круга кровообращения, индекс оксигенации ( $PO_2/FiO_2$ ). Так, в наших наблюдениях к моменту начала экстракорпоральной терапии у всех пациентов имелись выраженные нарушения системы кровообращения, и поддержка сердечного выброса требовала применения высоких доз усиленной инотропной терапии (адреналин  $>0,2$  мкг/кг в мин, добутамин  $>5$  мкг/кг в мин, допамин  $>7$  мкг/кг в мин) и/или механической поддержки (внутриаортальная баллонная контрпульсация) [8]. Синдром полиорганной дисфункции сопровождался высоким уровнем преднагрузки (центральное венозное давление, ЦВД,  $>18$  мм рт.ст. и давление в левом предсердии, ДЛП,  $>20$  мм рт.ст.), низким индексом оксигенации ( $PO_2/FiO_2 <160$ ), отеком синдромом, высокой азотемией (креатинин  $>350$  мкмоль/л, мочевины  $>25$  ммоль/л), грубыми электролитными (гиперкалиемия) и метаболическими нарушениями (лактат-ацидоз). С первых же часов применения диализных и фильтрационных методов гемокоррекции наметилась тенденция к снижению уровня преднагрузки (ЦВД и ДЛП уменьшились более чем на 10% уже к 1–2-му часу терапии) и некоторой стабилизации остальных параметров гемодинамики (сердечный индекс, фракция выброса левого желудочка, артериальное давление) на фоне уменьшения ослабления кардиотонической поддержки на 10–25% от исходного уровня. Мы поддерживаем точку зрения, что прогрессивное улучшение состояния гемодинамики связано с достижением оптимального уровня преднагрузки и нормализацией коллоидно-осмотического давления плазмы [7]. Кроме этого, одной из причин, объясняющей положительное влияние методов экстракорпоральной гемокоррекции на показатели гемодинамики, по нашему мнению, является фильтрация избыточного объема жидкости из сосудистого русла. Это, в свою очередь, благоприятствует уменьшению интерстициального отека тканей, в том числе и миокарда, с последующим

улучшением его сократительной функции. Другими словами, реализация положительного эффекта связана с нормализацией давления наполнения желудочков, уменьшением преднагрузки и достижением оптимального уровня циркулирующего объема крови. Нельзя исключить, что сократительная способность сердца улучшается также за счет выведения «заинтересованных» депрессивных факторов, повышенный уровень которых актуален для СПОН и сепсиса [4, 7].

Анализируя эффективность любого метода заместительной почечной терапии, нельзя не остановиться на динамике снижения уровня уремических субстанций. За счет выраженного диффузионного, и иногда фильтрационного, компонента у всех пациентов уже к концу первой процедуры отмечалась тенденция к нормализации показателей азотемии плазмы. В первые дни терапии в межпроцедурном (междиализном) периоде мы отмечали некоторое повышение уровней креатинина и мочевины, обусловленное, по-видимому, состоянием гиперкатаболизма и недостаточным покрытием энергетических затрат при неадекватном парентеральном и/или энтеральном питании, а также из-за олиго-/анурии. Спустя 3 сут уровень низкомолекулярных уремиических токсинов достоверно снижался до 50% от исходного, и в дальнейшем значения этих показателей полностью контролировались [8].

Одной из важных точек приложения методов молекулярной трансфузиологии, в частности у кардиохирургических пациентов, является адекватная коррекция электролитных (гиперкалиемия, гипер- и/или гипонатриемия) и метаболических (лактатемия, ацидоз, алкалоз) расстройств у пациентов со СПОН в отделениях интенсивной терапии. Причинами гиперкалиемии — грозного осложнения ОПП — могут быть гиперкатаболизм, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, а также рабдомиолиз и реперфузионные нарушения после краш-синдрома и гемолиза. Гиперкалиемия часто усиливается сопутствующим метаболическим ацидозом и является дополнительным кардиотоксическим фактором. При безуспешности консервативной коррекции гиперкалиемии (назначение солей кальция, подщелачивание, введение поляризирующей смеси инсулина и глюкозы) необходимо рассмотреть вопрос о начале заместительной почечной терапии. Об эффективности последней можно судить по возможности быстрой коррекции метаболического лактат-ацидоза уже в первые часы экстракорпоральной терапии. С другой стороны, элиминация уремиических токсинов, производных аминокислот, коррекция ацидемии, гиперволемии и гипергидратации при отсутствии грубых осмотических колебаний позволяет снизить явления энцефалопатии у больных, находящихся в критическом состоянии. Кроме того, удаление уремиических токсинов с помощью методов гемокоррекции позволяет предотвратить развитие иммунопаралича и уремического полисерозита, а также в целом нормализовать температурный баланс организма.

### **Экстракорпоральная терапия острой печеночной недостаточности**

Методики экстракорпоральной гемокоррекции при лечении острой печеночной недостаточности стали применяться в ОИТ сравнительно недавно. Только появление в последней декаде прошлого столетия новых высокотехнологичных методик — альбуминового диализа (MARS-терапия) и фракционной сепарации и адсорбции плазмы (Prometheus-терапия) — позволило

получить достаточно оптимистичные результаты при комплексной интенсивной терапии этой тяжелой категории больных.

Применение плазмафереза для коррекции гипербилирубинемии при острой печеночной недостаточности требует больших объемов плазмообмена (значительно превышающих объем циркулирующей плазмы, ОЦП), что в сочетании с неселективностью метода повышает риск инфекционных и аллергических осложнений, относя данную методику в разряд вспомогательных.

В кардиохирургической клинике острая печеночная недостаточность, как правило, развивается в рамках СПОН, что связывают с серьезным нарушением функций печени, при этом уровень летальности в данной группе пациентов повышается с 61,2 до 80–90% [9, 10]. Принимая участие в большинстве метаболических процессов, печень играет ведущую роль в обеспечении гомеостаза организма, в том числе в детоксикации крови от экзо- и эндотоксинов. Хотя совершенствование консервативной терапии и стандартизация терапевтических подходов позволили несколько снизить летальность в данной группе больных, методы экстракорпоральной гемокоррекции по-прежнему играют важную роль в комплексной интенсивной терапии острой печеночной недостаточности. Возможность экстракорпоральной элиминации токсических субстанций предоставляет время для регенерации собственного или получения донорского органа, делая экстракорпоральные методы гемокоррекции (ЭКМГ) терапией ожидания, или «мостом к трансплантации» [11]. Немаловажным эффектом ЭКМГ является повышение связывающей способности альбумина в результате удаления гидрофобных токсинов.

В основе MARS-терапии лежит применение высокопроницаемой мембраны (размер пор до 50 кДа), способной обратимо связывать крупномолекулярные соединения, обеспечивая их перемещение и связывание с альбуминовым диализатом. Затем альбуминовый диализат поступает в контур для проведения бикарбонатного диализа, где освобождается от водорастворимых токсических соединений, а последовательное прохождение его через адсорберы с активированным углем и ионообменной смолой позволяет элиминировать гидрофобные токсины и повторно использовать регенерированный альбуминовый диализат.

Система Prometheus включает в себя плазмосепарацию на высокопроницаемом фильтре (размер пор мембраны 250 кДа) и последующую плазмосорбцию с использованием нейтральной и ионообменной смолы. В том же экстракорпоральном контуре реализуется удаление водорастворимых соединений путем гемодиализа или гемофильтрации. Prometheus-терапия позволяет эффективно элиминировать наиболее прочно связанные с альбумином токсические субстанции — неконъюгированный билирубин и желчные кислоты.

При оценке эффективности применения систем MARS и Prometheus у пациентов с диагностированной острой печеночной недостаточностью после операций на сердце и сосудах наиболее информативна динамика концентраций гидрофобных токсических субстанций, аминотрансфераз, сывороточной холинэстеразы и альбумина [12].

Основным критерием безопасности применения рассматриваемых методик в кардиохирургической клинике служит отсутствие негативного влияния на параметры гемодинамики и индекс оксигенации. Отсутствие потерь сывороточного альбумина в экстракорпоральном

контуре — второе не менее важное условие безопасного применения ЭКМГ при острой печеночной недостаточности. Диаметр пор мембраны, используемой при MARS-терапии, меньше размера молекулы альбумина, что позволяет избежать гипоальбуминемии [11, 13], тогда как при проведении Prometheus потери альбумина в экстракорпоральном контуре могут достигать 3 г/л ( $p=0,055$ ) [14, 15]. Результаты наших исследований позволяют утверждать, что своевременная и адекватная плановая коррекция диспротеинемии предотвращает развитие гипоальбуминемии и при Prometheus-терапии, когда это наиболее вероятно [16]. Следует отметить, что потери факторов свертывания в ходе Prometheus-терапии, описанные В. Meijers и соавт. [17], не приводят к развитию клинически значимых геморрагических осложнений.

Обе рассматриваемые методики ЭКМГ демонстрируют эффективный клиренс общего билирубина (составляющий, по нашим данным, 8,6% для MARS и 33% для Prometheus-терапии), а применение Prometheus обеспечивает значимое снижение неконъюгированного билирубина (29%) [16]. Аналогичный клиренс общего билирубина получен и другими исследователями: 23% при альбуминовом диализе и 26–59% при выполнении Prometheus [18–20].

284

Целесообразно также оценивать динамику сывороточных аминотрансфераз, которая, по нашим данным, была положительной: снижение аспаратаминотрансферазы составило 15 и 8%, аланинаминотрансферазы — 43 и 26% при MARS и Prometheus-терапии соответственно [16]. По данным литературы, при токсической этиологии острой печеночной недостаточности снижение аминотрансфераз после применения ЭКМГ достигает 40–55% [21].

Информативным маркером состояния синтетической функции печени может служить концентрация сывороточной холинэстеразы. Изолированный синтез в гепатоцитах и короткий период полураспада (до 2 ч) позволяют считать данный фермент достаточно точно отражающим степень синтетической дисфункции. Кроме того, применение ЭКМГ сопровождается повышением уровня антитромбина III (31% при MARS, 51% при Prometheus-терапии [16]), что подтверждает положительное влияние данных методик на синтетическую функцию печени.

На фоне проводимых процедур гемокоррекции наблюдается значимая положительная динамика концентраций мочевины и креатинина, что свидетельствует о достаточно высокой эффективности обеих методик в элиминации водорастворимых токсических субстанций и позволяет применять их при наличии ОПП и острой печеночной недостаточности в составе СПОН.

Таким образом, данные литературы и собственный клинический опыт позволяют не только считать методики MARS и Prometheus безопасными и эффективными, но и рекомендовать их применение в комплексной интенсивной терапии пациентов с острой печеночной недостаточностью в составе СПОН.

### Современная концепция экстракорпоральной терапии сепсиса

Сепсис и тяжелый сепсис — одни из самых распространенных причин летальности у пациентов, находящихся в критическом состоянии в ОИТ. И, несмотря на снижение летальности при сепсисе вследствие совершен-

ствования методов интенсивной терапии, число пациентов такой категории только увеличивается [22].

Эндотоксин грамотрицательных бактерий является триггерной молекулой тяжелого сепсиса, инициирующей системную воспалительную реакцию с массивным выбросом медиаторов воспаления, активацией факторов системы гемостаза, комплемента. Результатом этого становятся дисрегуляция иммунной системы и развитие СПОН [23]. Для улучшения результатов интенсивной терапии необходимы разработка и применение современных высокотехнологичных методов лечения сепсиса, к которым, безусловно, следует отнести и процедуры экстракорпоральной гемокоррекции [24].

Современные методы молекулярной гемокоррекции позволяют проводить этиопатогенетическую терапию сепсиса, с одной стороны, элиминируя этиотропный агент — молекулы эндотоксина (за счет селективной адсорбции липополисахарида, ЛПС), с другой стороны — удаляя эффекторные субстанции системного воспаления, замещая функции пораженных органов и систем, восстанавливая гомеостаз организма при помощи процедур комбинированной плазмофильтрации и адсорбции (Coupled Plasma Filtration Adsorption, CPFA), конвекционно-фильтрационных методик с применением сверхвысокопроницаемых мембран [25, 26].

Сочетанное применение в экстракорпоральном контуре комбинаций сорбционных и фильтрационных методик — либо ЛПС-адсорбция + CPFA, либо ЛПС-адсорбция + гемодиализация (ГДФ) с использованием сверхвысокопроницаемых фильтров — является патогенетически обоснованным методом лечения [25, 26]. Совмещение в едином контуре различных технологий гемокоррекции позволяет расширить спектр удаляемых молекул, приводя к взаимному усилению лечебного воздействия входящих в нее процедур. Наличие в составе сочетанной терапии фильтрационных методик (CPFA, ГДФ с использованием сверхвысокопроницаемых фильтров) оправдано благодаря их способности корректировать водно-электролитные, метаболические нарушения, уремию, нередко сопровождающие сепсис-ассоциированную полиорганную дисфункцию [27–29]. ЛПС-адсорбция при помощи колонок Toxamixim является эффективной процедурой, воздействующей одновременно на бактериальный эндотоксин, молекулы-посредники развития системной воспалительной реакции и на активированные клетки иммунной системы посредством сорбции и афереза. Для гемоперфузии с использованием колонок с иммобилизованным полимиксином В также характерно плейотропное иммуномодулирующее действие — ценный терапевтический эффект в условиях тяжелого сепсиса, когда возможна трансформация гипервоспаления в иммуносупрессию или их параллельное течение.

Методика CPFA нацелена на неселективное удаление растворимых медиаторов воспаления (IL1 $\beta$ , 6, 8, 10, 18, TNF  $\alpha$ , CRP, VEGF и др.), что обеспечивается комплексом различных механизмов массопереноса, таких как диффузия, конвекция, адсорбция, комплекс которых выполняет и иммуномодулирующую роль. К преимуществам CPFA относится прохождение плазмы (а не крови) через сорбционную колонку, что позволяет увеличить время контакта с сорбционной поверхностью, улучшив тем самым эффективность процедуры, а также возможность проведения гемофильтрации [27, 30].

Методика ГДФ с применением сверхвысокопроницаемых фильтров (например, EMIc2) аналогична стандартной ГДФ, изменен только размер пор мембраны (40 kDa),



что и обеспечивает увеличение клиренса субстанций с низкой и средней молекулярной массой, не приводя к потерям альбумина и факторов свертывания. Эти фильтры аналогичны по проницаемости порам базальной гломерулярной мембраны почек, что позволяет сделать предположение о более физиологичном характере его терапевтического воздействия [31–33].

Как описывалось выше, результаты ранее опубликованных исследований отечественных и зарубежных авторов продемонстрировали эффективность отдельного использования или ЛПС-адсорбции, или конвекционно-диффузионных процедур с применением сверхвысокопроницаемых мембран на течение сепсиса [24, 25, 29, 33]. В своей работе мы поставили перед собой задачу изучить целесообразность и эффективность абсолютно нового сочетания экстракорпоральных процедур:

- 1) ЛПС-адсорбции и гемодиализации с использованием сверхвысокопроницаемых фильтров;
- 2) ЛПС-адсорбции с CPFA у больных с развитием в послеоперационном периоде септического процесса.

Анализ проведенных в НЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ в период с 2009 по 2015 г. исследований по применению нового протокола этиопатогенетической экстракорпоральной гемокоррекции (ЛПС-адсорбция + CPFA либо ЛПС-адсорбция + ГДФ с ЕМiC2) в составе комплексного лечения кардиохирургических пациентов с тяжелым грамотрицательным сепсисом показал, что сочетанная терапия безопасна и эффективна у такой тяжелой когорты пациентов [25, 26, 34, 35]. Отмечена нормализация показателей гемодинамики на фоне тенденции снижения доз вазопрессорной и кардиотонической поддержки, хотя изменения последних были статистически незначимы. Рост среднего показателя артериального давления при ЛПС-адсорбции в сочетании с CPFA составил 12%, при этом мы наблюдали значимое снижение вазопрессорной поддержки (доза норадреналина была уменьшена вдвое — с 0,2 (0,15–0,3) до 0,1 (0,05–0,15),  $p=0,024$ ). Улучшение оксигенирующей функции легких, отмеченное при рентгенологическом исследовании, подтверждалось и повышением индекса оксигенации после цикла сочетанной экстракорпоральной терапии на 36% при ЛПС-адсорбции + ГДФ с ЕМiC2 и на 28% при ЛПС-адсорбции + CPFA. Одним из механизмов благоприятного воздействия на оксигенацию крови является уменьшение интенсивности инфильтративно-воспалительного процесса легочной ткани на фоне проводимой гемокоррекции [35].

Параллельно с вышеуказанными изменениями показателей гемодинамики и респираторной функции легких было изучено воздействие методов молекулярной гемокоррекции на параметры, определяющие прогрессирование септического процесса, и выявлено достоверное снижение активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay, EAA) и уровня прокальцитонина [34].

Аналогичная динамика маркеров инфекционного процесса наблюдалась нами при сочетанном применении ЛПС-адсорбции с CPFA. Так, показатель EAA снизился на 30% (с 0,77 до 0,53,  $p=0,003$ ), а показатель прокальцитонина — на 55% (с 6,23 до 2,83 пг/мл,  $p=0,005$ ). Благоприятное влияние на течение инфекционного процесса подтверждалось также положительной динамикой уровня лейкоцитоза и снижением температуры тела. Наряду с этими изменениями уменьшение интенсивности системного воспалительного фона подтверж-

дено наметившейся тенденцией к снижению уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов в обоих вариантах сочетанной экстракорпоральной гемокоррекции.

Включение в комплексную терапию сепсиса методов сочетанной молекулярной гемокоррекции позволяет оптимизировать результаты лечения этой тяжелой когорты пациентов и увеличить показатель 28-дневной выживаемости на 65% в группе ЛПС-адсорбции + ГДФ с ЕМiC2 и на 75% в группе ЛПС-адсорбции + CPFA.

Эффективность предложенной нами концепции этиопатогенетической экстракорпоральной терапии грамотрицательного сепсиса подтверждается полученными благоприятными результатами у кардиохирургических пациентов, отличающихся исходной тяжестью состояния и грозным течением септических осложнений. Комбинированные методы молекулярной гемокоррекции могут действовать двояко на этиопатогенетический механизм развития септического процесса. С одной стороны, селективная LPS-сорбция позволяет элиминировать триггерный фактор развития сепсиса — бактериальный эндотоксин, а с другой — воздействовать на выброс в кровотоке медиаторов воспаления после активации иммунокомпетентных клеток.

## Заключение

В настоящей статье коротко освещены некоторые аспекты применения современных методов молекулярной трансфузиологии в интенсивной терапии. За последние несколько десятилетий в связи с широким внедрением методов экстракорпоральной гемокоррекции в клиническую работу врачей различных специальностей, и прежде всего в практику интенсивной терапии, произошли огромные изменения в подходе к выбору методов молекулярной трансфузиологии у больных, находящихся в критическом состоянии. Применение методов молекулярной трансфузиологии позволяет нормализовать молекулярный состав крови у больных с нарушениями гомеостаза, выраженным эндотоксикозом, не оказывая при этом отрицательного влияния на систему кровообращения и дыхания, что чрезвычайно важно для кардиохирургических больных. Нивелируя триггерные субстанции, обуславливающие течение инфекционного процесса и поддерживающие активность воспалительного каскада, методы гемокоррекции обеспечивают контроль течения септического процесса на молекулярном уровне.

Научное обоснование эффективности использования этих методов у пациентов в критическом состоянии способствовало развитию и внедрению новых процедур молекулярной гемокоррекции, предварительные результаты применения которых дают весьма оптимистические прогнозы лечения пациентов с полиорганной недостаточностью и сепсисом. Безусловно, большие многоцентровые рандомизированные исследования различных методов молекулярной трансфузиологии позволят абсолютно объективно определить дифференцированные показания к их применению в зависимости от исходной патологии и состояния пациентов.

## Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рагимов А.А. Настоящее, проблемы и перспективы трансфузиологии // *Вестник РАМН*. — 2012. — Т. 67. — №10. — С. 70–76. [Ragimov AA. The state of art, problems and future of transfusiology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(10):70–76. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i10.419.
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756–766. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813–818. doi: 10.1001/jama.294.7.813.
4. Bellomo R, Ronco C. *Continuous renal replacement therapy: hemofiltration, hemodiafiltration or hemodialysis*. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, editors. *Critical care nephrology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1354–1358.
5. Hoste EA, Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol*. 2007;156:32–38. doi: 10.1159/000102013.
6. Palevsky PM. Renal replacement therapy in acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(1):76–84. doi: 10.1053/j.ackd.2012.09.004.
7. Ronco C, Ricci Z, De Backer D, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Crit Care*. 2015;19:146. doi: 10.1186/s13054-015-0850-8.
8. Ярустовский М.Б., Григорьянц Р.Г., Страхов Д.Г., и др. Современный вариант заместительной почечной терапии у больных с синдромом полиорганной недостаточности после операций на сердце и сосудах // *Анестезиология и реаниматология*. — 2002. — №1. — С. 49–54. [Yaroustovsky MB, Grigor'yants RG, Strakhov DG, et al. Sovremenniy variant zamestitel'noi pochechnoi terapii u bol'nykh s sindromom poliorgannoi nedostatochnosti posle operatsii na serdtse i sosudakh. *Anesteziol Reanimatol*. 2002;(1):49–54. (In Russ).]
9. Бабаев М.А. *Синдром полиорганной недостаточности после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения*: дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2011. — 255 с. [Babaev MA. *Sindrom poliorgannoi nedostatochnosti posle serdchno-sosudistykh operatsii v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya*. [dissertation]. Moscow; 2011. 255 p. (In Russ).]
10. Saliba F, Camus C, Durand F, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(8):522–531. doi: 10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00005.
11. Stange J, Hassanein TI, Mehta R, et al. The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs*. 2002;26(2):103–110. doi: 10.1046/j.1525-1594.2002.06822.x.
12. Oppert M, Rademacher S, Petrasch K, Jorres A. Extracorporeal liver support therapy with Prometheus in patients with liver failure in the intensive care unit. *Ther Apher Dial*. 2009;13(5):426–430. doi: 10.1111/j.1744-9987.2009.00761.x.
13. Гептнер Р.А. *Альбуминовый диализ в интенсивной терапии больных с синдромом полиорганной недостаточности после операций на сердце и сосудах*: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2009. — 169 с. [Geptner RA. *Al'buminovy dializ v intensivnoi terapii bol'nykh s sindromom poliorgannoi nedostatochnosti posle operatsii na serdtse i sosudakh*. [dissertation]. Moscow; 2009. 169 p. (In Russ).]
14. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, et al. Detoxifying capacity and kinetics of Prometheus a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *Blood Purif*. 2005;23(5):349–358. doi: 10.1159/000086885.
15. Krisper P, Stauber RE. Technology insight: artificial extracorporeal liver support—how does Prometheus compare with MARS? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(5):267–276. doi: 10.1038/ncpneph0466.
16. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В., и др. Экстракорпоральные методы гемокоррекции при острой печеночной недостаточности у пациентов после кардиохирургических вмешательств // *Анестезиология и реаниматология*. — 2014. — Т. 59. — №5 — С. 4–10. [Yaroustovsky MB, Abramyan MV, Komardina EV, et al. Artificial liver support devices in patients with acute liver failure after cardiac surgery. *Anesteziol Reanimatol*. 2014;59(5):4–10. (In Russ).]
17. Meijers BK, Verhamme P, Nevens F, et al. Major coagulation disturbances during fractionated plasma separation and adsorption. *Am J Transplant*. 2007;7(9):2195–2199. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01909.x.
18. Gong D, Ji D, Zhu D, et al. Efficient removal of serum bilirubin by a novel artificial liver support system using albumin convection: a pilot study. *Blood Purif*. 2012;34(3-4):201–208. doi: 10.1159/000342111.
19. Senturk E, Esen F, Ozcan PE, et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications. *J Clin Apher*. 2010;25(4):195–201. doi: 10.1002/jca.20238.
20. Donati G, La Manna G, Cianciolo G, et al. Extracorporeal detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up. *Artif Organs*. 2014;38(2):125–134. doi: 10.1111/aor.12106.
21. Grodzicki M, Kotulski M, Leonowicz D, et al. Results of treatment of acute liver failure patients with use of the prometheus FPSA system. *Transplant Proc*. 2009;41(8):3079–3081. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.08.024.
22. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308–1316. doi: 10.1001/jama.2014.2637.
23. Marshall JC. Endotoxin in the pathogenesis of sepsis. *Contrib Nephrol*. 2010;167:1–13. doi: 10.1159/000315914.
24. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2209–2220. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412.
25. Yaroustovsky M, Abramyan M, Krotenko N, et al. A pilot study of selective lipopolysaccharide adsorption and coupled plasma filtration and adsorption in adult patients with severe sepsis. *Blood Purif*. 2015;39(1-3):210–217. doi: 10.1159/000371754.
26. Yaroustovsky M, Abramyan M, Krotenko N, et al. Combined extracorporeal therapy for severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Blood Purif*. 2014;37(1):39–46. doi: 10.1159/000357015.
27. Berlot G, Agbedjro A, Tomasini A, et al. Effects of the volume of processed plasma on the outcome, arterial pressure and blood procalcitonin levels in patients with severe sepsis and septic shock treated with coupled plasma filtration and adsorption. *Blood Purif*. 2014;37(2):146–151. doi: 10.1159/000360268.
28. Haase M, Bellomo R, Baldwin I, et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase I randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(2):296–304. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.05.003.
29. Rimmele T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care*. 2011;15(1):205. doi: 10.1186/cc9411.
30. Formica M, Olivieri C, Livigni S, et al. Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med*. 2003;29(5):703–708. doi: 10.1007/s00134-003-1724-0.
31. Lee D, Haase M, Haase-Fielitz A, et al. A pilot, randomized, double-blind, cross-over study of high cut-off versus high-flux dialysis membranes. *Blood Purif*. 2009;28(4):365–372. doi: 10.1159/000235961.

32. Morgera S, Haase M, Kuss T, et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med.* 2006;34(8):2099–2104. doi: 10.1097/01.CCM.0000229147.50592.F9.
33. Naka T, Haase M, Bellomo R. ‘Super high-flux’ or ‘high cut-off’ hemofiltration and hemodialysis. *Contrib Nephrol.* 2010;166:181–189. doi: 10.1159/000314871.
34. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П., и др. Новая концепция сочетанного применения экстракорпоральных методов гемокоррекции в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса у пациентов после кардиохирургических операций // *Анестезиология и реаниматология.* — 2015. — Т. 60. — №5. — С. 75–80. [Yaroustovsky MB, Abramyan MV, Krotenko NP, et al. The new concept of combined use of extracorporeal blood correction in complex intensive therapy of severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Anesteziol Reanimatol.* 2015;60(5):75–80. (In Russ).]
35. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П. и др. Этиопатогенетическая экстракорпоральная терапия тяжелого сепсиса у пациентов после кардиохирургических операций // *Анестезиология и реаниматология.* — 2013.— №5. — С. 34–41. [Yaroustovsky MB, Abramyan MV, Krotenko NP, et al. Etiopathogenetic extracorporeal treatment of severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Anesteziol Reanimatol.* 2013;(5):34–41. (In Russ).]

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Ярустовский Михаил Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гравитационной хирургии крови и эндоскопии ФГБУ НЦССХ

Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, тел.: +7 (495) 414-75-68, e-mail: mbyar@yandex.ru

**Абрамян Марина Владимировна**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии ФГБУ НЦССХ

Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, тел.: +7 (495) 414-75-03, e-mail: mar-abr@rambler.ru

**Кротенко Николай Петрович**, кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии ФГБУ НЦССХ

Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, тел.: +7 (495) 414-75-02, e-mail: npkrotenko@gmail.com

**Комардина Екатерина Викторовна**, младший научный сотрудник отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии ФГБУ НЦССХ

Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, тел.: +7 (495) 414-75-03, e-mail: nesluchainost@mail.ru

DOI: 10.15690/vramn581

Л.Ю. Милованова, Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, Ю.С. Милованов, Г.Г. Киякбаев, И.В. Рогова, М.В. Лебедева, Т.В. Андросова, С.Ю. Милованова, А.Ю. Гиль, М.В. Таранова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

## Снижение сывороточного уровня морфогенетического белка Klotho у больных хронической болезнью почек: клиническое значение

**Цель исследования:** определить значение изменения сывороточного уровня белка Klotho (s-Klotho) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 1–5D стадий. **Методы.** Обследованы 130 больных ХБП 1–5D стадий (67 мужчин и 63 женщины; средний возраст  $41 \pm 6,7$  года). Причинами ХБП у обследованных больных были хронический гломерулонефрит — у 30, тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственной, подагрической этиологии) — у 23, поликистоз почек — у 22, гипертензивный нефросклероз — у 28, сахарный диабет 2-го типа — у 27. У всех больных исходно и через 1 год наблюдения исследованы сывороточные уровни паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция, фосфора, белка s-Klotho (методика ELISA). Всем пациенткам измеряли уровень артериального давления (АД), в том числе центрального (аортального), скорость пульсовой волны с помощью аппарата SphygmoCor (Австралия); выполняли эхокардиографию, рентгенографию брюшной аорты в боковой проекции. **Результаты.** При сравнении уровня s-Klotho у больных с разными стадиями ХБП оказалось, что по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) его изменение в сыворотке начинается уже с 3A стадии ХБП и опережает повышение уровня фосфора и ПТГ, которые отмечены с 4–5-й стадиями ХБП. Согласно ROC-анализу, значение s-Klotho ниже 387 пг/мл с чувствительностью 80% и специфичностью 75% свидетельствовало об увеличении риска кальцификации абдоминальной аорты. Кроме того, выявлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь низкого уровня s-Klotho с ремоделированием сердца (развитие гипертрофии левого желудочка и кардиомиопатии). При сравнении пациентов с артериальной гипертензией, которые получили антигипертензивную монотерапию, наиболее высокий уровень белка s-Klotho отмечен у пациентов, у которых целевой уровень АД был достигнут преимущественно с помощью блокаторов рецепторов к ангиотензину II, по сравнению с теми, кто использовал другие группы препаратов ( $p < 0,01$ ) или не достиг целевого уровня АД ( $p = 0,008$ ). **Заключение.** Изменение сывороточного уровня Klotho (снижение) по мере прогрессирования ХБП ассоциировано с увеличением степени ремоделирования сердца и кальцификации сердца и сосудов и может рассматриваться в качестве раннего самостоятельного маркера поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП. Полученные нами предварительные данные о влиянии коррекции АД на уровень s-Klotho свидетельствуют о возможности медикаментозного поддержания сывороточного уровня s-Klotho и требуют дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, экстрацеллюлярная форма (s-форма) белка Klotho, кальцификация сердца и сосудов.

(Для цитирования: Милованова Л.Ю., Мухин Н.А., Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Киякбаев Г.Г., Рогова И.В., Лебедева М.В., Андросова Т.В., Милованова С.Ю., Гиль А.Ю., Таранова М.В. Снижение сывороточного уровня морфогенетического белка Klotho у больных хронической болезнью почек: клиническое значение. *Вестник РАМН.* 2016;71(4):288–296. doi: 10.15690/vramn581)

288

L.Y. Milovanova, N.A. Mukhin, L.V. Kozlovskaya, Y.S. Milovanov, G.G. Kiyakbaev, I.V. Rogova, M.V. Lebedeva, T.V. Androsova, S.Y. Milovanova, A.Y. Gil, M.V. Taranova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Decreased Serum Levels of Klotho Protein in Chronic Kidney Disease Patients: Clinical Importance

**Objective:** to determine the role of serum Klotho (s-Klotho) protein levels changes in patients with different stages of chronic kidney disease (CKD).

**Methods:** The study involved 130 patients with CKD stages 1–5D (mean age —  $41 \pm 6.7$  years). Serum levels of parathyroid hormone (PTH), calcium, phosphorus and s-Klotho protein (ELISA method) at baseline and after 1 year of follow-up were examined in all the patients so as the blood pressure (BP), including central (aortic), pulse wave velocity — with the help of «Sphygmocor» (Australia), echocardiography, radiography of the abdominal aorta in a lateral projection were also performed. **Results:** when comparing the s-Klotho levels in patients with different CKD stages, it was found that the level change associated with the reduction of glomerular filtration rate (GFR) ahead of phosphorus and PTH increase in serum, started at 3A CKD, whereas hyperphosphatemia and PTH increase started at 4–5 CKD stages. According to ROC analysis, decreasing of s-Klotho levels below 387 pg/ml was indicated a calcification risk of abdominal aorta increased with an 80% sensitivity and 75% specificity. In addition, a strong negative relationship of low s-Klotho levels and heart remodeling was found. When comparing the patients with hypertension who were receiving antihypertensive monotherapy, the highest serum levels of Klotho protein were observed in those of them whose target blood pressure level was achieved primarily through Angiotensin II Receptors Blockers (ARB), compared to those who was administered another drug group ( $p < 0.01$ ) or has not reached the target blood pressure level ( $p = 0,008$ ). **Conclusion:** The change of serum Klotho levels (decrease) in CKD progression is associated with the degree (increase) of cardiovascular calcification and remodeling (the development of left ventricular hypertrophy, and cardiomyopathy) and it can be seen as an early independent marker of the cardiovascular system lesions in CKD. Our preliminary data of the effect of blood pressure correction on s-Klotho levels may indicate the possibility of drug maintaining serum Klotho levels and it requires further research.

**Key words:** chronic kidney disease (CKD), soluble Klotho (s-Klotho), cardiovascular calcification.

(For citation: Milovanova LY, Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Milovanov YS, Kiyakbaev GG, Rogova IV, Lebedeva MV, Androsova TV, Milovanova SY, Gil AY, Taranova MV. Decreased Serum Levels of Klotho Protein in Chronic Kidney Disease Patients: Clinical Importance. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(4):288–296. doi: 10.15690/vramn581 )

## Введение

Несмотря на достигнутые за последние годы в мировой практике успехи в ведении пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в том числе получающих заместительную почечную терапию, смертность этой категории больных остается по-прежнему высокой. Лидирующую позицию среди причин смерти занимают сердечно-сосудистые осложнения (ССО), риск которых у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе у молодых, увеличен в 100 и более раз по сравнению с общей популяцией [1, 2].

В генезе развития ССО при ХБП имеют значение многие механизмы, которые в последние годы активно изучаются. Среди них в настоящее время большое внимание уделяется снижению продукции морфогенетического белка Klotho [3–6]. В экспериментальных исследованиях установлено, что дефицит Klotho вызывает развитие множественных системных проявлений (синдром преждевременного старения и др.), обязательным компонентом которых является кальцификация сердца и сосудов [7, 8].

Белок Klotho существует в двух формах — трансмембранной и экстрацеллюлярной (секретируемой). Он продуцируется и секретируется преимущественно клетками проксимальных почечных канальцев. Трансмембранная форма белка Klotho является корцептором для FGF-23 (фосфатурического гормона) и в этом качестве участвует в регуляции обмена фосфора и витамина D. Экстрацеллюлярная часть белка Klotho секретируется в кровотока и функционирует как эндокринный фактор [9]. Предполагают, что циркулирующая форма белка Klotho (s-Klotho) функционирует как гуморальный фактор: снижение уровня s-Klotho в сыворотке крови у мышей было ассоциировано как с прогрессированием тубулоинтерстициального фиброза, так и с развитием кальцификации сердца и сосудов [10].

Замечено, что процессы, сопутствующие прогрессированию ХБП, сходны с процессами сосудистого старения организма в целом, но происходят ускоренными темпами, в связи с чем ХБП рассматривают как модель ускоренного сосудистого старения организма [1, 2], при этом изучение роли s-Klotho при ХБП может открывать значительные перспективы для торможения процессов кальцификации и снижения сердечно-сосудистого риска в целом.

К настоящему времени большинство исследований роли s-Klotho проведено в эксперименте или на популяции лишь для диализных больных [5, 6]. У пациентов с додиализными стадиями роль белка s-Klotho изучена значительно хуже.

В то же время понимание ранних механизмов развития ССО у больных ХБП имеет важное значение для разработки новых терапевтических стратегий.

**Целью исследования** было определить роль экстрацеллюлярной (циркулирующей) формы морфогенетического белка Klotho у пациентов с ХБП 1–5D стадий.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование.

### Критерии соответствия

Согласно международным критериям, участниками исследования стали мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с ХБП 1–5D стадий. При определении стадии

ХБП пользовались рекомендациями Экспертной группы по оценке качества исходов заболеваний почек Национального почечного фонда (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF KDOQI Guidelines, 2002), при этом скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по уравнению CKD-MDRD (Chronic Kidney Disease Modification of Diet in Renal Disease) [2].

Критериями невключения являлись: наличие обострения хронического гломерулонефрита, требующего лечения глюкокортикостероидами и цитостатиками, хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов — NYHA), онкологических и системных заболеваний, беременности.

### Условия проведения

Исследование выполнено на базе клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Необходимое для проведения исследования оборудование было любезно предоставлено указанным центром.

### Продолжительность исследования

Пациенты были прослежены в динамике в течение 1 года (в период с мая 2014 по май 2015 г.).

### Описание медицинского вмешательства

У всех больных уточняли этиологию ХБП, сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы.

Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования всем пациентам для решения поставленных задач было проведено определение уровней паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция и фосфора в сыворотке крови. Сывороточный уровень белка s-Klotho оценивали иммуноферментным методом (Human alpha-Kl ELISA kit с использованием anti-Klotho антител).

Всем пациентам измеряли уровень артериального давления (АД), в том числе центрального (аортального) с помощью прибора SphygmoCor (Австралия), проводили электрокардиографию (ЭКГ); эхокардиографию (ЭхоКГ) согласно стандартному протоколу [11] с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка; рентгенографию брюшной аорты в боковой проекции по методу Кауррпа; расчет скорости пульсовой волны с помощью прибора SphygmoCor.

### Анализ в подгруппах

Причиной ХБП у 130 обследованных больных были хронический гломерулонефрит — у 30, тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственной, подагрической этиологии) — у 23, поликистоз почек — у 22, гипертензивный нефросклероз — у 28, сахарный диабет 2-го типа — у 27. В исследование вошли 67 мужчин и 63 женщины в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст на момент включения составил  $41 \pm 6,7$  года). Больные были разделены на подгруппы, соответствующие стадиям ХБП, сопоставимые по полу, возрасту и количеству участников (18–20 человек) на каждой стадии ХБП. Контрольную группу составили 40 здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой наблюдения по возрасту и полу.

Для оценки влияния различных антигипертензивных препаратов на сывороточный уровень белка s-Klotho среди обследованных нами больных были отобраны пациенты с ХБП 1–4-й стадии, имеющие в качестве факторов риска прогрессирования ХБП преимущественно

повышение уровня АД. Отобранные больные (n=76) были разделены в соответствии с применяемой для коррекции уровня АД группой антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы) на подгруппы, сопоставимые по количеству пациентов, полу, возрасту и стадии ХБП.

**Методы регистрации исходов**

Исследование являлось наблюдательным.

Измерение уровней изучаемых показателей в сыворотке крови проводили исходно и через 1 год наблюдения на фоне кардио- и нефропротективной терапии, применяемой в соответствии с рекомендациями экспертов Инициативы по улучшению качества исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO, 2009) для каждой стадии ХБП [2].

Помимо стандартных лабораторных показателей, включавших в том числе уровни кальция, фосфора, ПТГ в сыворотке крови, оценивалась динамика среднего сывороточного уровня Klotho в зависимости от стадии ХБП. Кроме того, в каждой группе изучались данные ЭхоКГ, рентгенографии брюшной аорты, скорости пульсовой волны на момент скрининга и в динамике через 1 год. Пациенты проходили амбулаторное лечение в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. Случаи госпитализации в нефрологическое отделение фиксировались и тщательно изучались (причина госпитализации, исходный сывороточный уровень s-Klotho и др.). За время наблюдения из 130 пациентов были госпитализированы 48: причиной у всех послужили ССО (преимущественно усугубление артериальной гипертензии, стенокардии, аритмии, в том числе вновь возникшие). Из 48 госпитализированных пациентов за период наблюдения четверо умерли. Причинами смерти были острая сердечная недостаточность на фоне инфаркта (у 1 больного), некупированной пароксизмальной тахикардии (у 1), декомпенсированной кардиомиопатии, тяжелой анемии (у 1), острого нарушения мозгового кровообращения (у 1).

**Этическая экспертиза**

Все пациенты подписывали добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Все процедуры выполнялись в соответствии с Хельсинкской декларацией 2013 г.

**Статистический анализ**

**Принципы расчета размера выборки**

Размер выборки определялся из расчета минимального статистически достоверного количества пациентов в одной группе наблюдения, соответствующей одной стадии хронической болезни почек (20 человек). В связи с наличием 5 стадий ХБП и стадии диализа минимальный размер выборки был определен 120 пациентов, минимальный размер контрольной группы — 20 человек. Реальный размер выборки после набора пациентов составил 130, контрольной группы — 40 добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

**Методы статистического анализа данных**

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы SPSS for Windows 17, которая включала корреляционный анализ с оценкой коэффициента корреляции (r) по Пирсону для установления

взаимосвязи между значениями исходных характеристик; статистический парный t-тест Стьюдента для сравнения статистической значимости разницы средних в подгруппах; метод линейной регрессии с построением диаграмм для определения зависимости одной количественной переменной от другой, а также ROC-анализ (Receiver operating characteristic) для расчета концентрации белка s-Klotho, при которой начинает изменяться кальцификация сердца (оценка по полуколичественной балльной шкале).

**Результаты**

**Объект исследования**

В исследование было включено 130 пациентов с ХБП 1–5D стадий (67 мужчин и 63 женщины в возрасте 18–65 лет, средний возраст на момент включения составил 41±6,7 года).

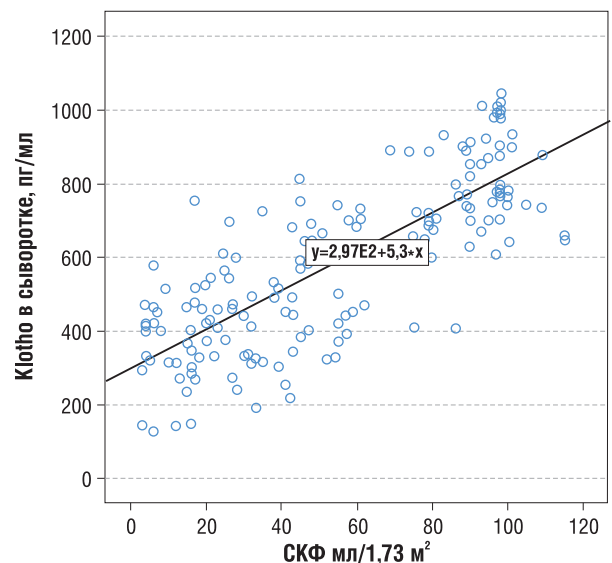
Все пациенты были распределены на подгруппы согласно стадии ХБП (6 подгрупп) для оценки основных результатов исследования.

Для оценки дополнительных результатов исследования пациенты с 1–4-й стадиями ХБП (n=76) были разделены на подгруппы (5 подгрупп) в соответствии с применяемым для снижения АД классом антигипертензивных препаратов (1 — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, 2 — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 3 — антагонисты кальциевых каналов, 4 — бета-блокаторы, 5 — другие).

**Основные результаты исследования**

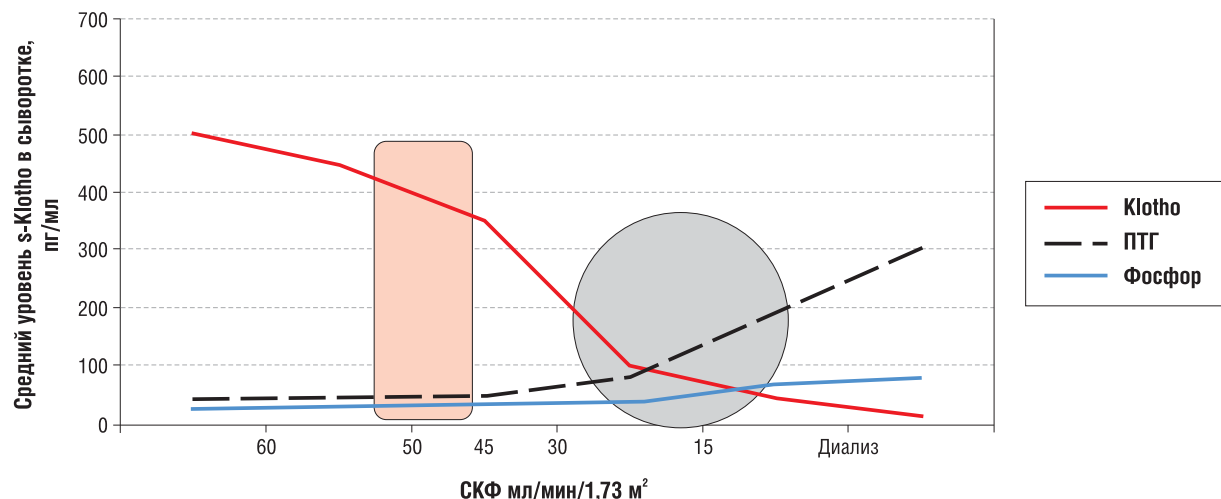
По нашим данным, сывороточная концентрация Klotho различалась среди изученных больных в зависимости от СКФ. Наиболее низкий уровень s-Klotho отмечен у больных на гемодиализе (рис. 1).

При сравнении сывороточного уровня белка s-Klotho у больных с разными стадиями ХБП оказалось, что изменение его концентрации происходит по мере снижения СКФ, начиная уже с 3A стадии ХБП (СКФ 45–60 мл/1,73 м<sup>2</sup> в мин), в то время как гиперфосфатемия и повышение ПТГ — с 4–5-й стадии ХБП (СКФ 15–30 мл/1,73 м<sup>2</sup> в мин; рис. 2).



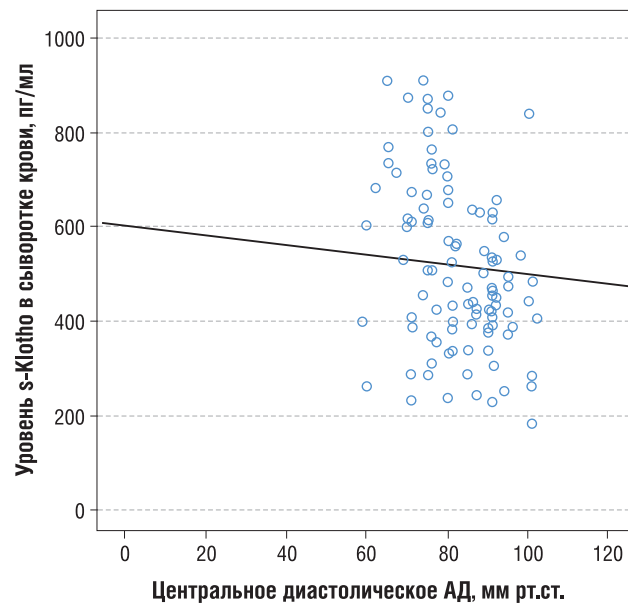
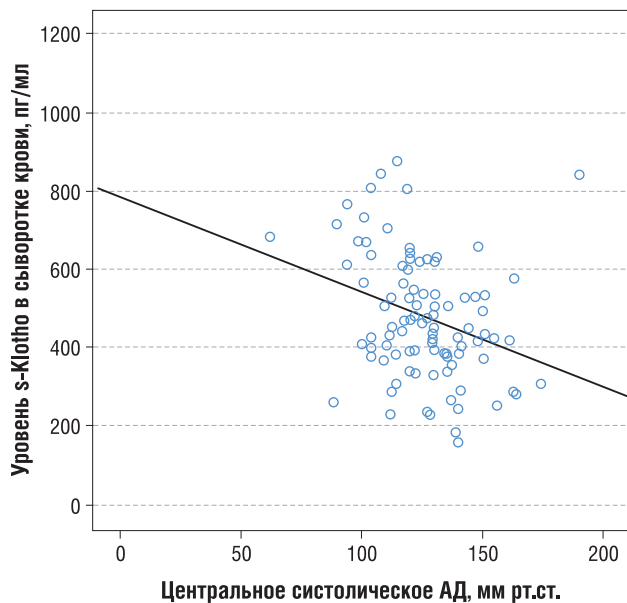
**Рис. 1.** Прямая зависимость сывороточного уровня s-Klotho от СКФ (по уравнению MDRD)

*Примечание.* СКФ — скорость клубочковой фильтрации.



**Рис. 2.** Динамика сывороточного уровня белка s-Klotho, ПТГ, фосфора у больных хронической болезнью почек в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

*Примечание.* ПТГ — паратиреоидный гормон, СКФ — скорость клубочковой фильтрации. Розовый прямоугольник и серый овал отражают область начала изменения параметров в зависимости от СКФ: Klotho — раньше (диапазон 45–50 мл/мин СКФ), остальные — ПТГ и фосфор — позже (диапазон —15–30 мл/мин СКФ).



**Рис. 3.** Взаимосвязь уровня белка s-Klotho с параметрами центрального систолического и диастолического артериального давления (по данным прибора SphygmoCor)

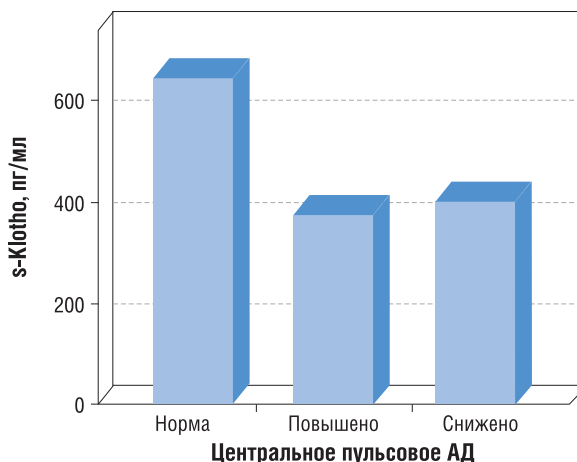
*Примечание.* АД — артериальное давление.

У 96% больных, включенных в исследование, на момент начала наблюдения имелась артериальная гипертензия разной степени выраженности. Степень повышения АД (как систолического, так и диастолического) обратно коррелировала с уровнем белка s-Klotho. Обратные корреляции по данным прибора SphygmoCor получены также для уровней белка s-Klotho и центрального систолического и центрального диастолического АД ( $r=-0,547$ ;  $p<0,01$  и  $r=-0,445$ ;  $p<0,01$  соответственно; рис. 3).

Сходный характер взаимосвязи выявлен и для пульсового АД (рис. 4)

Также отмечено, что у пациентов, у которых не удалось достигнуть целевых значений уровня АД, уровень s-Klotho был заметно ниже, а индекс массы миокарда левого желудочка — существенно выше (рис. 5Б), чем у пациентов с достигнутым целевым уровнем АД (рис. 5А)

Нами оценена взаимосвязь изучаемого биомаркера с жесткостью сосудов и выраженностью кальциноза сердца



**Рис. 4.** Взаимосвязь центрального пульсового АД с уровнем s-Klotho в сыворотке крови

*Примечание.* АД — артериальное давление.

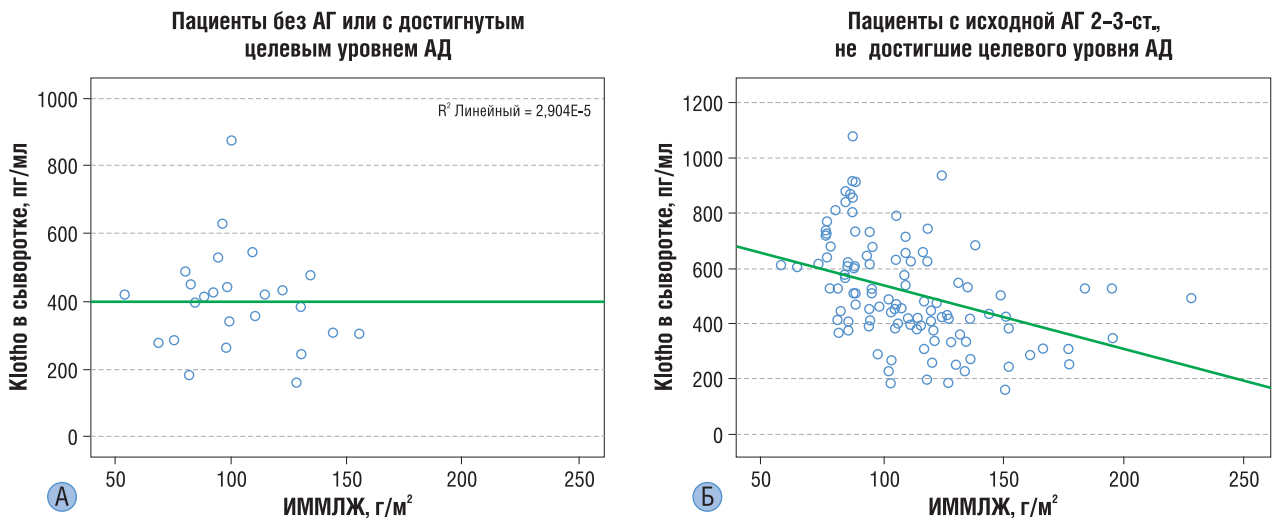


Рис. 5. Сывороточный уровень Klotho и индекс массы миокарда левого желудочка (по данным ЭхоКГ) в зависимости от адекватности коррекции уровня АД

Примечание. ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия.

292

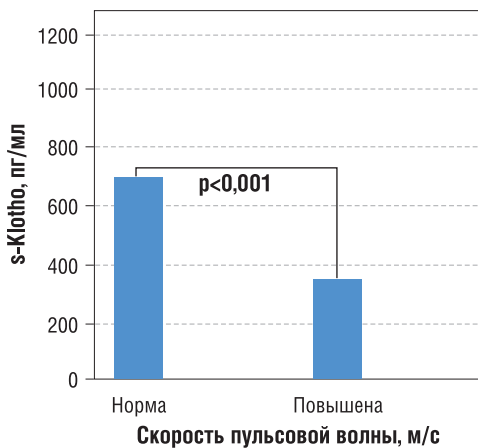


Рис. 6. Скорость пульсовой волны в зависимости от уровня белка s-Klotho у больных хронической болезнью почек и сосудов. Установлена значимая связь снижения уровня s-Klotho со скоростью пульсовой волны — интегральным показателем жесткости сосудистой стенки (рис. 6).

У больных ХБП мы выявили значительную распространенность кальциноза клапанов сердца (по данным ЭхоКГ) с преимущественным поражением митрального

и аортального, причем сочетанная форма поражения обоих клапанов преобладала над изолированной. У этих же больных, по данным ЭхоКГ, установлена значимая связь снижения s-Klotho со степенью увеличения кальциноза сердца при оценке по полуколичественной балльной шкале ( $r = -0,634; p < 0,01$ ; рис. 7).

Сходный характер взаимосвязи выявлен и между степенью кальциноза брюшной аорты (по методу Каурпила) и уровнем белка s-Klotho (рис. 8).

При оценке индекса массы миокарда левого желудочка, по данным ЭхоКГ, выявлена статистически значимая корреляция уровня s-Klotho с параметрами ремоделирования сердца — развитием гипертрофии левого желудочка и дилатационной кардиомиопатии ( $r = -0,564; p < 0,01$  и  $r = -0,468; p < 0,01$  соответственно).

Кроме того, отмечена взаимосвязь низкого уровня s-Klotho с наличием ишемической болезни сердца (по клиническим данным;  $r = -0,424, p < 0,05$ ), распространенного атеросклероза ( $r = -0,652; p < 0,01$ ), нарушениями ритма (по данным ЭКГ) и снижением кровоснабжения субэндокарда по сравнению с нормой (по данным прибора Spygmacor;  $r = 0,534, p < 0,05$ ).

Согласно ROC-анализу, значения уровня s-Klotho ниже 387 пг/мл с чувствительностью 80% и специфично-

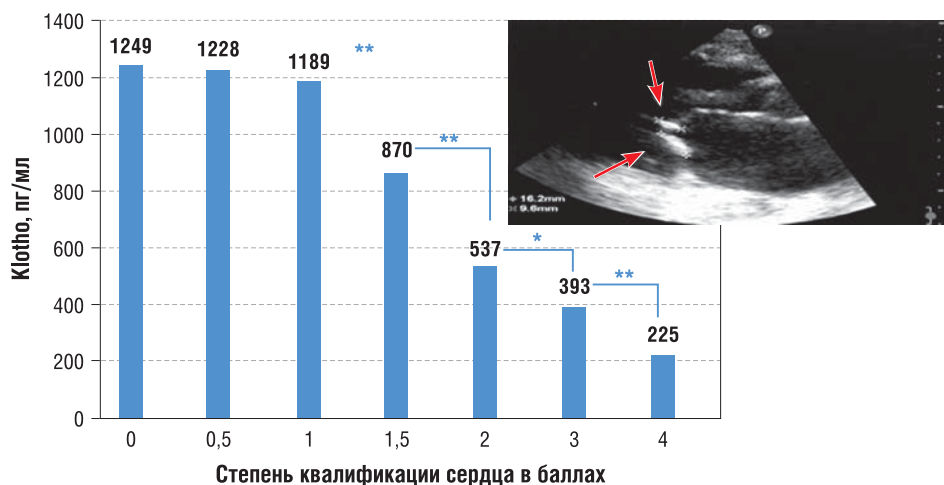
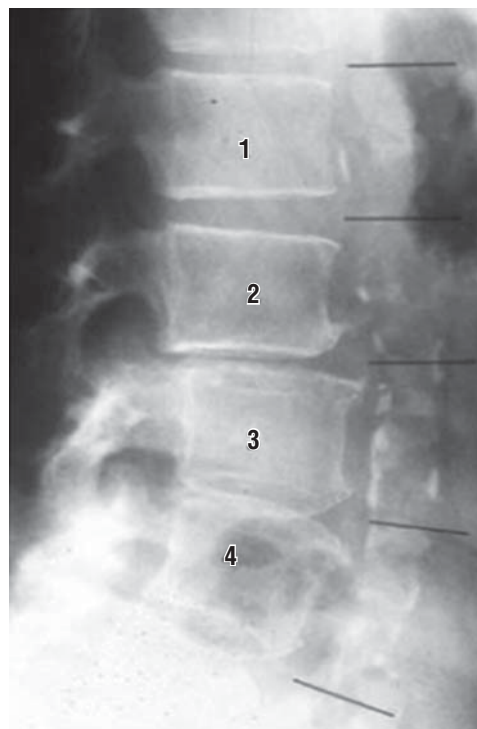
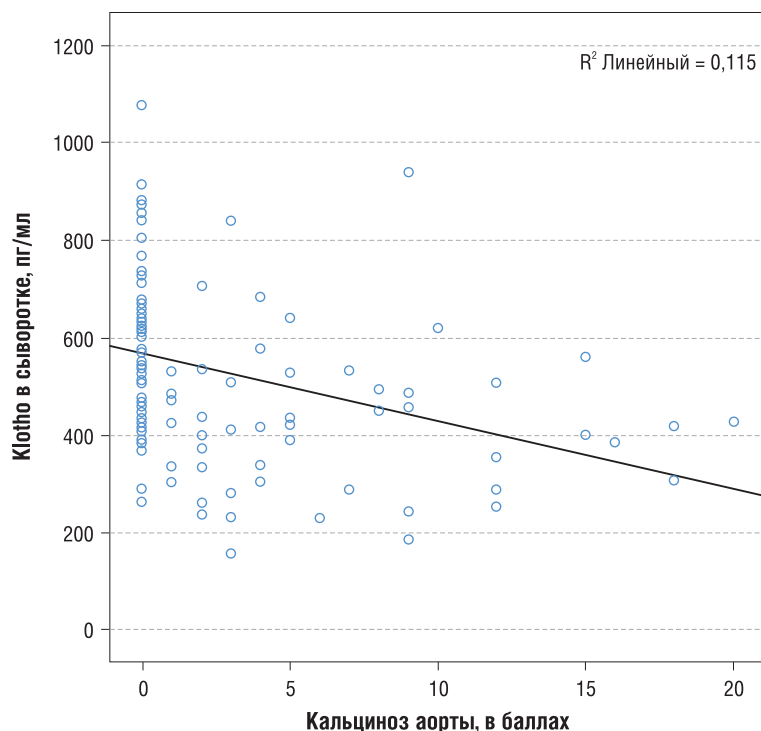


Рис. 7. Взаимосвязь степени кальциноза сердца и уровня s-Klotho у больных хронической болезнью почек

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ . Стрелками на снимке указан кальциноз клапанов сердца по данным ЭхоКГ.





**Рис. 8.** Взаимосвязь кальциноза брюшной аорты (в баллах, по методу Каурпила) с сывороточным содержанием белка Klotho у больных хронической болезнью почек

*Примечание.* Диапазон оценки кальциноза аорты по методу Каурпила — уровень четырех поясничных позвонков (цифры). Напротив каждого позвонка линиями выделены сегменты, по которым оценивается степень кальциноза аорты (передняя ее стенка и задняя) в баллах по каждому сегменту. Баллы суммируются.

стью 75% свидетельствовали о повышении риска кальцификации сердца (рис. 9).

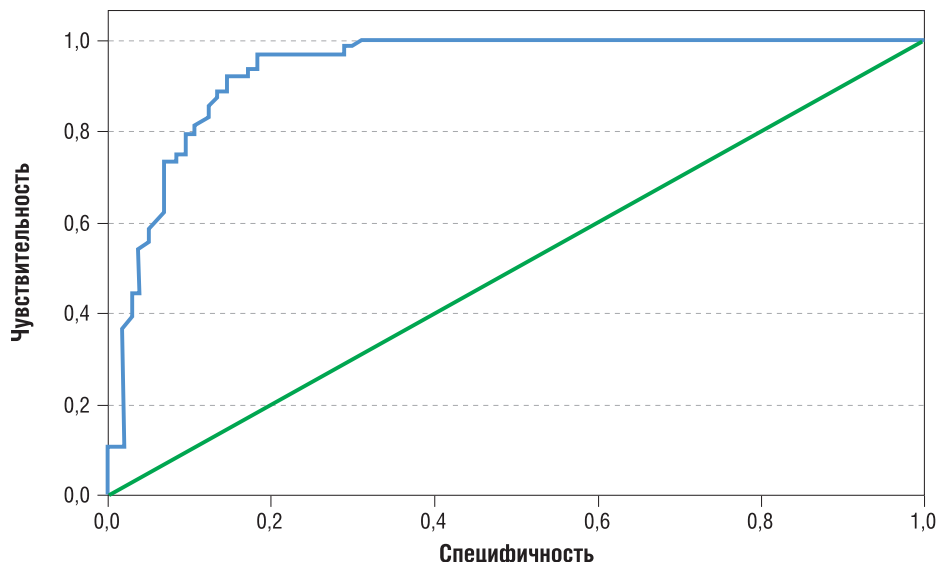
По данным нашего исследования установлено также, что пациенты с более низким уровнем белка s-Klotho отличались большей потребностью в госпитализациях по поводу ССО и более коротким временем между госпитализациями ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно).

**Дополнительные результаты исследования**

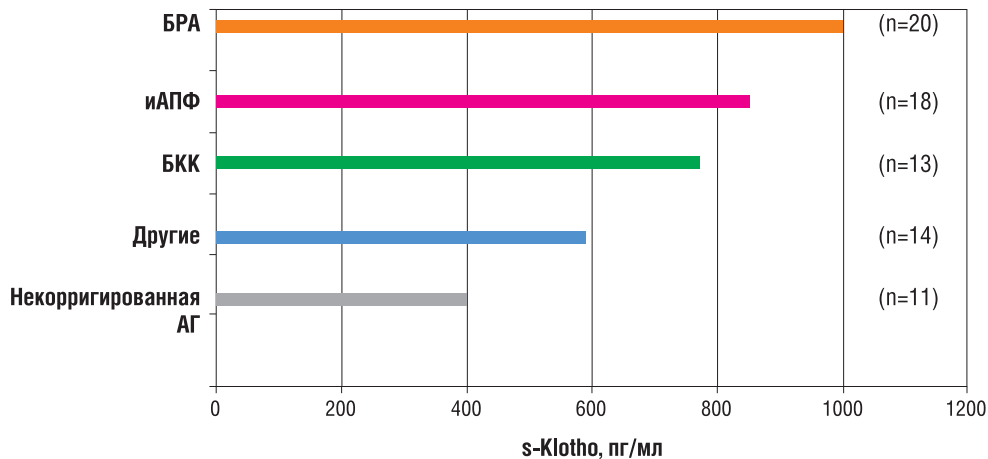
Принимая во внимание результаты проведенного исследования, мы предприняли попытку ретроспективной оценки влияния получаемой больными антигипертензивной терапии на уровень белка s-Klotho.

Для анализа были отобраны пациенты с ХБП 1–4-й стадии, имеющие среди факторов риска прогрессирования ХБП преимущественно повышение уровня АД. Отобранные группы были сопоставимы по возрасту, полу и стадиям ХБП.

У больных, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень АД (в течение от 6 мес и более) преимущественно с помощью блокаторов рецепторов к ангиотензину II по сравнению с больными с некорригированной артериальной гипертензией и пациентами, получавшими другие группы антигипертензивных препаратов, отмечались более высокие показатели s-Klotho ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно) и менее выраженная



**Рис. 9.** ROC-анализ влияния низкого уровня s-Klotho на развитие кальцификации брюшной аорты



**Рис. 10.** Влияние различных групп антигипертензивных лекарственных средств (в течение более 6 мес) на уровень белка s-Klotho у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией (n=76)

*Примечание.* АГ — артериальная гипертензия, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БКК — блокаторы кальциевых каналов.

степень ремоделирования миокарда ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно; рис. 10).

У пациентов на гемодиализе, получавших те же препараты, статистически значимых различий по уровню белка s-Klotho и кальцификации сердца и сосудов не выявлено ( $p = 0,212$ ).

### Обсуждение

Наши результаты подтверждают протективную роль белка s-Klotho в отношении развития ССО у пациентов с ХБП. Снижение его уровня ассоциировано с увеличением риска кальцификации сердца и сосудов, развитием гипертрофии левого желудочка, дилатационной кардиомиопатии, госпитализаций по поводу ССО.

Кроме того, дефицит белка s-Klotho является более ранним маркером прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистого риска, чем повышение уровней ПТГ и фосфора.

Установлено, что диффузная артериальная кальцификация начинает развиваться гораздо раньше того, как пациенты достигают диализной стадии, и существенные ее проявления присутствуют более чем у 60% пациентов, впервые начавших диализ [12]. Кроме того, примерно 40% пациентов с преддиализной ХБП и более 80% пациентов, начавших лечение диализом, уже имеют подтвержденную гипертрофию левого желудочка [13, 14].

По мере изучения механизмов формирования ССО при ХБП появляется все больше доказательств того, что кальцификация сердца и сосудов уже не представляется процессом, пассивно связанным с преципитацией кальция и фосфора в области эластичной мембраны сосудов. Показано, что под влиянием триггерных факторов, среди которых наряду с изученным ранее повышением уровня фосфора в сыворотке крови обсуждаются и роль нарастающего дефицита продукции белка s-Klotho, и снижение в гладкомышечных клетках сосудов содержания аннексина II (annexin II), и повышение продукции активных радикалов. Это способствует подавлению ангиогенеза и активации Wnt-сигнального пути кальцификации [15–17].

Сосудистая кальцификация развивается в меди без сочетанного утолщения интимы или накопления пенных клеток, и эти сосудистые изменения, не будучи типичным атеросклерозом, напоминают артериосклероз Менкебер-

га — протяженную, диффузную кальцификацию меди, которая помимо ХБП встречается также у людей старшей возрастной группы и у пациентов с диабетической нефропатией [15, 16, 18]. Четко показано, что сосудистая кальцификация у s-Klotho-дефицитных мышей является вторичной по отношению к повышению концентрации в сыворотке крови кальция, фосфора и снижению уровней s-Klotho и витамина D при ХБП [18, 19].

В то же время, по данным литературы, у трансгенных мышей с ХБП повышенная экспрессия белка s-Klotho сочеталась с адекватной фосфатурией, хорошей функциональной способностью почек и существенно меньшей степенью кальцификации сердца и сосудов по сравнению с диким типом мышей с ХБП, имеющих сниженную продукцию экстрацеллюлярной формы Klotho [8].

В проведенном нами исследовании снижение уровня s-Klotho при ХБП сочеталось с падением СКФ, достигая максимальных значений у пациентов, получающих диализ. Дефицит s-Klotho коррелировал с высокой степенью артериальной гипертензии, наличием ишемической болезни сердца, аритмий, кальцификации и ремоделирования сердца и сосудов.

В то же время, по нашим данным, у больных ХБП, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень центрального АД (110–120/70–80 мм рт.ст.) с помощью лекарственных средств преимущественно из группы блокаторов рецепторов к ангиотензину II, уровень s-Klotho оказался статистически значимо выше, чем у тех, кто не достиг целевых значений уровня АД либо получал антигипертензивные препараты других групп ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно).

Установлено, что рецепторы ангиотензина II участвуют не только в развитии артериальной гипертензии, но и в сигнальном пути процесса старения организма [18]. Избыточная активация рецепторов ангиотензина II 1-го типа наблюдается при гипертензии, «связанной с возрастом», сахарном диабете, а также ХБП [18]. Мыши с поврежденным геном рецептора 1-го типа ангиотензина II характеризовались большей продолжительностью жизни и более низким уровнем оксидативного стресса, чем дикий тип мышей [20]. Как известно, оксидативный стресс вовлечен в патогенез различных патологических состояний, включая ишемию и воспаление. Установлено, что оксидативный стресс (активация факторов транскрипции FoxO, Forkhead transcription factors) в почечных тубулярных клетках, вызванный ангиотензином II, может вести к

развитию интерстициального фиброза и снижению продукции белка Klotho [18, 21].

С другой стороны, трансгенная сверхэкспрессия Klotho на модели мышей с гломерулонефритом восстанавливала функции митохондрий и предупреждала повреждение их ДНК в почках. Кроме того, отмечено также торможение ускоренного клеточного старения и апоптоза, ассоциированных с гломерулонефритом, что вело к предотвращению потери почечной функции и улучшению выживаемости мышей [22]. Это наблюдение позволило предположить, что белок s-Klotho может индуцировать резистентность к оксидативному стрессу и «защищать» почечную и другие ткани от повреждения [23, 24].

В дальнейшем было обнаружено, что активация FoxO регулируется insulin/IGF-1 сигналом. Ингибция insulin/IGF-1 сигнала, индуцированная белком Klotho, ассоциировалась с увеличением резистентности к оксидативному стрессу, что потенциально может вносить вклад в замедление прогрессирования ХБП (тубулоинтерстициального фиброза), а также в уменьшение кальцификации сердца и сосудов [18]. Кроме того, установлено, что внутриклеточный insulin/IGF-1 сигнал является эволюционно сохраненным механизмом, отвечающим за продолжительность жизни [25].

Хотя лежащие в основе сосудистого старения молекулярные механизмы влияния s-Klotho еще не до конца понятны, обратная ассоциация между s-Klotho и ангиотензином II в почках неоднократно подтверждается [23, 26]. В связи с этим логично предположить, что снижение оксидативного стресса с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина II может способствовать замедлению снижения продукции s-Klotho [27] и расширить понимание терапевтической эффективности блокаторов ангиотензина II в качестве кардио- и нефропротекторов.

## Заключение

Таким образом, помимо важной роли белка Klotho в минеральном обмене при ХБП становятся все более очевидными его плейотропные эффекты, в первую очередь влияние на развитие ССО, которое начинается уже на ранних стадиях ХБП (3А), что обосновывает возможность практического использования определения уровня белка s-Klotho в качестве раннего маркера сердечно-сосудистого риска у больных ХБП.

Полученные нами предварительные данные о влиянии коррекции артериальной гипертензии на уровень белка s-Klotho свидетельствуют о возможности медикаментозной его коррекции и требуют дальнейшего изучения в условиях применения больных ХБП в крупных проспективных исследованиях ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, сартанов, эпоэтина, внутривенного железа, препаратов витамина D. Этот подход может стать началом нового направления кардио- и нефропротективной стратегии.

## Источник финансирования

Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 14-15-00947 от 2014 г.). Научно-исследовательская база для выполнения данного проекта была предоставлена вышеупомянутым учреждением.

## Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

## ЛИТЕРАТУРА

- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011;80(12):1258–1270. doi: 10.1038/ki.2011.368.
- KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;(113):S1–130. doi: 10.1038/ki.2009.188.
- Hruska KA, Seifert M, Sugatani T. Pathophysiology of the chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(4):303–309. doi: 10.1097/MNH.000000000000132.
- Bae EH. Is Klotho deficiency independently associated with cardiovascular risk in chronic kidney disease? *Kidney Res Clin Pract.* 2016;35(1):1–2. doi: 10.1016/j.krcp.2016.01.001.
- Abdallah E, Mosbah O, Khalifa G, et al. Assessment of the relationship between serum soluble Klotho and carotid intima-media thickness and left ventricular dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2016;35(1):42–49. doi: 10.1016/j.krcp.2015.12.006.
- Oh HJ, Nam BY, Lee MJ, et al. Decreased circulating klotho levels in patients undergoing dialysis and relationship to oxidative stress and inflammation. *Perit Dial Int.* 2015;35(1):43–51. doi: 10.3747/pdi.2013.00150.
- Pavlatou MG, Remaley AT, Gold PW. Klotho: a humeral mediator in CSF and plasma that influences longevity and susceptibility to multiple complex disorders, including depression. *Transl Psychiatry.* 2016;6(8):e876. doi: 10.1038/tp.2016.135.
- Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol.* 2013;180:47–63. doi: 10.1159/000346778.
- Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease what's new? *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(6):1705–1708. doi: 10.1093/ndt/gfp069.
- Hu MC, Kuro-o M, Moe O. Renal and extra-renal actions of Klotho. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):118–129. doi: 10.1016/j.seminephrol.2012.12.013.
- Devereux RB. The value of noninvasive measurements in hypertension. *JAMA.* 1990;264(21):2798–2799. doi: 10.1001/jama.264.21.2798.
- Garland JS, Holden RM, Groome PA, et al. Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to 5 CKD without cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(5):849–858. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.04.012.
- Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(5):1079–1084.
- Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(3):347–354. doi: 10.1016/s0272-6386(96)90357-1.
- Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):124–136. doi: 10.1681/ASN.2009121311.
- Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Vascular calcification: When should we interfere in chronic kidney disease patients and how? *World J Nephrol.* 2016;5(5):398–417. doi: 10.5527/wjn.v5.i5.398.
- Zhu D, Mackenzie NC, Millan JL, et al. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells. *PLoS One.* 2011;6(5):e19595. doi: 10.1371/journal.pone.0019595.

18. Yoon HE, Ghee JY, Piao S, et al. Angiotensin II blockade upregulates the expression of Klotho, the anti-ageing gene, in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):800–813. doi: 10.1093/ndt/gfq537.
19. Roman-Garcia P, Carrillo-Lopez N, Fernandez-Martin JL, et al. High phosphorus diet induces vascular calcification, a related decrease in bone mass and changes in the aortic gene expression. *Bone*. 2010;46(1):121–128. doi: 10.1016/j.bone.2009.09.006.
20. Benigni A, Corna D, Zoja C, et al. Disruption of the Ang II type 1 receptor promotes longevity in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(3):524–530. doi: 10.1172/JCI36703.
21. Pedraza-Chaverri J, Sanchez-Lozada LG, Osorio-Alonso H, et al. New pathogenic concepts and therapeutic approaches to oxidative stress in chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:6043601. doi: 10.1155/2016/6043601.
22. Inselmann G, Hannemann J, Baumann K. Cyclosporine A induced lipid peroxidation and influence on glucose-6-phosphatase in rat hepatic and renal microsomes. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1990;68(2):189–203.
23. Karalliedde J, Maltese G, Hill B, et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on soluble Klotho in patients with type 2 diabetes, systolic hypertension, and albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(11):1899–1905. doi: 10.2215/CJN.02700313.
24. Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. *J Biol Chem*. 2005;280(45):38029–38034. doi: 10.1074/jbc.M509039200.
25. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*. 2005;309(5742):1829–1833. doi: 10.1126/science.1112766.
26. Kuro-o M. Klotho in health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(4):362–368. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835422ad.
27. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension*. 2008;51(6):1617–1623. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.111674.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Милованова Людмила Юрьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com

**Мухин Николай Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ, академик РАН, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, e-mail: Moukhin-nephro@yandex.ru

**Козловская Лидия Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4

**Милованов Юрий Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, e-mail: ymil@mail.ru

**Киякбаев Гайрат Гайратович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, e-mail: gajratki@mail.ru

**Рогова Ирина Витальевна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, e-mail: gajratki@mail.ru

**Лебедева Марина Валерьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, e-mail: marinaamica@mail.ru

**Андросова Татьяна Владиславовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, e-mail: androsova@mail.ru

**Милованова Светлана Юрьевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОКЦ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, e-mail: sveta@mail.ru

**Гиль Артём Юрьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры ВШМ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, e-mail: artyom5@mail.ru

**Таранова Марина Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, e-mail: taranova@mail.ru

DOI: 10.15690/vramn681

В.А. Бывальцев<sup>1, 2, 3</sup>, А.А. Калинин<sup>1, 2</sup>, Е.Г. Белых<sup>1, 3</sup>, И.А. Степанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажи́рский, Иркутск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация

## Симуляционные технологии в спинальной хирургии

*Представленный обзор литературы отражает современное состояние симуляционных технологий в нейрохирургии и в частности в спинальной хирургии. В настоящее время существуют различные виды технических приложений, используемых в хирургии позвоночника, среди которых выделяют биологические, искусственные и виртуальные модели. Это способствует оптимальному изучению анатомии, пониманию пространственных взаимоотношений органов и тканей, правильному планированию этапов оперативного вмешательства, получению тактильных навыков. Внедрение симуляционных технологий в процесс обучения позволяет объективно оценивать исходный уровень профессиональной подготовки, повышать уровень компетенции специалистов, а также предупреждать ошибочные действия врачей в различных клинических ситуациях.*

**Ключевые слова:** симуляционные технологии, нейрохирургия, спинальная хирургия, модели, тренинг.

**(Для цитирования:** Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г., Степанов И.А. Симуляционные технологии в спинальной хирургии. Вестник РАМН. 2016;71(4):297–303. doi: 10.15690/vramn681)

### Актуальность

В последние несколько лет в отечественном медицинском сообществе активно обсуждается проблема внедрения симуляционных технологий в процесс обучения врачей различных специальностей, в том числе для оказания пациентам специализированной и высокотехнологичной помощи [1]. Симуляционные технологии играют важную роль в обучении студентов медицинских вузов, так как представляют собой идеальный способ получения практического опыта в безопасных для здоровья пациента условиях [2]. Тренинг на симуляционных моделях и платформах представляет собой рациональный и практичный подход к приобретению и совершенствованию навыков во многих медицинских направлениях, в том числе и в спинальной хирургии.

Актуальность использования симуляционного тренинга в спинальной хирургии не вызывает сомнений. Так, активное внедрение современных лечебно-диагностических нейрохирургических методик объективно повышает потребность в квалифицированных кадрах, способных эффективно применять высокотехнологичное оборудование. Установлено, что тренинг на симуляционных моделях значительно повышает эффективность использования таких технологий в практическом здравоохранении [3]. Современные высокотехнологичные опе-

рации на позвоночном столбе и спинном мозге, так же как и интракраниальные вмешательства, требуют высокого уровня специализированного обучения, реализуемого в том числе и на муляжах, фантомах, манипуляционных тренажерах, симуляционных моделях [3, 4].

Симуляция предоставляет хорошую возможность для репетиции предстоящего оперативного вмешательства и позволяет нейрохирургу выработать четкую стратегию хода операции и ее непосредственного выполнения на персонализированных физических или виртуальных моделях. Работая с симуляционным тренажером, нейрохирург имеет право на ошибку, что позволяет проанализировать причину таковой и избежать ее повторения в реальных условиях. Также возможно сфокусироваться на определенных компонентах сложного навыка, чтобы научиться выполнять их на высоком уровне [4, 5].

Симуляционные технологии — это перспективное инвестиционное направление. По данным Российского общества симуляционного обучения в медицине (РОСО-МЕД), по состоянию на 2014 г. в стране создано около 50 симуляционных центров, а к концу 2017 г. планируется организовать не менее 80 [6–8].

По ключевым словам «симуляция», «спинальная хирургия» в базе данных Pubmed найдено более 600 работ; с каждым годом наблюдается рост числа публикаций по данной теме, составляющий порядка 50–60 работ в год с

297

V.A. Byvaltsev<sup>1, 2, 3</sup>, A.A. Kalinin<sup>1, 2</sup>, E.G. Belykh<sup>1, 3</sup>, I.A. Stepanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Railway Clinical Hospital on the Station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., Irkutsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

### Simulation Technologies in Spinal Surgery

*This review reflects the current state of simulation technologies in neurosurgery and, in particular, in spinal surgery. Currently, there are different types of simulations used in spine surgery including the biological, artificial and virtual models. Simulations help to facilitate an optimal study of the anatomy, understand the spatial relationships between organs and tissues, plan properly the surgical intervention, and gain tactile surgical skills. The implementation of simulation technologies in the educational process provides objective assessment of the initial level of training, improvement of the competence in trained professionals, as well as prevention of surgical errors in various clinical situations.*

**Key words:** simulation technologies, neurosurgery, spinal surgery, models, training.

**(For citation:** Byvaltsev VA, Kalinin AA, Belykh EG, Stepanov IA. Simulation Technologies in Spinal Surgery. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(4):297–303. doi: 10.15690/vramn681)

максимальным пиком в 2012 году и формированием стойкого плато с 2013 года (рис. 1).

**Цель настоящего обзора** — анализ современных литературных данных о применении симуляционных технологий в спинальной хирургии.

### История развития симуляционных технологий в медицине

Знание истории симуляционных технологий позволяет более осознанно оценить уровень развития современных методик. Научно-технический прогресс способствует совершенствованию многих отраслей науки, в том числе и симуляционного тренинга. Так, новые разработки в области химии обеспечили появление тренажеров из пластика и силикона, а развитие компьютерных технологий заложило научно-технический фундамент для виртуальных симуляторов.

Первые упоминания о трупной диссекции в обучении врачей принадлежат греческому ученому-медику Клавдию Галену (Claudius Galenus, II век н.э.). Фантомы родов были изобретены во Франции в начале XVIII века. Петер Сафар (P. Safar) разработал основные принципы сердечно-легочно-мозговой реанимации и убедил норвежского производителя резиновых игрушек Асмунда Лаэрдала (A. Laerdal) изготовить ставший впоследствии знаменитым манекен «Annie» (США, Норвегия, 1960-е гг.). Позже Майкл Гордон (M. Gordon) изготовил манекен для обучения исследованию сердечно-сосудистой и дыхательной системы (США, 1968). С помощью созданного в 1986 г. в Стэнфордском университете под руководством Дэвида Габа (D. Gabb) анестезиологического симулятора пациента «CASE» Гарвардской школы медицины были получены убедительные доказательства эффективности обучающих симуляционных технологий. В 1993 г. открылся центр медицинской симуляции в Гарварде.

Создание первого в мире виртуального симулятора для хирургических манипуляций стало заслугой Ричарда Сатавы (R. Satawa) [9]. Первые нейрохирургические симуляторы были изготовлены в начале 90-х годов прошлого столетия и позволили отрабатывать базовые навыки в нейрохирургии. На сегодняшний день симуляционный

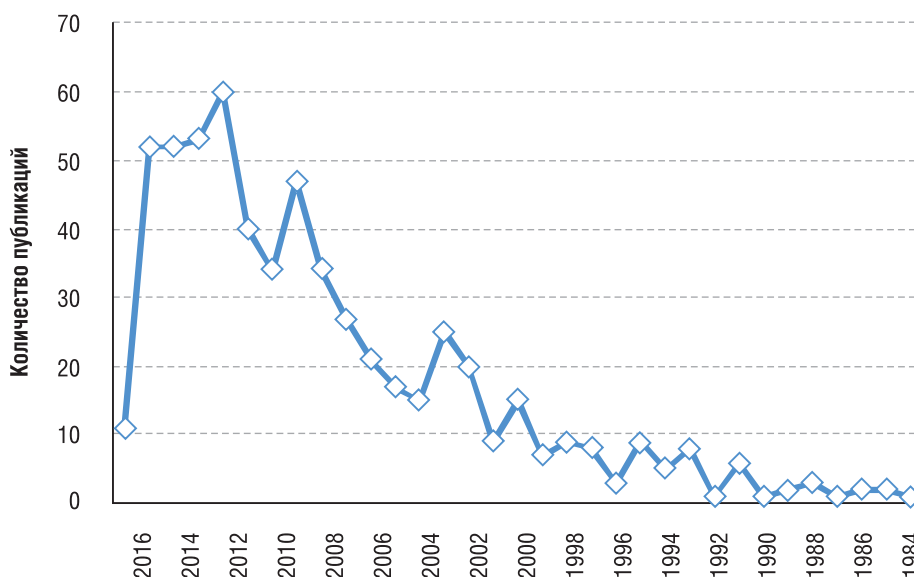
тренинг в нейрохирургии представлен широким спектром технологий в области краниальной, микрососудистой хирургии, нейроэндоскопии и др. Что касается развития симуляционных технологий в области спинальной хирургии, то за последние несколько лет отмечается активное развитие этого направления, что подтверждается многочисленными публикациями и монографиями по данной тематике [10, 11].

### Виды симуляционных технологий, применяемых в спинальной хирургии

Современные симуляционные модели, применяемые в спинальной хирургии, представлены несколькими видами. Среди таких моделей наиболее распространены физические (тканевые и искусственные) и виртуальные (полностью виртуальные и модели с дополненной реальностью) [12]. Каждый вид симуляционной модели имеет свои достоинства и недостатки. Например, тренинг на физической модели полезен при отработке отдельных этапов оперативного вмешательства, однако имеет ограниченное применение в воссоздании всего медицинского вмешательства. Компьютерные тренажеры основаны на создании виртуальной модели, которая имитирует патологическое состояние, диагностическую процедуру или оперативное вмешательство. Использование такого рода тренажеров позволяет обучиться практически всем видам манипуляций в спинальной хирургии. При этом высокая стоимость компьютерных тренажеров и малая приближенность моделей к реальной клинической ситуации ограничивают их широкое применение в процессе обучения [13, 14].

### Кадаверные симуляционные модели

Известно, что использование кадаверного материала в качестве симуляционных моделей в хирургии насчитывает столетия [15]. Именно возможность изучения топографической анатомии трупа сыграла огромную роль в обучении хирургов и врачей в целом. Более 80% опрошенных руководителей программ обучения неврологических хирургов в США и Западной Европе высказали мнение о необходимости широкого использования ка-



**Рис. 1.** Количество публикаций, рецензируемых в Pubmed, найденных по ключевым словам «spinal surgery», «simulation», «models», «training» за период 1984–2016 гг.

даверного материала в качестве симуляционных моделей для отработки основных процедур и манипуляций [16]. Проведение такого обучения на трупном материале затрагивает правовые, этические и финансовые вопросы. Во многих странах, в том числе и в России, ряд факторов ограничивает использование кадаверного материала в обучении: сложности правового регулирования, отсутствие сложившихся этических представлений в обществе, а также отсутствие служб для получения, хранения, транспортировки и захоронения материала с достойным обращением и соблюдением всех этических норм. В ряде стран в рамках правового поля создана инфраструктура для обеспечения медицинских учебных заведений кадаверным материалом. В данном аспекте основным вопросом рассматривается финансирование с целью поддержания работы указанной структуры. Так, в США при такой форме организации затраты на один кадавер могут достигать десятка тысяч долларов.

Заменой человеческому кадаверному материалу в определенных нормах права и этики пределах могут служить животные модели. В некоторые программы обучения спинальных хирургов США включены тренинги на моделях позвоночников овцы, телянка и олень [17]. М. Kalayci с соавт. [18] предложили методику обучения классической дискэктомии на позвоночнике телянка. В 2009 г. J. Walker с соавт. [19] сообщили о создании набора для отработки навыков в области минимально-инвазивной спинальной хирургии (Minimally Invasive Spine Surgery, MISS) на позвоночнике свиньи. Позже А. Alaraj с соавт. описали две симуляционные модели — ушивание твердой мозговой оболочки и ламинопластику [20]. Симуляционная модель ушивания твердой мозговой оболочки выглядела следующим образом: два катетера Фолея вводили в эпидуральное пространство для нагнетания физиологического раствора под давлением не менее 90 мм рт.ст., затем проводили ламинэктомию и разрез твердой мозговой оболочки. После этого учащийся выполнял ушивание твердой мозговой оболочки, герметичность шва проверялась нагнетанием раствора. В своем исследовании Н. Suslu с соавт. подробно описали использование симуляционной модели позвоночника овцы для отработки поясничной дискэктомии, транспедикулярной фиксации, а также чрескожных трансфораминальных вмешательств на поясничном отделе позвоночника [21].

### Искусственные симуляционные модели

Искусственные симуляционные модели включают в себя различные синтетические протезы, фантомы, муляжи. К настоящему времени разработаны искусственные модели для работы в различных областях медицины, в том числе и в спинальной хирургии. Такое бурное развитие искусственных моделей связано с появлением 3D-принтеров, которые позволяют с максимальной точностью создать любую анатомическую структуру человеческого организма по данным магнитно-резонансной или компьютерной томографии (МРТ, КТ). Наиболее технически простым является 3D-печать костных структур по данным КТ [22].

Среди распространенных искусственных моделей для спинального тренинга следует отметить американскую разработку отделения нейрохирургии Университета штата Иллинойс и механического конструкторского бюро Брэдли, которая представляет собой симуляционную модель пояснично-крестцового отдела позвоночника ребенка [23]. Тренажер создан из различных синтетических материалов, что отражает разную степень упругости и эластичности структур модели позвоночника. Данный

тренажер может быть использован для имитации оперативного вмешательства при различных аномалиях позвоночника у детей (*spina bifida*, тотальное или частичное слияние смежных позвонков, спондилолистез и др.). Кроме того, указанная модель может быть использована при симуляции микродискэктомии и переднего межтелового спондилодеза. В 2012 г. Общество неврологических хирургов предложило свою модель для симуляции переднего межтелового спондилодеза [24, 25].

Планирование вмешательства и тренировка мануальных навыков реализуются также на физических 3D-моделях из материала, подобного по структуре костной ткани (Sawbones, США). Такие манекены рекомендованы для практики фораминотомии и ламинотомии на шейном уровне [25], обучения оптимальной траектории установки транспедикулярных винтов. Стоит отметить еще одну симуляционную модель для спинального тренинга — DURA-GUARD (Synovis Surgical, США), представляющую собой тонкий лист искусственной твердой мозговой оболочки, на которой отрабатывают наложение швов-держалок и ушивание оболочки в условиях механического ограничения костного окна [26].

### Виртуальные симуляционные модели

Виртуальные симуляционные модели обладают огромным потенциалом, и, возможно, в будущем они станут основным методом обучения в медицине [27]. На сегодняшний день виртуальные технологии в спинальной хирургии пока находятся на начальном этапе своего развития, тем не менее уже создано несколько уникальных тренажеров, симулирующих полноценные оперативные вмешательства на позвоночнике и спинном мозге. Среди таких тренажеров следует отметить устройство Immersive Touch (Immersive Touch, Inc., США), с помощью которого возможна отработка навыков люмбальной пункции, винтовой фиксации, чрескожных вмешательств на позвоночнике, а также вертебропластики [28]. Также заслуживает внимания разработка Сингапурской компании — тренажер Dextroscope (Volume Interactions Ltd., Сингапур) [29], предназначенный для предоперационного планирования всех этапов оперативного вмешательства на позвоночнике. Планирование достигается путем создания точной 3D-модели зоны оперативного вмешательства. Схожей функцией предоперационного планирования обладает модель Surgical Rehearsal Platform (Surgical Theater, LLC., США): тренажер также создает максимально приближенную к реальности 3D-модель позвоночника пациента с помощью загружаемых в компьютерную программу файлов формата DICOM [29]. Среди других виртуальных моделей для спинального тренинга выделяются тренажер Sensimmer (Phascon Corporation, Германия), позволяющий выполнять транспедикулярную фиксацию, вертебропластику и новый симулятор 3S (Surgical Spine Simulator, США) для предоперационного планирования коррекции сколиотической деформации [30].

### Пациентспецифичные модели для симуляционного тренинга

Будущее виртуальных нейрохирургических симуляторов за пациентспецифичными 3D-реконструкциями для обучения и предоперационных тренировок [31]. Но создание этих моделей и их внедрение в процесс обучения займет не одно десятилетие. Используя данные высокоточных инструментальных методов исследований (мультиспиральной компьютерной томографии, МРТ,

ангиографии) при помощи современных компьютерных технологий можно с легкостью воссоздавать нормальную и патологическую анатомию пациентов [32]. Получаемые цифровые 3D-изображения можно редактировать и использовать для планирования и симуляции различных оперативных вмешательств. Внедрение 3D-принтеров обеспечивает печать практически любых анатомических структур для планирования доступа и физической симуляции предстоящей операции с учетом анатомии костей и связочного аппарата, сосудов, оболочек и тканей головного и спинного мозга. Другим не менее важным и перспективным методом является создание 3D-видеоинструкций и фоторуководств по микро-нейрохирургии [33, 34].

Общие сведения об используемых симуляционных технологиях в спинальной хирургии представлены в табл.

### Алгоритм микро-нейрохирургического тренинга

В основу организации современных нейрохирургических экспериментальных и симуляционных лабораторий в большинстве развитых стран положено согласие этического комитета больницы и/или университета. Лаборатория возглавляется квалифицированным хирургом (микро-нейрохирургом) с опытом и стажем работы, а ее деятельность координируется нейрохирургическим отделением больницы или кафедрой нейрохирургии университета. Поскольку другим клиническим или образовательным учреждениям предоставляется свободный доступ к ресурсам лаборатории при проведении тренинга, в ней устанавливается круглосуточный график работы (включая выходные дни), что позволяет более гибко сочетать обучающий курс среди различных специалистов и оптимизировать использование микроскопов (на сегодняшний день любая нейрохирургическая операция должна проводиться при помощи операционного микроскопа, а потому оптимизация использования этого прибора

является первоочередным этапом алгоритма микро-нейрохирургического тренинга) [35].

На основании полученных в ходе работы результатов, а также опыта, приобретенного при стажировках в микро-нейрохирургических лабораториях, разработаны основные составляющие успешного освоения и совершенствования микро-нейрохирургической техники. На сегодняшний день предложен алгоритм нейрохирургического обучения с использованием симуляционных моделей, который включает следующие основные составляющие: «сухой» постоянный тренинг для освоения основных навыков и их поддержания, работа в условиях лаборатории на биологической модели (рис. 2). В условиях лаборатории может проводиться периодический кадаверный курс, в ней же располагаются компьютерные тренажеры. Реальный нейрохирургический опыт, получаемый в операционной, должен поддерживаться анатомическими знаниями, полученными на кадаверных курсах. Выполнение плановых нейрохирургических вмешательств должно сочетаться с постоянным микрохирургическим тренингом для поддержания навыков, особенно в отношении тех операций, которые выполняются нерегулярно.

### Перспективы развития симуляционных технологий в нейрохирургии

Возможность более точного понимания пространственных взаимоотношений на 3D-моделях является важным аспектом в обучении и планировании деталей оперативного вмешательства. Технологии дополненной реальности позволяют расширить потенциал интраоперационной навигации в спинальной хирургии [36, 37]. Нейрохирурги разных стран лично принимают участие в разработке симуляционных моделей. Воплощенные в реальность тренажеры служат развитию навыков у начинающих и мастерства у практикующих специалистов — от базовых умений люмбальной пункции, ламинэктомии, краниотомии до диссекции опухолей, хирургии основа-

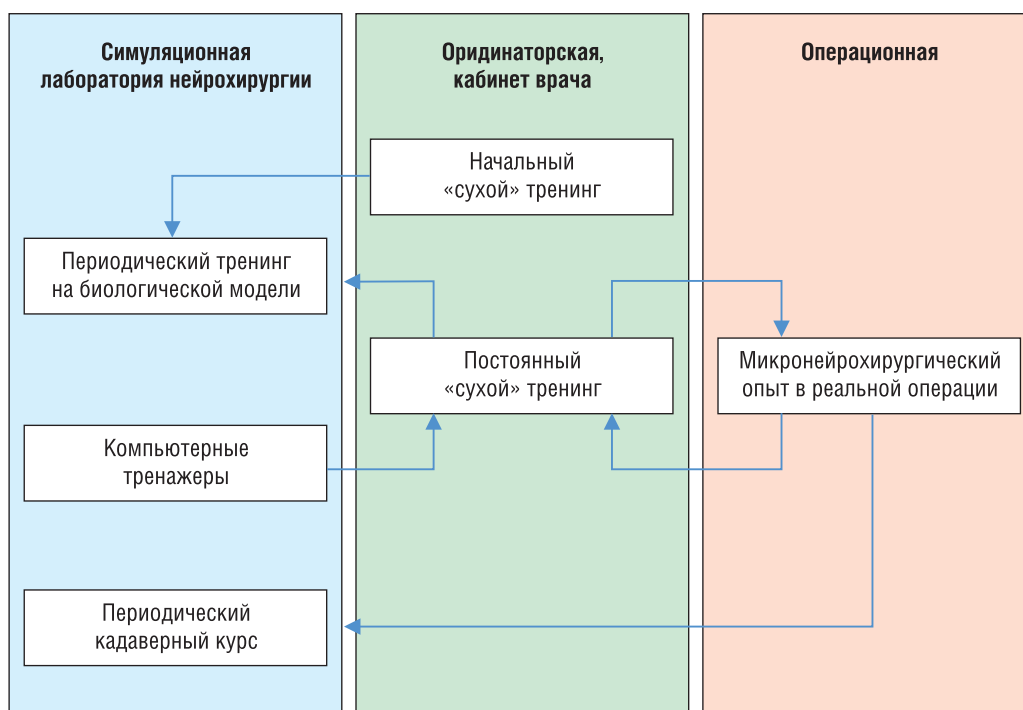








Рис. 2. Алгоритм микро-нейрохирургического тренинга



Таблица. Общие сведения о симуляционных моделях в спинальной хирургии

Тип симуляции	Цель симуляции	Производитель	Название	Фотоизображение тренажера	Ориентировочная стоимость	Тактильная обратная связь	Пациент-специфичность
Физический	Люмбальная пункция	Mitmanekovov.ru Sawbones, США	Тренажер для выполнения люмбальной пункции		90 750,00 руб.	Да	Нет
Виртуальный	Виртуальный тренажер краниальных и спинальных операций	National Research Council, Канада	Симулятор Neuto Touch		Ориентировочная цена в РФ \$267 750	Да	Да
Виртуальный	Виртуальный тренажер краниальных и спинальных операций	Immersive Touch, США	Sensimmer		\$75 000	Да	Да
Виртуальный	Виртуальный тренажер для краниальных и спинальных операций	Враско AMT, США	Dextroscope		\$175 000	Нет	Да
Виртуальный	Виртуальный тренажер краниальных и спинальных операций	Surgical Theater, США	Surgical Rehearsal Platform		\$250 000—\$350 000	Да	Да
Виртуальный	Тренажер спинальной нейростимуляции	SimSuit, США	Neurostimulation Simulator (виртуальная флюороскопия)		Нет данных	Да	Нет

ния черепа, декомпрессии нервных структур, сосудистой микронейрохирургии. Студенты и ординаторы имеют возможность практиковаться на простейших моделях. Более сложные физические и виртуальные технологии способствуют профессиональному развитию даже опытных нейрохирургов, освоению и совершенствованию ими оперативных приемов [38].

### Заключение

Таким образом, симуляционные технологии в нейрохирургии позволяют в реальном времени сформировать адекватный уровень навыков практической работы студента, клинического ординатора или врача без риска неблагоприятных последствий здоровью пациента. Во время занятий на симуляционных моделях отрабатываются базовые диагностические и лечебные манипуляции. Симуляционные технологии помогают моделировать контролируемые, безопасные и воспроизводимые близко к реальности клинические ситуации. Кроме того, с их помощью можно максимально адаптировать обучение под конкретные клинические задачи, а также получить высокий уровень профессиональных мануальных навыков.

Конечным результатом использования инновационных симуляционных технологий является разработка механизма формирования индивидуальных образовательных и практических навыков у учащегося не только в нейрохирургии, но и в любой другой врачебной специальности.

Активное внедрение симуляционных технологий в процесс обучения позволит объективно оценить уровень профессиональной подготовки хирургов, повысить уровень их компетенции, а также снизить риск ошибочных действий в сложных клинических ситуациях.

### Источники финансирования

Обзорно-аналитическая работа по подготовке статьи проведена в рамках научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (проект №15-15-30037).

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Коновалов Н.А. Новые симуляционные технологии в медицине // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2016. — Т. 80. — №2. — С. 102–107. [Byval'tsev VA, Belykh EG, Kononov NA. New simulation technologies in neurosurgery. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2016;80(2):102–107. (In Russ.)]
2. Бывальцев В.А., Белых Е.Г. Симуляционный тренинг в нейрохирургии. — Новосибирск: Наука; 2016. — 252 с. [Byval'tsev VA, Belykh EG. *Simulyatsionnyi trening v neurokhirurgii*. Novosibirsk: Nauka; 2016. 252 p. (In Russ.)]
3. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Панасенков С.Ю., Асанцев А.О. Патент РФ на изобретение №2584136 Способ моделирования дегенеративных изменений позвоночника. Оpubл. Бюллетень №14 от 20.05.16. [Patent RUS №2584136/20.05.02. Byul. №14. Byval'tsev VA, Kalinin AA, Panasenkov SU, Asancev AO. Sposob modelirovaniya degenerativnyh izmenenij pozvonochnika. (In Russ.)] Доступно по: Доступно по <http://www.findpatent.ru/patent/258/2584136.html>. Ссылка активна на 01.06.2016.
4. Choudhury N, Gelinis-Phaneuf N, Delorme S, Del Maestro R. Fundamentals of neurosurgery: virtual reality tasks for training and evaluation of technical skills. *World Neurosurg*. 2013;80(5):e9–19. doi: 10.1016/j.wneu.2012.08.022.
5. Chitale R, Ghobrial GM, Lobel D, Harrop J. Simulated lumbar minimally invasive surgery educational model with didactic and technical components. *Neurosurgery*. 2013;73 Suppl 1:107–110. doi: 10.1227/NEU.0000000000000091.
6. Chan S, Conti F, Salisbury K, Blevins NH. Virtual reality simulation in neurosurgery: technologies and evolution. *Neurosurgery*. 2013;72 (Suppl 1):154–164. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182750d26.
7. Burchiel KJ. Commentary: Simulation training in neurological surgery. *Neurosurgery*. 2013;73 (Suppl 1):6–7. doi: 10.1227/NEU.0000000000000114.
8. Apuzzo ML. New dimensions of neurosurgery in the realm of high technology: possibilities, practicalities, realities. *Neurosurgery*. 1996;38(4):625–639. doi: 10.1097/00006123-199604000-00001.
9. *Симуляционное обучение в медицине* / Под ред. А.А. Свистунова. — М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; 2013. — 288 с. [*Simulyatsionnoe obuchenie v meditsine*. Ed by A.A. Svistunov. Moscow: Izd-vo Pervogo MG MU im. I.M. Sechenova; 2013. 288 p. (In Russ.)]
10. Bambakidis NC, Selman WR, Sloan AE. Surgical rehearsal platform: potential uses in microsurgery. *Neurosurgery*. 2013;73 (Suppl 1):122–126. doi: 10.1227/NEU.0000000000000099.
11. Bova FJ, Rajon DA, Friedman WA, et al. Mixed-reality simulation for neurosurgical procedures. *Neurosurgery*. 2013;73 (Suppl 1):138–145. doi: 10.1227/NEU.0000000000000113.
12. Issenberg SB, McGaghie WC, Petrusa ER, et al. Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: a BEME systematic review. *Med Teach*. 2005;27(1):10–28. doi: 10.1080/01421590500046924.
13. Harrop JS, Sharan AD, Traynelis VC. *Spine simulation*. Congr Q. 2011;12:12–13.
14. Clarke DB, D'Arcy RC, Delorme S, et al. Virtual reality simulator: Demonstrated use in neurosurgical oncology. *Surg Innov*. 2013;20(2):190–197. doi: 10.1177/1553350612451354.
15. Apuzzo ML, Elder JB, Liu CY. The metamorphosis of neurosurgical surgery and the reinvention of the neurosurgeon. *Neurosurgery*. 2009;64(5):788–794. doi: 10.1227/01.NEU.0000346651.35266.65.
16. Alaraj A, Lemole MG, Finkle JH, et al. Virtual reality training in neurosurgery: Review of current status and future applications. *Surg Neurol Int*. 2011;2:52. doi: 10.4103/2152-7806.80117.
17. Wang VY, Chin CT, Lu DC, et al. Free-hand thoracic pedicle screws placed by neurosurgery residents: a CT analysis. *Eur Spine J*. 2010;19(5):821–827. doi: 10.1007/s00586-010-1293-1.
18. Kalayci M, Cagavi F, Gul S, et al. A training model for lumbar discectomy. *J Clin Neurosci*. 2005;12(6):673–675. doi: 10.1016/j.jocn.2004.12.004.
19. Walker JB, Perkins E, Harkey HL. A novel simulation model for minimally invasive spine surgery. *Neurosurgery*. 2009;65(6 Suppl 1):188–195. doi: 10.1227/01.NEU.0000341534.82210.1B.
20. Alaraj A, Charbel FT, Birk D, et al. Role of cranial and spinal virtual and augmented reality simulation using immersive touch modules in neurosurgical training. *Neurosurgery*. 2013;72 (Suppl 1):115–123. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182753093.
21. Suslu HT, Tatarli N, Karaaslan A, Demirel N. A practical laboratory study simulating the lumbar microdiscectomy: training model

- in fresh cadaveric sheep spine. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2014;75(3):167–169. doi: 10.1055/s-0032-1330114.
22. Kirkman MA, Ahmed M, Albert AF, et al. The use of simulation in neurosurgical education and training. A systematic review. *J Neurosurg.* 2014;121(2):228–246. doi: 10.3171/2014.5.JNS131766.
  23. Tiede U, Bomans M, Hohne KH, et al. A computerized three-dimensional atlas of the human skull and brain. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993;14(3):551–559.
  24. Malone HR, Syed ON, Downes MS, et al. Simulation in neurosurgery: a review of computer-based simulation environments and their surgical applications. *Neurosurgery.* 2010;67(4):1105–1116. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ee46d0.
  25. Luciano CJ, Banerjee PP, Sorenson JM, et al. Percutaneous spinal fixation simulation with virtual reality and haptics. *Neurosurgery.* 2013;72 (Suppl 1):89–96. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182750a8d.
  26. Reznick RK, MacRae H. Teaching surgical skills changes in the wind. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2664–2669. doi: 10.1056/NEJMr054785
  27. Quest DO. Naval aviation and neurosurgery: traditions, commonalities, and lessons learned. The 2007 presidential address. *J Neurosurg.* 2007;107(6):1067–1073. doi: 10.3171/JNS-07/12/1067.
  28. Price J, Naik V, Boodhwani M, et al. A randomized evaluation of simulation training on performance of vascular anastomosis on a high-fidelity in vivo model: the role of deliberate practice. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(3):496–503. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.05.015.
  29. Mattei TA, Frank C, Bailey J, et al. Design of a synthetic simulator for pediatric lumbar spine pathologies. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;12(2):192–201. doi: 10.3171/2013.4.PEDS12540.
  30. Marcus H, Vakharia V, Kirkman MA, et al. Practice makes perfect? The role of simulation-based deliberate practice and script-based mental rehearsal in the acquisition and maintenance of operative neurosurgical skills. *Neurosurgery.* 2013;72 (Suppl 1):124–130. doi: 10.1227/NEU.0b013e318270d010.
  31. Rengier F, Mehndiratta A, von Tengg-Kobligk H, et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2010;5(4):335–341. doi: 10.1007/s11548-010-0476-x.
  32. Ray WZ, Ganju A, Harrop JS, Hoh DJ. Developing an anterior cervical discectomy and fusion simulator for neurosurgical resident training. *Neurosurgery.* 2013;73 (Suppl 1):100–106. doi: 10.1227/NEU.0000000000000088.
  33. Rambani R, Ward J, Viant W. Desktop-based computer-assisted orthopedic training system for spinal surgery. *J Surg Educ.* 2014;71(6):805–809. doi: 10.1016/j.jsurg.2014.04.012.
  34. Turan Suslu H, Tatarli N, Hicdonmez T, Borekci A. A laboratory training model using fresh sheep spines for pedicular screw fixation. *Br J Neurosurg.* 2011;26(2):252–254. doi: 10.3109/02688697.2011.619598.
  35. Luciano CJ, Banerjee PP, Bellotte B, et al. Learning retention of thoracic pedicle screw placement using a high-resolution augmented reality simulator with haptic feedback. *Neurosurgery.* 2011;69(1 Suppl Operative):ons14–19; discussion ons19. doi: 10.1227/NEU.0b013e31821954ed.
  36. Vloeberghs M, Glover A, Benford S, et al. Virtual neurosurgery, training for the future. *Br J Neurosurg.* 2007;21(3):262–267. doi: 10.1080/02688690701245824.
  37. Ra JB, Kwon SM, Kim JK, et al. Spine needle biopsy simulator using visual and force feedback. *Comput Aided Surg.* 2002;7(6):353–363. doi: 10.1002/igs.10057.
  38. Manbachi A, Cobbald RS, Ginsberg HJ. Guided pedicle screw insertion: techniques and training. *Spine J.* 2014;14(1):165–179. doi: 10.1016/j.spinee.2013.03.029.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Бывальцев Вадим Анатольевич**, доктор медицинских наук, заведующий курсом нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета, главный нейрохирург Департамента здравоохранения ОАО «РЖД», руководитель центра нейрохирургии негосударственного учреждения здравоохранения Дорожной клинической больницы на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД», руководитель научно-клинического отдела нейрохирургии Иркутского научного центра хирургии и травматологии, профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования  
**Адрес:** 664082, Иркутск, ул. Боткина, д. 10, **тел.:** +7 (3952) 63-85-28, **e-mail:** byval75vadim@yandex.ru

**Калинин Андрей Андреевич**, кандидат медицинских наук, доцент курса нейрохирургии Иркутского медицинского университета, врач-нейрохирург центра нейрохирургии негосударственного учреждения здравоохранения Дорожной клинической больницы на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД»  
**Адрес:** 664082, Иркутск, ул. Боткина, д. 10, **тел.:** +7 (3952) 63-85-28, **e-mail:** andrei\_doc\_v@mail.ru

**Бельх Евгений Георгиевич**, ассистент курса нейрохирургии Иркутского медицинского университета, аспирант Иркутского научного центра хирургии и травматологии  
**Адрес:** 664082, Иркутск, ул. Боткина, д. 10, **тел.:** +7 (3952) 63-85-28, **e-mail:** e.belykh@yandex.ru

**Степанов Иван Андреевич**, аспирант курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета  
**Адрес:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 14, **тел.:** +7 (951) 632-66-35, **e-mail:** edmoilers@mail.ru

DOI: 10.15690/vramn685

А.А. Кулеш<sup>1</sup>, В.Е. Дробаха<sup>1</sup>, И.В. Некрасова<sup>2</sup>, Е.М. Куклина<sup>2</sup>, В.В. Шестаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,  
Пермь, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук,  
Пермь, Российская Федерация

# Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта

**Обоснование.** Постинсультные когнитивные нарушения представляют собой клинически гетерогенное состояние, отдельные варианты которого не могут быть полностью дифференцированы нейropsихологически, что обуславливает необходимость активного поиска биомаркеров. **Цель исследования:** проанализировать показатели нейровоспаления, нейродегенерации в сочетании с нейровизуализационными маркерами у пациентов с различными видами постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде заболевания. **Методы.** У 72 пациентов проводилось определение когнитивного статуса с классификацией его на 3 варианта: нормальный когнитивный статус, дисрегуляторные и смешанные когнитивные нарушения. В каждой подгруппе определялись концентрации цитокинов (IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ , IL10) в ликворе и сыворотке,  $\beta$ -амилоида 1–40 в ликворе, а также измерялись ряд морфометрических показателей и фракционная анизотропия основных зон интереса. В группу контроля вошли 15 индивидов без цереброваскулярного заболевания. **Результаты.** Во всех подгруппах пациентов определялся более высокий уровень IL10 в сыворотке по сравнению с контролем. У пациентов с дисрегуляторными когнитивными нарушениями выявлены более высокий уровень IL1 $\beta$  и IL10 в ликворе, IL6 в сыворотке, а также более низкая фракционная анизотропия в зоне ипсилатерального таламуса по сравнению с пациентами без когнитивного дефицита и наибольший размер очага. У пациентов с дисрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями выявлены большая площадь лейкоареоза и объем желудочков, а также сниженная фракционная анизотропия в зоне контралатерального цингулярного пучка по сравнению с больными с нормальным когнитивным статусом. Пациенты со смешанными когнитивными нарушениями характеризовались более низкой фракционной анизотропией противоположного очагу нижнего фронтотемпорального пучка по сравнению с пациентами с дисрегуляторным познавательным дефицитом. **Заключение.** Сывороточные и ликворные концентрации изученных цитокинов в совокупности с магнитно-резонансными показателями, в частности фракционной анизотропией, представляются информативными маркерами патогенетических вариантов постинсультных когнитивных нарушений.

**Ключевые слова:** инсульт, нейровоспаление,  $\beta$ -амилоид, цитокины, фракционная анизотропия, когнитивные нарушения.

**(Для цитирования:** Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Некрасова И.В., Куклина Е.М., Шестаков В.В. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник РАМН.* 2016;71(4):304–312. doi: 10.15690/vramn685)

## Обоснование

Ежегодно около 16 млн людей в мире переносят первый инсульт, из них около 5,7 млн умирают, а 5 млн остаются функционально ограниченными [1]. Инвалидизация вследствие инсульта связана не только с его двигательными последствиями, но и с когнитивными нарушениями, риск развития которых после инсульта возрастает в 5–8 раз [2]. Клинические данные указывают на то, что комбинация инсульта и болезни Альцгеймера приводит к утяжелению постинсультных когнитивных нарушений [3, 4], поэтому целесообразной представляется оценка у инсультных пациентов биомаркеров болезни Альцгеймера, одним из которых является концентрация  $\beta$ -амилоида в ликворе [5].

Нейropsихологические подходы к классификации постинсультных когнитивных нарушений не позволяют достоверно разграничить их патогенетические варианты, что также обуславливает необходимость поиска специфических биомаркеров у больных инсультом. Одним из многообещающих подходов к дифференциальной диа-

гностике представляется сочетанная оценка маркеров нейровоспаления — важнейшего патогенетического звена инсульта, когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера, нейродегенерации, а также структурных церебральных факторов.

Так, показано, что инфаркт мозга вызывает вторичное, зачастую отсроченное поражение мозга за счет нейровоспаления [6]. Острое нейровоспаление обусловлено ответом резидентных иммунных клеток, микроглии, а также инфильтрацией мозга периферическими иммунными клетками [7]. Данный ответ приводит к выработке повреждающих медиаторов воспаления, включая интерлейкин (IL) 1 $\beta$ , IL6 и фактор некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  [8]. Известно, что разрешение воспаления в мозге связано с продукцией противовоспалительных цитокинов, в частности IL10, который подавляет воспаление и оказывает нейропротективное действие на выжившие клетки.

IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL6 и IL10 — наиболее изучаемые цитокины при ишемии мозга. Показано, что IL1 обладает наибольшим эксайтотоксическим действием, тогда как TNF $\alpha$  может одновременно опосредовать повреждение

клеток и нейропротекцию. IL10 обладает протективным эффектом, в то время как роль IL6 остается противоречивой [9]. В недавних исследованиях было показано, что воспалительный ответ в ядре инфаркта связан с отсроченным развитием постинсультных когнитивных нарушений [10], а нарушение памяти после инсульта связано с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и нейродегенерацией [11].

Развитие методов нейровизуализации, особенно комбинация визуализации микроглии при помощи позитронно-эмиссионной томографии и диффузионно-тензорного изображения магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволило установить, что персистенция воспаления белого вещества головного мозга после подкоркового инсульта может привести к дегенерации даже интактных трактов в течение 6 мес наблюдения [12–14].

**Цель исследования:** анализ показателей нейровоспаления, нейродегенерации в сочетании с нейровизуализационными макро- и микроструктурными маркерами у пациентов с различными видами постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде заболевания.

## Методы

### Дизайн исследования

Проспективное, нерандомизированное, контролируемое исследование.

### Критерии соответствия

**Критерии включения в исследование:** острый период ишемического инсульта, нейровизуализационное подтверждение острого инфаркта мозга, способность пациента осуществлять продуктивный контакт с врачом для оценки когнитивного статуса, подписание информированного добровольного согласия.

**К критериям невключения** относились данные о наличии у пациента выраженных когнитивных нарушений до инсульта, других заболеваний нервной системы (таких как эпилепсия, последствия черепно-мозговой травмы, нейроинфекция и др.); заболеваний, сопровождающихся выраженным хроническим воспалением (инфекционные, ревматологические, дерматологические); гнойно-септических осложнений, а также любых соматических заболеваний в стадии декомпенсации; психической патологии и алкоголизма.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе неврологического отделения для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК ГКБ № 4 г. Перми.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 2015 г.

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам выполнялось стандартное неврологическое обследование. Для стандартизации оценки неврологического статуса применялась шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS).

Оценка когнитивного статуса осуществлялась на 2–3-й нед заболевания посредством комплексного нейропсихологического тестирования, которое включало краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), батарею лобных тестов (Frontal Assessment Battery, FAB), тест рисования часов, тест на семантическую вербальную беглость, таблицы Шульте и тест пяти слов.

Пациентам проводили забор венозной крови (венопункция) и спинномозговой жидкости (люмбальная

A.A. Kulesh<sup>1</sup>, V.E. Drobakha<sup>1</sup>, I.V. Nekrasova<sup>2</sup>, E.M. Kuklina<sup>2</sup>, V.V. Shestakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

## Neuroinflammatory, Neurodegenerative and Structural Brain Biomarkers of the Main Types of Post-Stroke Cognitive Impairment in Acute Period of Ischemic Stroke

**Background.** Post-stroke cognitive impairment is a clinically heterogeneous condition, some types of which cannot be fully differentiated neuropsychologically that necessitates the active search for biomarkers. **Aims:** analyze parameters of neuroinflammation and neurodegeneration in combination with neuroimaging markers in patients with different types of post-stroke cognitive impairment in acute ischemic stroke. **Materials and methods.** In 72 patients we performed the assessment of cognitive status and distinguished 3 types: normal cognition, dysexecutive, and mixed cognitive impairment. In each group we determined the concentration of cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10) in liquor and serum,  $\beta$ -amyloid 1–40 in liquor and a number of MRI morphometric parameters and fractional anisotropy. **Results.** In all groups of patients we detected higher level of IL-10 in serum compared with the control. Patients with dysexecutive cognitive impairment had higher concentration of IL-1 $\beta$ , IL-10 in liquor, IL-6 level in serum, lower fractional anisotropy of ipsilateral thalamus compared with patients with normal cognition and largest size of infarct. Patients with dysexecutive and mixed cognitive impairment had the higher area of leukoencephalopathy and ventricular volume, reduced fractional anisotropy of contralateral cingulum compared with patients with normal cognition. Patients with mixed cognitive impairment characterized by lower fractional anisotropy of contralateral fronto-occipital fasciculus compared with patients with dysexecutive cognitive deficit. **Conclusions.** Serum and cerebrospinal fluid concentrations of cytokines studied in combination with MRI parameters particularly fractional anisotropy seems to be informative biomarkers of pathogenic types of PSCI.

**Key words:** stroke, neuroinflammation, cytokines, A $\beta$  1–40, fractional anisotropy, cognitive impairment.

**(For citation:** Kulesh AA, Drobakha VE, Nekrasova IV, Kuklina EM, Shestakov VV. Neuroinflammatory, Neurodegenerative and Structural Brain Biomarkers of the Main Types of Post-Stroke Cognitive Impairment in Acute Period of Ischemic Stroke. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(4):304–312. doi: 10.15690/vramn685)

пункция) в разные сроки — с 4-го по 21-й день от начала заболевания. Полученные образцы крови и ликвора центрифугировали и замораживали при температуре  $-32^{\circ}\text{C}$ . В сыворотке и ликворе определяли концентрации IL1 $\beta$ , IL6, IL10 и TNF $\alpha$  методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем. Также оценивали содержание  $\beta$ -амилоида 1–40 в ликворе методом иммуноферментного анализа с использованием стандартной тест-системы.

В группу контроля по сывороточным концентрациям цитокинов вошли пациенты без инсульта и когнитивных нарушений в анамнезе. Забор ликвора в контрольной группе не проводился по этическим соображениям.

Всем пациентам выполнялось магнитно-резонансное обследование на магнитном томографе Brivo MR 355 1,5 T (GE Healthcare, США). Алгоритм сканирования включал импульсные последовательности T1, T2, FLAIR, диффузионно-взвешенные изображения. Также использовалась последовательность высокого разрешения, сильно взвешенная по T1-Ax, — 3D T1 FSPGR (Fast Spoiled Gradient-Recalled-Echo — градиентное эхо с разрушением) BRAVO (256 $\times$ 256, Slice thickness 1.2 mm, NEX=1, FOV 24.0, FA-12). Оценивались следующие МР-морфометрические показатели: объем головного мозга, объем желудочковой системы головного мозга, площадь лейкоареоза, размер очага инфаркта и объем гиппокампов.

С целью оценки трактов и вычисления фракционной анизотропии была проведена последовательность для получения диффузионно-тензорного изображения с использованием 12 направлений измерения. Полученные данные были обработаны в программе OsiriX v3.6.1 с использованием приложения DTIMap для построения карт фракционной анизотропии, приложения ADCMap для вычисления показателей измеряемого коэффициента диффузии, а также программы 3D Sliserv 4.4 для трехмерного построения трактов головного мозга.

В анализ вошли показатели, полученные в скорлупе, таламусе, гиппокампе, колоне, теле и валике мозолистого тела, передней и задней ножках внутренней капсулы, цингулярном пучке, верхнем продольном пучке, нижнем фронтоокипитальном пучке, а также в этих зонах на противоположных симметричных участках.

### **Исходы исследования**

#### **Основной исход исследования**

Основным исходом исследования является наличие или отсутствие когнитивных нарушений, а также их характер на 2–3-й нед ишемического инсульта.

#### **Дополнительные исходы исследования**

##### **Анализ в подгруппах**

Пациенты, перенесшие инсульт, были распределены на 3 подгруппы в зависимости от когнитивного статуса: с нормальным когнитивным статусом, дисрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями. Отнесение пациентов к одной из подгрупп выполнялось на основании комплексного нейропсихологического тестирования с учетом результатов FAB, таблиц Шульте и теста пяти слов. У пациентов, имеющих результат FAB  $\geq 16$  баллов, таблиц Шульте  $< 80$  с и теста пяти слов 5 баллов, устанавливался нормальный когнитивный статус. У пациентов с результатами FAB  $< 16$  баллов или таблиц Шульте  $\geq 80$  с при нормальном показателе теста пяти слов диагностировались дисрегуляторные когнитивные нарушения; у больных со снижением результатов всех указанных те-

стов — смешанные когнитивные нарушения. Методика классифицирования подробно описана в нашей предыдущей работе [15].

### **Методы регистрации исходов**

Методом регистрации исходов стало комплексное нейропсихологическое обследование.

### **Этическая экспертиза**

Протокол исследования № 98 от 14.11.2014 одобрен Локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ.

### **Статистический анализ**

#### **Принципы расчета размера выборки**

Размер выборки рассчитывался с учетом номограммы Альтмана, устанавливающей связь объема выборки, мощности статистического критерия, уровня значимости и стандартизированной разности.

#### **Методы статистического анализа данных**

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программ Statistica 8.0. Количественные данные представлены как медиана (25–75-й процентиля). U-критерий Манна–Уитни использовался для сравнительного анализа двух независимых групп по количественному признаку, а критерий Краскела–Уоллиса — для сравнения трех выборок. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического метода Спирмана ( $r$ ).

## **Результаты**

### **Объекты (участники) исследования**

В исследовании принимали участие пациенты в остром периоде ишемического инсульта.

### **Основные результаты исследования**

В исследование включены 72 пациента в остром периоде ишемического инсульта и 15 лиц без инсульта и когнитивных нарушений, сопоставимые по возрасту. Подробная характеристика изученных подгрупп пациентов представлена в табл. 1. Пациенты со смешанными когнитивными нарушениями были старше, чем больные с нормальным когнитивным статусом. Различий в тяжести инсульта, представленности сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний, в распределении инсульта по патогенетическим подтипам не выявлено (см. табл. 1). Пациенты контрольной группы не отличались от больных, перенесших инсульт, по представленности сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний.

#### **Изучение уровня цитокинов**

Как представлено в табл. 2, у пациентов всех трех подгрупп определялся более высокий уровень IL10 в сыворотке по сравнению с контролем. У пациентов с дисрегуляторными когнитивными нарушениями выявлен более высокий уровень IL1 $\beta$  и IL10 в ликворе, а также IL6 в сыворотке по сравнению с пациентами с нормальным когнитивным статусом (рис. 1).

#### **Концентрация амилоида $\beta$ 1–40 в ликворе**

Различий в концентрации амилоида  $\beta$  1–40 между пациентами с основными клиническими вариантами постинсультных когнитивных нарушений не выявлено.

Таблица 1. Характеристика участников исследования

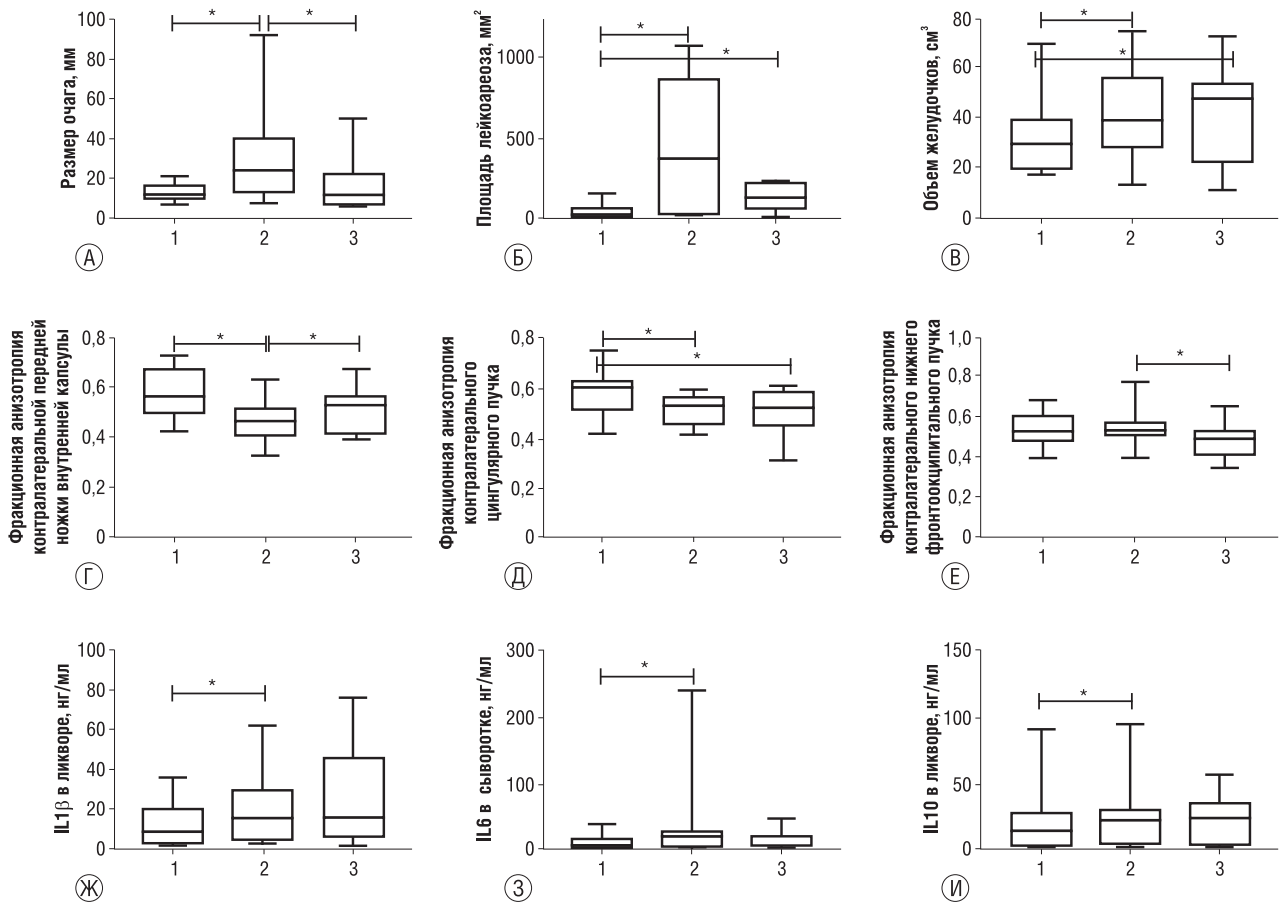
Показатель	Группы наблюдения			P <sub>1-3</sub>
	НКС <sup>(1)</sup> n=15	ДРКН <sup>(2)</sup> n=21	СмКН <sup>(3)</sup> n=21	
Возраст, лет*	59,5±10,0	66,4±8,8	67,8±8,2	0,023
Женщин, n (%)	7 (46,7)	8 (38,1)	5 (23,8)	ns
NIHSS при поступлении	2 (1-3)	3 (1-4)	2 (1-3)	ns
<i>Анамнестические данные</i>				
Повторный инсульт, n (%)	0 (0)	4 (19,0)	3 (14,3)	ns
Гипертоническая болезнь, n (%)	15 (100)	21 (100)	20 (95,2)	ns
Сахарный диабет, n (%)	4 (26,7)	4 (19,1)	4 (19,1)	ns
Фибрилляция предсердий, n (%)	2 (13,3)	2 (9,5)	2 (9,5)	ns
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	4 (26,7)	5 (23,8)	9 (42,9)	ns
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (6,7)	3 (14,3)	5 (23,8)	ns
<i>Подтип инсульта (SSS-TOAST)* /%</i>				
Атеросклероз крупных артерий	6	16	14	ns
Окклюзия мелких сосудов	6	3	3	ns
Кардиоэмболия	1	2	4	ns
Неопределенный	0	0	0	ns

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: НКС — нормальный когнитивный статус, ДРКН — дисрегуляторные когнитивные нарушения, СмКН — смешанные когнитивные нарушения, SSS-TOAST — алгоритм классификации острого ишемического инсульта, NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья. ns — различия статистически незначимы. \* — среднее ± SD.

Таблица 2. Уровни цитокинов и β-амилоида в подгруппах пациентов с основными клиническими вариантами постинсультных когнитивных нарушений и группе контроля

Показатель	Группы наблюдения				P
	НКС <sup>(1)</sup> n=15	ДРКН <sup>(2)</sup> n=21	СмКН <sup>(3)</sup> n=21	Контроль <sup>(4)</sup> (n=15)	
<i>Цитокины</i>					
IL1β в ликворе, пг/мл	9,6 [3,8;21,0]	16,6 [5,2;30,0]	15,9 [6,8;46,1]	-	<sub>1-2</sub> 0,033
IL1β в сыворотке, пг/мл	6,9 [4,1;9,9]	9,6 [4,9;18,2]	7,9 [5,2;15,9]	6,7 [1,9;13,8]	ns
IL6 в ликворе, пг/мл	28,5 [4,5;47,3]	36,4 [12,8;54,9]	32,1 [28,8;36,7]	-	ns
IL6 в сыворотке, пг/мл	8,8 [4,3;23,6]	23,2 [9,8;27,7]	22,5 [9,5;24,0]	18,0 [2,9;187,2]	<sub>1-2</sub> 0,011
IL10 в ликворе, пг/мл	15,6 [4,0;25,4]	23,4 [4,9;31,1]	25,4 [4,9;36,3]	-	<sub>1-2</sub> 0,050
IL10 в сыворотке, пг/мл	6,6 [5,5;17,7]	14,5 [5,7;20,8]	13,0 [8,1;25,9]	4,3 [3,8;6,4]	<sub>1-4</sub> 0,015 <sub>2-4</sub> 0,0006 <sub>3-4</sub> 0,0001
TNFα в ликворе, пг/мл	11,7 [10,2;20,9]	13,2 [11,3;19,1]	12,3 [11,3;14,0]	-	ns
TNFα в сыворотке, пг/мл	11,9 [9,1;15,9]	14,8 [12,9;17,4]	13,5 [12,0;17,1]	15,0 [12,1;21,1]	<sub>1-2</sub> 0,056
<i>β-амилоид 1-40</i>					
В ликворе, пг/мл	467,0 [129,9;526,5]	474,7 [176,2;526,1]	457 [268,9;486,4]	-	ns

Примечание. Данные представлены как медиана [интерквартильный размах].



**Рис. 1.** Различия морфометрических и диффузионно-тензорных показателей по результатам магнитно-резонансной томографии, а также уровня концентрации цитокинов в подгруппах пациентов с основными клиническими вариантами постинсультных когнитивных нарушений.

*Примечание.* 1 — нормальный когнитивный статус, 2 — дисрегуляторные когнитивные нарушения, 3 — смешанные когнитивные нарушения. \* —  $p < 0,05$ .

**Церебральные морфометрические данные и фракционная анизотропия**

Как представлено в табл. 3, пациенты с дисрегуляторными когнитивными нарушениями характеризовались наибольшим размером острого инфаркта мозга в сравнении с пациентами остальных групп. Как у пациентов с дисрегуляторными, так и у больных со смешанными познавательными нарушениями отмечались большие площадь лейкоареоза и объем боковых желудочков мозга по сравнению с пациентами с нормальным когнитивным статусом. У больных с дисрегуляторным когнитивным дефицитом наблюдалась более низкая фракционная анизотропия в зоне ипсилатерального таламуса по сравнению с больными без познавательного дефицита. Также для данной группы больных была характерна наименьшая фракционная анизотропия в зоне передней ножки внутренней капсулы на противоположной очагу стороне в сравнении с другими группами. У пациентов с дисрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями выявлена более низкая фракционная анизотропия в зоне контралатерального цингулярного пучка по сравнению с больными с нормальным когнитивным статусом. Пациенты со смешанным познавательным дефицитом характеризовались более низкой фракционной анизотропией противоположного очагу нижнего фронтотемпорального пучка по сравнению с пациентами с дисрегуляторными когнитивными нарушениями (см. рис. 1).

**Дополнительные результаты исследования**

**Взаимосвязь между концентрацией цитокинов и когнитивным статусом**

Выявлены корреляционные зависимости между уровнем IL1β в ликворе и результатом FAB ( $r = -0,29; p = 0,033$ ), уровнем IL1β и IL6 в сыворотке и результатом MMSE ( $r = -0,22, p = 0,048; r = -0,23, p = 0,039$ ), а также уровнем IL10 в сыворотке и результатом MMSE ( $r = -0,42; p < 0,001$ ), MoCA ( $r = -0,25; p = 0,010$ ) и FAB ( $r = -0,33; p = 0,030$ ) (рис. 2).

**Взаимосвязь между концентрацией амилоида β 1–40 в ликворе, нейровизуализационными данными и когнитивным статусом**

Выявлены корреляционные зависимости между концентрацией амилоида β 1–40 и результатом субшкал «Ориентация» MMSE ( $r = -0,28; p = 0,033$ ), «Внимание» MoCA ( $r = -0,27; p = 0,045$ ) и результатом теста пяти слов MoCA ( $r = 0,31; p = 0,046$ ). Концентрация белка была ассоциирована с объемом желудочков ( $r = -0,39; p = 0,014$ ) и гиппокампов ( $r = -0,66; p = 0,019$ ), а также с фракционной анизотропией контралатерального гиппокампа ( $r = -0,32; p = 0,039$ ).

**Взаимосвязь между церебральными морфометрическими данными, фракционной анизотропией и когнитивным статусом**

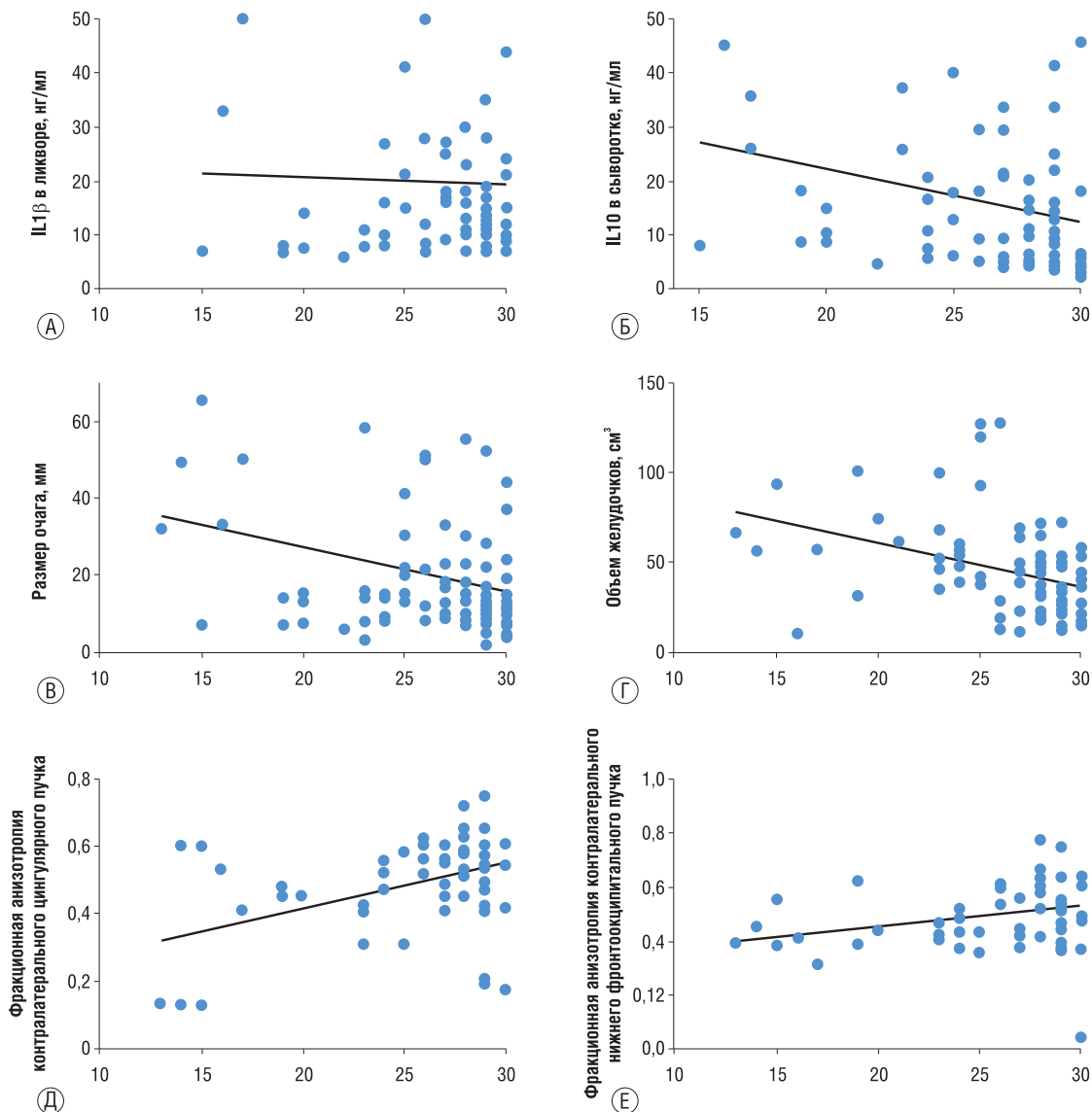
Выявлены взаимосвязи результата MMSE с размером очага ( $p = 0,013$ ), площадью лейкоареоза ( $p = 0,012$ ), объ-



**Таблица 3.** Морфометрические и диффузионно-тензорные показатели (по результатам магнитно-резонансной томографии) в подгруппах пациентов с основными клиническими вариантами постинсультных когнитивных нарушений

Показатель	Группы наблюдения			P
	НКС <sup>(1)</sup> n=15	ДРКН <sup>(2)</sup> n=21	СмКН <sup>(3)</sup> n=21	
Размер очага, мм	12 [10;16]	24 [14;35]	11,8 [7;21]	$_{1-2}0,005$ $_{2-3}0,010$
Площадь лейкоареоза, мм <sup>2</sup>	23 [14;41]	367 [22;865]	129 [62;219]	$_{1-2}0,044$ $_{1-3}0,012$
Объем желудочков, см <sup>3</sup>	29 [21;34]	38,5 [28,5;54]	47 [23;52]	$_{1-2}0,010$ $_{1-3}0,018$
<i>Фракционная анизотропия</i>				
Таламус, ипсил.	0,33 [0,32;0,38]	0,29 [0,26;0,32]	0,28 [0,25;0,37]	$_{1-2}0,004$
Передняя ножка внутренней капсулы, контр.	0,56 [0,51;0,66]	0,46 [0,42;0,51]	0,53 [0,41;0,55]	$_{1-2}0,014$ $_{2-3}0,040$
Цингулярный пучок, контр.	0,60 [0,54;0,62]	0,53 [0,46;0,56]	0,52 [0,45;0,58]	$_{1-2}0,033$ $_{1-3}0,050$
Нижний фронтоокципитальный пучок, контр.	0,52 [0,48;0,57]	0,53 [0,51;0,56]	0,49 [0,41;0,53]	$_{2-3}0,040$

Примечание. Данные представлены как медиана [интерквартильный размах].



**Рис. 2.** Основные корреляции между морфометрическими и диффузионно-тензорными показателями по результатам магнитно-резонансной томографии, уровнем цитокинов и результатом MMSE

Примечание. MMSE — шкала оценки психического статуса.

емом желудочков ( $p < 0,001$ ), фракционной анизотропией ипсилатерального таламуса ( $p = 0,038$ ), контралатерального цингулярного пучка ( $p = 0,027$ ) и обоих нижних фронтоокипитальных пучков ( $p = 0,027$ ;  $p = 0,021$ ) (см. рис. 2). Также наблюдались множественные статистически значимые корреляции между экспрессией цитокинов и фракционной анизотропией определенных трактов, преимущественно нижнего фронтоокипитального пучка.

#### Нежелательные явления

При проведении исследования нежелательных явлений не наблюдалось.

### Обсуждение

#### Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование позволило оценить показатели нейровоспаления, нейродегенерации в сочетании с нейровизуализационными макро- и микроструктурными параметрами у пациентов с различными видами постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде заболевания. Было выявлено, что концентрация цитокинов,  $\beta$ -амилоида в спинномозговой жидкости, а также морфометрические и диффузионно-тензорные показатели ассоциированы с когнитивным статусом пациентов. Показатели нейровоспаления оказались информативными в дифференциации инсультных пациентов с дисрегуляторными когнитивными нарушениями и нормальным когнитивным статусом, а морфометрические данные и фракционная анизотропия различались у больных с дисрегуляторным и смешанным познавательным дефицитом. Различий в концентрации амилоида  $\beta$  1–40 между изученными группами не выявлено.

#### Обсуждение основного результата исследования

В результате исследования не выявлено различий между пациентами исследуемых групп по возрасту, анамнестическим данным и результатам рутинного лабораторного обследования. В целом, пациенты всех подгрупп в остром периоде ишемического инсульта по сравнению с контрольной группой имели более высокий уровень IL10 в сыворотке. Следует заметить, что IL10 является не только противовоспалительным цитокином, но и фактором, продуцируемым регуляторными лимфоцитами для ограничения избыточного иммунного ответа, эффекты которого имеют продленный характер, поэтому его повышенный уровень может указывать на имевшееся у пациентов интенсивное воспаление.

Пациенты с дисрегуляторными когнитивными нарушениями характеризовались более высоким уровнем противовоспалительного (IL10 в ликворе) и провоспалительных цитокинов (IL1 $\beta$  в ликворе и IL6 в сыворотке) по сравнению с больными с нормальным когнитивным статусом. Различий в экспрессии цитокинов между группами больных с дисрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями не выявлено, что указывает на значимость данных показателей только в качестве маркеров дисрегуляторного познавательного дефицита. Тот факт, что мы не обнаружили специфического ответа изученных цитокинов при смешанных когнитивных нарушениях после инсульта, может быть связан с тем, что у данной группы пациентов амнестический компонент познавательного дефицита не ассоциирован напрямую с альцгеймеровской патологией (это подтверждается в том числе отсутствием различий в ликворной концентрации

$\beta$ -амилоида между подгруппами), а представляет иной механизм гиппокампального повреждения, или же данный ответ может быть скрыт более мощным ответом на острый инсульт.

Экспрессия цитокинов была связана с когнитивным статусом пациентов. Так, уровни IL1 $\beta$  и IL10 коррелировали как с глобальными, так и с исполнительными когнитивными функциями, тогда как концентрация IL6 была ассоциирована только с глобальным когнитивным статусом. Выявленные взаимосвязи согласуются с данными о роли цитокинов в механизмах синаптической пластичности, важной для когнитивных процессов [16]. Например, показано, что IL1, IL6 и IL10 оказывают значительное влияние на когнитивные функции, особенно на память [17]; описана обратная U-образная взаимосвязь уровня IL1 $\beta$  и когнитивных функций [18]. Известно, что высокая концентрация IL6 в крови у пожилых лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска связана с худшими когнитивными функциями и ступенеобразным когнитивным снижением [19], а повышенный уровень цитокина в среднем возрасте является предиктором когнитивных нарушений в дальнейшем [20].

Выявленная взаимосвязь между ликворной концентрацией амилоида  $\beta$  1–40 с состоянием функций внимания, памяти, а также ориентацией пациентов свидетельствует о роли нейродегенерации в развитии некоторых аспектов постинсультных когнитивных нарушений, несмотря на отсутствие различий в концентрации белка между подгруппами. Полученные данные в целом согласуются с результатами недавнего исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии, согласно которым пациенты с инсультом и отложением в мозге  $\beta$ -амилоида по альцгеймеровскому типу отличались более быстрым и выраженным когнитивным снижением в течение 3 лет наблюдения, а уровень отложения белка коррелировал с состоянием отдельных когнитивных сфер [21].

При оценке роли макро- и микроструктурных церебральных факторов в развитии постинсультных когнитивных нарушений было выявлено, что пациенты с дисрегуляторным когнитивным дефицитом характеризовались наибольшим размером острого ишемического инфаркта, выраженным лейкоареозом и расширением желудочков мозга, сниженной фракционной анизотропией ипсилатерального таламуса, контралатерального цингулярного и нижнего фронтоокипитального пучков. У пациентов со смешанными когнитивными нарушениями также отмечались значительный лейкоареоз, дилатация желудочков и нарушение интегральности цингулярного пучка на противоположной очагу стороне. От пациентов с дисрегуляторными когнитивными нарушениями больные со смешанным дефицитом отличались меньшим размером инфаркта, более высокой фракционной анизотропией контралатеральной передней ножки внутренней капсулы и более низкой фракционной анизотропией нижнего фронтоокипитального пучка на противоположной стороне. Таким образом, данные нейровизуализационные показатели можно рассматривать в качестве дифференциально-диагностических.

Также наблюдалась взаимосвязь между глобальным когнитивным статусом и размером очага, объемом боковых желудочков, микроструктурой ипсилатерального таламуса, контралатерального цингулярного и обоих нижних фронтоокипитальных пучков. Выявленные ассоциации согласуются с результатами исследования, которое показало, что инсультные пациенты с плохим когнитивным исходом характеризуются сниженной фракционной анизотропией в зонах левого полушария

головного мозга, тогда как больные с хорошим когнитивным исходом имеют снижение только в зоне колена мозолистого тела в сравнении с контролем [22]. Показано также, что при ишемическом инсульте отмечаются обратимые диффузионные изменения таламуса, которые вносят вклад в развитие когнитивных нарушений через 3 мес от начала заболевания [23].

С другой стороны, в литературе имеются указания на то, что когнитивный статус пациентов с умеренными когнитивными нарушениями без инсульта связан с целостностью трактов белого вещества. Так, поражение лобных внутрислоушарных и таламических проекционных трактов, формирующих лобно-подкорковые нейрональные круги, может быть предиктором скорости психических процессов у пациентов с возрастассоциированной болезнью мелких сосудов [24].

Выявленная нами взаимосвязь между когнитивным статусом и дилатацией желудочков соотносится с данными других авторов, полученных на популяции лиц без инсульта вне зависимости от степени лейкоареоза [25]. Более того, показано, что объем боковых желудочков частично объясняет доменспецифическую изменчивость когнитивных функций [26].

Таким образом, постинсультные когнитивные нарушения можно рассматривать как клинически и патогенетически гетерогенное состояние, в развитии которого важную роль играет нейровоспаление, негативное действие которого на познавательные процессы, вероятно, опосредуется повреждением ассоциативных трактов головного мозга. По-видимому, преобладание в структуре познавательного дефицита дисрегуляторных или дисмнестических нарушений обусловлено не наличием или отсутствием первичной альцгеймеровской дегенерации, а различным вовлечением проводящих путей. Так, до-

полнительное поражение одного из важнейших длинных ассоциативных путей — нижнего фронтоокципитального пучка при сохранности таламо-фронтальных проекций, вероятно, является решающим моментом в развитии у пациентов дисмнестических нарушений.

#### Ограничения исследования

Ограничением исследования в целом является отсутствие контрольной группы по содержанию цитокинов и  $\beta$ -амилоида в спинномозговой жидкости, а также морфометрическому и диффузионно-тензорному исследованию, что тем не менее не уменьшает значимости сопоставления данных показателей у пациентов с различными вариантами постинсультных когнитивных нарушений.

#### Заключение

В целом, проведенное исследование доказывает важную роль процессов нейровоспаления, нейродегенерации, а также нейровизуализационных макро- и микроструктурных изменений головного мозга в патогенезе постинсультных когнитивных нарушений.

#### Источник финансирования

Исследование проведено на средства авторов.

#### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):182–187. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70031-5.
- Merino JG. Dementia after stroke: high incidence and intriguing associations. *Stroke*. 2002;33(9):2261–2262.
- Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med*. 2014;2(8):80. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05.
- Whitehead SN, Hachinski VC, Cechetto DF. Interaction between a rat model of cerebral ischemia and beta-amyloid toxicity: inflammatory responses. *Stroke*. 2005;36(1):107–112. doi: 10.1161/01.STR.0000149627.30763.f9.
- Sperling R, Johnson K. Biomarkers of Alzheimer disease: current and future applications to diagnostic criteria. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(2 Dementia):325–338. doi: 10.1212/01.CON.0000429181.60095.99.
- Tobin MK, Bonds JA, Minshall RD, et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(10):1573–1584. doi: 10.1038/jcbfm.2014.130.
- Aktas O, Ullrich O, Infante-Duarte C, et al. Neuronal damage in brain inflammation. *Arch Neurol*. 2007;64(2):185–189. doi: 10.1001/archneur.64.2.185.
- Janardhan V, Qureshi AI. Mechanisms of ischemic brain injury. *Curr Cardiol Rep*. 2004;6(2):117–123. doi: 10.1007/s11886-004-0009-8.
- Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011;17(7):796–808. doi: 10.1038/nm.2399.
- Doyle KP, Quach LN, Sole M, et al. B-lymphocyte-mediated delayed cognitive impairment following stroke. *J Neurosci*. 2015;35(5):2133–2145. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4098-14.2015.
- Silva B, Sousa L, Miranda A, et al. Memory deficit associated with increased brain proinflammatory cytokine levels and neurodegeneration in acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(8):655–659. doi: 10.1590/0004-282X20150083.
- Thiel A, Radlinska BA, Paquette C, et al. The temporal dynamics of poststroke neuroinflammation: a longitudinal diffusion tensor imaging-guided PET study with <sup>11</sup>C-PK11195 in acute subcortical stroke. *J Nucl Med*. 2010;51(9):1404–1412. doi: 10.2967/jnumed.110.076612.
- Radlinska B, Ghinani S, Leppert IR, et al. Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke. *Neurology*. 2010;75(12):1048–1054. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39aa0.
- Radlinska BA, Blunk Y, Leppert IR, et al. Changes in callosal motor fiber integrity after subcortical stroke of the pyramidal tract. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(8):1515–1524. doi: 10.1038/jcbfm.2012.37.
- Кулеш А.А., Шестаков В.В. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности терапии препаратом целлекс // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2016. — Т.116. — №5. — С. 38–42. [Kulesh AA, Shestakov VV. Post-stroke cognitive impairment and the possibility of treatment with cellex. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova*. 2016;116(5):8–42. (In Russ).]
- Klipper E, Bashat DB, Bornstein NM, et al. Cognitive decline after stroke: relation to inflammatory biomarkers and hip-

- hocampal volume. *Stroke*. 2013;44(5):1433–1435. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000536.
17. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*. 2011;25(2):181–213. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.015.
  18. Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, et al. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(8–10):1106–1115. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.09.004.
  19. Mooijaart SP, Sattar N, Trompet S, et al. Circulating interleukin-6 concentration and cognitive decline in old age: the PROSPER study. *J Intern Med*. 2013;274(1):77–85. doi: 10.1111/joim.12052.
  20. Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner E, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife. *Neurology*. 2014;83(6):486–493. doi: 10.1212/WNL.0000000000000665.
  21. Liu W, Wong A, Au L, et al. Influence of Amyloid-beta on Cognitive Decline After Stroke/Transient Ischemic Attack: Three-Year Longitudinal Study. *Stroke*. 2015;46(11):3074–3080. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010449.
  22. Dacosta-Aguayo R, Grana M, Fernandez-Andujar M, et al. Structural integrity of the contralesional hemisphere predicts cognitive impairment in ischemic stroke at three months. *PLoS One*. 2014;9(1):e86119. doi: 10.1371/journal.pone.0086119.
  23. Fernandez-Andujar M, Soriano-Raya JJ, Miralbell J, et al. Thalamic diffusion differences related to cognitive function in white matter lesions. *Neurobiol Aging*. 2014;35(5):1103–1110. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.087.
  24. Dering M, Gesierich B, Seiler S, et al. Strategic white matter tracts for processing speed deficits in age-related small vessel disease. *Neurology*. 2014;82(22):1946–1950. doi: 10.1212/WNL.0000000000000475.
  25. Palm WM, Saczynski JS, van der Grond J, et al. Ventricular dilation: association with gait and cognition. *Ann Neurol*. 2009;66(4):485–493. doi: 10.1002/ana.21739.
  26. Dong C, Nabizadeh N, Caunca M, et al. Cognitive correlates of white matter lesion load and brain atrophy: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2015;85(5):441–449. doi: 10.1212/WNL.0000000000001716.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кулеш Алексей Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии ФДПО Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера  
**Адрес:** 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, **тел.:** +7 (982) 498-33-51, **e-mail:** aleksey.kulesh@gmail.com

**Дробаха Виктор Евгеньевич**, ассистент кафедры лучевой диагностики Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера  
**Адрес:** 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, **e-mail:** drobakha.v@gmail.com

**Некрасова Ирина Валерьевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН  
**Адрес:** 614081, Пермь, ул. Голева, д. 13, **e-mail:** nirina5@mail.ru

**Куклина Елена Михайловна**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН  
**Адрес:** 614081, Пермь, ул. Голева, д. 13, **e-mail:** ibis\_07@mail.ru

**Шестаков Владимир Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии ФДПО Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера  
**Адрес:** 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, **e-mail:** aleksey.kulesh@gmail.com

DOI: 10.15690/vramn712

Л.В. Бельская<sup>1,2</sup>, В.К. Косенок<sup>2,3</sup>, Ж. Массард<sup>4</sup>, А.А. Завьялов<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный технический университет, Омск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «ХимСервис», Омск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

<sup>4</sup> Университетская больница Страсбурга, Страсбург, Франция

<sup>5</sup> НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН, Томск, Российская Федерация

## Состояние показателей липเปอร์оксидации и эндогенной интоксикации у больных раком легкого

**Обоснование.** До настоящего времени остаются актуальными проблемы оптимизации методов диагностики и прогнозирования течения рака легкого, занимающего лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний. **Цель исследования:** установление закономерностей в изменении параметров эндогенной интоксикации и процессов липопероксидации в слюне пациентов с раком легкого. **Методы.** В исследовании случай-контроль приняли участие 516 мужчин, которые были разделены на 3 группы: основную (рак легкого, n=256), группу сравнения (незлокачественные патологии легких, n=60) и контрольную (условно здоровые, n=200). Всем участникам были проведены анкетирование, биохимическое исследование слюны, гистологическая верификация диагноза. Параметры эндогенной интоксикации и липопероксидации определены спектрофотометрически. Межгрупповые различия оценены непараметрическим критерием. **Результаты.** Определение малонового диальдегида как конечного продукта липопероксидации является малоинформативным. Для получения более полной информации необходимо определять отдельные фракции среднемолекулярных токсинов, рассчитывать коэффициент распределения молекулы средней массы (МСМ) 280/254 нм, а также учитывать уровень диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа. Показано, что при переходе от контрольной группы к группе сравнения, а затем к основной увеличивается содержание триеновых конъюгатов, оснований Шиффа и малонового диальдегида. В этом же направлении уменьшается содержание диеновых конъюгатов, что подтверждает факт увеличения окислительного стресса как на фоне неопухолевых заболеваний, так и при раке легкого. Также происходит уменьшение содержания отдельных фракций среднемолекулярных токсинов, однако наблюдается рост коэффициента распределения МСМ 280/254 нм. **Заключение.** Результаты исследования подтверждают гипотезу об ассоциации процессов эндогенной интоксикации и липопероксидации с развитием рака легких. Подтверждена зависимость данных параметров от гистологического типа опухоли, наличия/отсутствия и степени распространенности отдаленного и регионарного метастазирования. **Ключевые слова:** слюна, среднемолекулярные токсины, перекисное окисление липидов, рак легкого, онкология. (Для цитирования: Бельская Л.В., Косенок В.К., Массард Ж., Завьялов А.А. Состояние показателей липопероксидации и эндогенной интоксикации у больных раком легкого. Вестник РАМН. 2016;71(4):313–322. doi: 10.15690/vramn712)

313

L.V. Belskaya<sup>1,2</sup>, V.K. Kosenok<sup>2,3</sup>, Z. Massard<sup>4</sup>, A.A. Zav'yalov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Technical University, Omsk, Russian Federation

<sup>2</sup> ChemService, Omsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

<sup>4</sup> University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>5</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk Cancer Research Institute», Tomsk, Russian Federation

## Status Indicators of Lipid Peroxidation and Endogenous Intoxication in Lung Cancer Patients

**Background:** Problems of optimization diagnosis methods and prognosis for lung cancer remain unsolved. Lung cancer occupied the leading positions among cancer diseases. **Aims:** Establishing change patterns in the parameters of endogenous intoxication and lipid peroxidation in the saliva of patients with lung cancer depending on the histologic type of tumor. **Materials and methods:** The case-control study enrolled 516 men, who were divided into 3 groups: main (lung cancer, n=256), comparison group (non-malignant lung diseases, n=60), and control group (relatively healthy, n=200). Questioning and biochemical saliva study were carried out to all participants. Patients of the main group and the comparison group were hospitalized for surgical treatment, after which underwent the histological verification of the diagnosis. We used the spectrophotometric methods of investigation of parameters of lipid peroxidation and endogenous intoxication. Between-group differences were evaluated by nonparametric tests. **Results:** Malondialdehyde as a product of lipid peroxidation is a little informative result. For more information it is necessary to determine the individual fractions of middle toxins count distribution ratio 280/254 nm, as well as to take into account the level of conjugated diene, triene conjugates, and Schiff bases. The following changes are observed at the transition from the control group to the comparison group, and then to the main: increased levels of triene conjugates and Schiff bases, as well as malondialdehyde. At the same time we detected the reduction in the level of diene conjugates, which confirms the fact of the increase in the oxidative stress process associated with benign diseases and lung cancer. In addition, there is a decrease in the content of individual fractions of middle toxins, but 280/254 nm partition coefficient growth is observed. **Conclusions:** The findings support the hypothesis of the association processes of lipid peroxidation and endogenous intoxication with the development of lung cancer. It confirmed the dependence of these parameters on the histological type of tumor, the presence / absence and the degree of prevalence of remote and regional metastasis.

**Key words:** saliva, middle molecule toxins, lipid peroxidation, lung cancer, oncology.

(For citation: Belskaya LV, Kosenok VK, Massard Z, Zav'yalov AA. Status Indicators of Lipid Peroxidation and Endogenous Intoxication in Lung Cancer Patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(4):313–322. doi: 10.15690/vramn712)

## Обоснование

Образование активных форм кислорода играет важную роль в механизмах канцерогенеза в связи с ярко выраженным мутагенным действием. Окислительный стресс отражается на процессах дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток [1, 2]. Свободные радикалы участвуют во всех стадиях развития опухоли, определяют инвазивность и метастатический потенциал, а также запускают каскад реакций, приводящих к необратимым для клетки последствиям [3, 4]. При этом инициируются процессы липопероксидации в биологических мембранах, на фоне чего происходит развитие эндогенной интоксикации [5]. К субстратам эндогенной интоксикации относятся продукты липопероксидации и окислительной модификации белков, перекиси, гидроперекиси, молекулы средней массы (МСМ) и малоновый диальдегид (МДА).

Эндогенные токсины представляют собой вещества низкой и средней молекулярной массы (1500 до 5000 Д), в основном фрагменты эндогенных белков. Традиционно определяют две фракции МСМ при длинах волн 254 и 280 нм. Фракция МСМ 254 нм является интегральным показателем содержания ультрафиолетовых (УФ) поглощающих веществ, к которым помимо продуктов протеолиза относят небелковые вещества нормального и аномального метаболизма. Интенсивность УФ-поглощения слюны при 280 нм определяется главным образом наличием ароматических хромофоров, и ее увеличение происходит вследствие накопления тирозин- и триптофансодержащих пептидов. Причиной этого может быть потеря белками ароматических аминокислот в результате окислительной модификации и фрагментации молекул. Более информативной является оценка коэффициента МСМ 280/254 нм. Рост данного показателя может свидетельствовать об усилении катаболических процессов, стимуляции процессов перекисного окисления липидов и иммуногенеза [6, 7]. Продукты перекисного окисления липидов подразделяют на первичные (диеновые конъюгаты), вторичные (триеновые конъюгаты и основания Шиффа) и конечные (МДА).

Показатели эндогенной интоксикации, а также продукты перекисного окисления липидов традиционно определяют в сыворотке и плазме крови, однако существует возможность использования смешанной слюны в качестве субстрата [8]. Исследование слюны имеет преимущества по сравнению с использованием венозной или капиллярной крови [9, 10]. Это, прежде всего, обусловливается неинвазивностью сбора и отсутствием риска инфицирования при получении биоматериала. При этом слюна адекватно отражает биохимический статус и физиологическое состояние человека, что позволяет использовать ее как в клинической лабораторной диагностике, так и в специальных научных целях [11, 12].

Изучению показателей эндогенной интоксикации и липопероксидации в слюне посвящен ряд работ [13], однако подавляющее большинство исследований ограничиваются оценкой содержания МДА [14, 15], а также антиоксидантных ферментов [16, 17]. При этом исследования касаются проблемы заболеваний пародонта в сочетании с клинически значимыми соматическими патологиями, в частности гипертонией, ишемической болезнью сердца, эпилепсией, сахарным диабетом и т.д. Особое внимание уделено сравнению состава слюны в норме и на фоне курения [18]. Описаны изменения процессов липопероксидации в слюне пациентов с предраком и раком полости рта на примере МДА [19,

20]. Показано, что содержание МДА в слюне возрастает на фоне предраковых изменений на 80%, тогда как на фоне умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака полости рта — на 183% [21]. Максимальные различия отмечены между здоровыми людьми и пациентами с высокодифференцированным раком полости рта (на 213% относительно контрольной группы) [22, 23]. В доступной литературе не встретилось описания использования слюны в качестве материала для изучения процессов перекисного окисления липидов при раке легкого. Однако можно предположить, что изменения параметров эндогенной интоксикации и липопероксидации ассоциированы с развитием онкологической патологии, в частности рака легкого. Следует также отметить, что практически отсутствуют систематизированные сведения о показателях эндогенной интоксикации и липопероксидации в зависимости от гистологического типа опухоли, а также наличия/отсутствия и степени распространенности метастазирования в лимфоузлах не только в слюне, но и плазме крови.

**Цель исследования:** установление закономерностей изменений параметров эндогенной интоксикации и процессов липопероксидации в слюне пациентов с раком легкого.

## Методы

### Дизайн исследования

В исследовании случай-контроль приняли участие мужчины, которые были разделены на 3 группы: основную (с раком легкого), группу сравнения (с незлокачественными патологиями легких) и контрольную (условно здоровые). Включение в группы происходило параллельно. Всем участникам проведено биохимическое исследование слюны.

### Критерии соответствия

В качестве критериев включения рассматривались мужской пол; возраст пациентов от 30 до 75 лет; отсутствие какого-либо лечения на момент проведения исследования, в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого; отсутствие признаков активной инфекции (включая гнойные процессы, а также санацию полости рта).

Критерии исключения: отсутствие гистологической верификации диагноза.

### Условия проведения

Пациенты основной группы и группы сравнения были обследованы в Клиническом онкологическом диспансере (Омск, Российская Федерация). Пациенты для контрольной группы были набраны в рамках проведения плановой диспансеризации на базе городской поликлиники № 4 (Омск, Российская Федерация). Биохимические исследования осуществляли в лаборатории ООО «ХимСервис» (Омск, Российская Федерация).

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период 2014–2015 гг.

### Описание медицинского вмешательства

У всех участников до начала лечения проводили забор слюны в количестве 2 мл: утром, натощак, путем сплевывания в стерильные пробирки. Затем образцы слюны центрифугировали при 7000 об/мин. Пациентам контрольной группы было проведено флюорографиче-

ское обследование. Пациенты основной группы и группы сравнения были госпитализированы для радикальной операции в объеме лобэктомии, билобэктомии, пневмонэктомии, комбинированного лечения или видеоторакоэктомии для биопсии опухоли. В каждом случае проведена гистологическая верификация диагноза.

### Исходы исследования

#### Основной исход исследования

Основным исходом исследования являлось определение биохимических параметров эндогенной интоксикации (МСМ 254 нм, МСМ 280 нм, коэффициент распределения МСМ 280/254 нм, у.е.) и липопероксидации (уровень диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа, у.е.; концентрация малонового диальдегида, мкмоль/л) в слюне пациентов с раком легкого, незлокачественными патологиями легких и условно здоровых людей.

#### Дополнительные исходы исследования

Дополнительным исходом исследования являлось установление зависимости биохимических параметров слюны пациентов с раком легкого от гистологического типа опухоли, а также наличия/отсутствия и степени распространенности отдаленного и регионарного метастазирования.

### Анализ в подгруппах

Основная группа включала пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом «Рак легкого». Основная группа дополнительно была разбита на подгруппы по следующим признакам: гистологический тип опухоли (аденокарцинома, плоскоклеточный или мелкоклеточный рак), стадии заболевания по Международной классификации стадий злокачественных новообразований (Tumor, Nodus, Metastasis, TNM), наличие/отсутствие регионарного и отдаленного метастазирования. Группа сравнения включала пациентов с незлокачественными патологиями легких (туберкулезом, гамартомой, саркоидозом). Контрольная группа включала условно здоровых пациентов, у которых при проведении плановой диспансеризации не было выявлено патологии легких. Оценка биохимических параметров слюны пациентов контрольной группы и группы сравнения проведена без дополнительного разбиения на подгруппы.

### Методы регистрации исходов

В качестве материала для биохимических исследований использовали слюну. Спектрофотометрическими методами определяли содержание субстратов для процессов липопероксидации — диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа по методу И.А. Волчегорского [24]. Содержание конечного продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (в мкмоль/л) — определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой методом В.Б. Гаврилова [25]. Уровень МСМ определяли методом ультрафиолетовой спектрофотометрии при длинах волн 254 и 280 нм [26]. Результаты выражали в единицах, количественно равных показателем экстинкции. Дополнительно оценивали значение коэффициента распределения (МСМ 280/254 нм) как отношение экстинкций при длинах волн 280 и 254 нм.

### Этическая экспертиза

Исследования одобрены на заседании комитета по этике БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» от 21 июля 2014 г., протокол № 15.

### Статистический анализ

#### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### Методы статистического анализа данных

Статистический анализ выполнен при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и пакета R (версия 3.2.3) непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна–Уитни. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей [LQ; UQ]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

В исследование включены 316 пациентов Клинического онкологического диспансера г. Омска мужского пола и 200 практически здоровых мужчин, выбранных в качестве контрольной группы. Средний возраст больных составил  $58,5 \pm 0,9$  года для основной группы,  $56,0 \pm 2,1$  года — для группы сравнения,  $49,4 \pm 4,7$  года — для контрольной группы. Основная группа включала 256 больных раком легкого с различными гистологическими типами (плоскоклеточный рак — 112, мелкоклеточный рак — 25, аденокарцинома — 119) и формой роста (центральная — 94, периферическая — 153, медиастинальная — 9); группа сравнения — 60 больных с незлокачественной легочной патологией, из них 20 — с туберкулезом легких, 28 — с гамартомой, 12 — с саркоидозом легких.

#### Основные результаты исследования

Результаты определения параметров эндогенной интоксикации и липопероксидации в исследуемых группах представлены в табл. 1.

На первом этапе проведена проверка характера распределения и гомогенности дисперсий в группах. Согласно тесту Шапиро–Уилка, содержание всех определяемых параметров не соответствует нормальному распределению ( $p < 0,05$ ). Проведенный тест на гомогенность дисперсий в группах (тест Барлетта) позволил отклонить гипотезу, что дисперсии гомогенны по группам ( $p = 0,00017$ ). Поэтому для обработки полученных данных были применены непараметрические методы статистики.

Установлены статистически значимые отличия уровня МСМ, содержания МДА, а также первичных и вторичных продуктов липопероксидации при раке легкого относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Для подтверждения гипотезы о том, что выявленные изменения обусловлены наличием онкологического заболевания, проведена оценка перечисленных биохимических параметров на фоне незлокачественной опухолевой патологии (группа сравнения). Показано, что при переходе от контрольной группы к группе сравнения, а затем к основной наблюдаются следующие изменения: увеличивается содержание триеновых конъюгатов и оснований Шиффа, а также конечного продукта перекисного окисления МДА. В этом же направлении уменьшается содержание диеновых конъюгатов, что подтверждает факт увеличения окислительного стресса как на фоне неопухолевых заболеваний, так и при раке легкого. Также происходит уменьшение содержания отдельных фракций среднемoleкулярных токсинов (МСМ 254 и 280 нм), однако наблюдается рост коэффициента рас-

**Таблица 1.** Активность процессов липопероксидации и эндогенной интоксикации

Показатель	Контрольная группа n=200	Группа сравнения n=60	Основная группа n=256
МДА, мкмоль/л	6,84 [5,73; 8,21]	7,26 [5,64; 8,97]	8,18 [6,77; 9,49]
	-	-	$p_1 < 0,001$
МСМ 254 нм, у.е.	0,286 [0,207; 0,389]	0,267 [0,134; 0,420]	0,241 [0,154; 0,395]
	-	-	$p_1 = 0,006$
МСМ 280 нм, у.е.	0,246 [0,168; 0,330]	0,232 [0,112; 0,375]	0,224 [0,147; 0,366]
МСМ 280/254 нм	0,847 [0,742; 0,948]	0,867 [0,780; 0,970]	0,929 [0,811; 1,062]
	-	-	$p_1 < 0,001, p_2 = 0,047$
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,94 [3,72; 4,01]	3,89 [2,82; 4,13]	3,79 [2,67; 4,04]
	-	-	$p_1 < 0,001, p_2 = 0,023$
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,862 [0,804; 0,928]	1,021 [0,855; 1,250]	1,089 [0,875; 1,302]
	-	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$
Основания Шиффа, у.е.	0,525 [0,498; 0,563]	0,592 [0,505; 0,698]	0,620 [0,511; 0,688]
	-	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$

*Примечание.*  $p_1$  — статистически достоверные различия по сравнению с показателями контрольной группы,  $p_2$  — статистически достоверные различия по сравнению с показателями группы сравнения. МДА — малоновый диальдегид, МСМ — молекулы средней массы.

316

предела МСМ 280/254 нм, который отражает интенсивность накопления в крови низкомолекулярных белков и пептидов.

**Дополнительные результаты исследования**

Для наиболее распространенных гистологических форм рака легкого проведено определение уровня МСМ, активности процессов липопероксидации и концентрации МДА (табл. 2).

Интересно, что содержание МДА как конечного продукта перекисного окисления липидов одинаково для всех гистологических типов опухоли, однако отдельные компоненты системы липопероксидации изменяются разнонаправленно (см. табл. 2). Так, уровень диеновых конъюгатов самый низкий в группе пациентов с плоскоклеточным раком легкого, самый высокий характерен для аденокарциномы. Уровень оснований Шиффа максима-

лен для плоскоклеточного, минимален — для мелкоклеточного рака легкого.

Уровень эндотоксикоза в исследуемых группах выражен также неравномерно. Наблюдается увеличение абсолютных значений экстинкции при длинах волн 254 и 280 нм при переходе от плоскоклеточного рака легкого к аденокарциноме, а затем к мелкоклеточному раку легкого. Однако в этом же направлении коэффициент распределения МСМ 280/254 нм снижается, причем различия наиболее выражены между коэффициентами для немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легких, что свидетельствует об уменьшении интенсивности свободнорадикального окисления.

Дополнительно была изучена динамика показателей липопероксидации при прогрессировании заболевания. Поскольку количества пациентов с диагнозом «Мелкоклеточный рак легкого» было недостаточно для разбие-

**Таблица 2.** Активность процессов липопероксидации и эндогенной интоксикации в зависимости от гистологического типа рака легкого

Показатель	Плоскоклеточный рак легкого n=112	Аденокарцинома n=119	Мелкоклеточный рак легкого n=25
МДА, нмоль/мл	7,74 [6,64; 9,49]	7,46 [5,98; 9,31]	7,48 [6,15; 9,66]
МСМ 254 нм, у.е.	0,227 [0,154; 0,348]	0,246 [0,184; 0,424]	0,296 [0,162; 0,494]
	-	-	$p_1 < 0,001$
МСМ 280 нм, у.е.	0,210 [0,147; 0,362]	0,235 [0,186; 0,370]	0,240 [0,149; 0,455]
МСМ 280/254 нм	0,943 [0,820; 1,074]	0,934 [0,827; 1,061]	0,899 [0,811; 0,947]
	-	-	$p_1 = 0,038$
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,71 [2,67; 3,96]	3,88 [2,88; 4,09]	3,87 [2,31; 3,96]
	-	$p_1 = 0,042$	-
Триеновые конъюгаты, у.е.	1,111 [0,922; 1,321]	0,958 [0,850; 1,191]	0,987 [0,827; 1,275]
	-	$p_1 = 0,031$	-
Основания Шиффа, у.е.	0,606 [0,526; 0,707]	0,587 [0,514; 0,641]	0,555 [0,505; 0,675]
	-	$p_1 = 0,043$	$p_1 < 0,001$

*Примечание.*  $p_1$  — статистически достоверные различия по сравнению с показателями для плоскоклеточного рака легких. МДА — малоновый диальдегид, МСМ — молекулы средней массы.



ния по стадиям, а в случае медиастинальной формы это деление вообще условно, то рассмотрим только группы пациентов с аденокарциномой (табл. 3) и плоскоклеточным раком легкого (табл. 4).

Уровень диеновых конъюгатов в обоих случаях уменьшается, достигая минимума при метастатическом поражении. Однако абсолютные значения выше для аденокарциномы, чем для плоскоклеточного рака легкого

**Таблица 3.** Динамика МСМ, МДА и продуктов липопероксидации при прогрессировании аденокарциномы

Показатель	T <sub>1</sub> N <sub>0-3</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>2</sub> N <sub>0-3</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>3</sub> N <sub>0-3</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>4</sub> N <sub>0-3</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>1-4</sub> N <sub>0-3</sub> M <sub>1</sub>
МДА, нмоль/мл	8,12 [6,50; 9,36]	7,56 [7,01; 9,33]	6,41 [5,94; 9,66]	7,26 [6,07; 9,34]	7,61 [5,64; 8,97]
	-	-	$p_I < 0,001$	-	-
МСМ 254 нм, у.е.	0,335 [0,200; 0,475]	0,250 [0,148; 0,435]	0,298 [0,237; 0,334]	0,271 [0,219; 0,535]	0,201 [0,132; 0,291]
	-	-	-	$p_I = 0,035$	$p_I < 0,001$
МСМ 280 нм, у.е.	0,322 [0,211; 0,432]	0,231 [0,184; 0,424]	0,267 [0,212; 0,309]	0,257 [0,192; 0,326]	0,233 [0,124; 0,274]
	-	$p_I = 0,009$	-	-	$p_I = 0,021$
МСМ 280/254 нм	0,963 [0,886; 1,055]	0,987 [0,828; 1,101]	0,883 [0,826; 0,941]	0,896 [0,733; 0,974]	0,922 [0,806; 1,138]
	-	-	$p_I = 0,049$	-	-
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,99 [3,93; 4,10]	3,92 [2,96; 4,13]	3,91 [3,72; 3,99]	3,76 [2,23; 3,98]	3,79 [2,45; 3,99]
	-	-	-	$p_I = 0,027$	$p_I = 0,045$
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,875 [0,833; 0,913]	0,971 [0,833; 1,255]	0,965 [0,895; 1,104]	0,955 [0,827; 1,145]	1,018 [0,858; 1,309]
	-	$p_I = 0,039$	-	-	$p_I < 0,001$
Основания Шиффа, у.е.	0,538 [0,501; 0,656]	0,548 [0,498; 0,579]	0,556 [0,503; 0,692]	0,558 [0,519; 0,703]	0,570 [0,486; 0,659]

*Примечание.*  $p_I$  — статистически достоверные различия по сравнению с T<sub>1</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>. МДА — малоновый диальдегид, МСМ — молекулы средней массы.

**Таблица 4.** Динамика МСМ, МДА и продуктов липопероксидации при прогрессировании плоскоклеточного рака легких

Показатель	T <sub>1</sub> N <sub>0-3</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>2</sub> N <sub>0-3</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>3</sub> N <sub>0-3</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>4</sub> N <sub>0-3</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>1-4</sub> N <sub>0-3</sub> M <sub>1</sub>
МДА, нмоль/мл	7,61 [5,56; 8,72]	6,41 [5,81; 9,57]	5,98 [4,76; 9,71]	6,62 [5,21; 9,31]	9,34 [6,75; 12,9]
	-	$p_I = 0,007$	$p_I < 0,001$	-	$p_I < 0,001$
МСМ 254 нм, у.е.	0,225 [0,178; 0,255]	0,204 [0,151; 0,350]	0,222 [0,174; 0,318]	0,264 [0,130; 0,446]	0,210 [0,155; 0,387]
	$p_2 = 0,023$	-	-	-	-
МСМ 280 нм, у.е.	0,180 [0,154; 0,204]	0,211 [0,150; 0,317]	0,221 [0,149; 0,308]	0,263 [0,167; 0,445]	0,194 [0,127; 0,366]
	$p_2 = 0,039$	-	-	-	-
МСМ 280/254 нм	0,800 [0,800; 0,865]	0,864 [0,761; 1,028]	0,959 [0,856; 1,095]	0,969 [0,890; 1,236]	0,977 [0,792; 1,108]
	$p_2 = 0,019$	-	$p_I = 0,042$	$p_I = 0,030$	$p_I < 0,001$
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,80 [3,58; 4,09]	3,75 [2,83; 4,03]	3,70 [2,74; 3,90]	3,50 [1,99; 3,98]	2,98 [2,41; 3,92]
	-	-	-	-	$p_I < 0,001$
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,859 [0,813; 0,927]	0,956 [0,865; 1,204]	1,114 [0,902; 1,341]	1,136 [0,967; 1,374]	1,156 [0,919; 1,320]
	-	-	$p_I = 0,022, p_2 = 0,039$	$p_I < 0,001$	$p_I < 0,001$
Основания Шиффа, у.е.	0,483 [0,482; 0,507]	0,566 [0,518; 0,676]	0,588 [0,539; 0,700]	0,629 [0,524; 0,760]	0,659 [0,556; 0,799]
	-	-	-	$p_I = 0,037$	$p_I = 0,028$

*Примечание.*  $p_I$  — статистически достоверные различия по сравнению с T<sub>1</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>,  $p_2$  — статистически достоверные различия по сравнению с аденокарциномой соответствующей стадии. МДА — малоновый диальдегид, МСМ — молекулы средней массы.

(см. табл. 3, 4), несмотря на то, что статистически достоверные отличия выявлены только для стадий  $T_4N_{0-3}M_0$  и  $T_{1-4}N_{0-3}M_1$ . Уменьшение уровня диеновых конъюгатов свидетельствует о смещении процессов липопероксидации в сторону образования более токсичных продуктов — триеновых конъюгатов и оснований Шиффа. Установлено, что уровень последних возрастает при прогрессировании заболевания, в частности при аденокарциноме, тогда как при плоскоклеточном раке легкого наиболее токсичны триеновые конъюгаты.

Отмечена тенденция нелинейного изменения содержания МДА при прогрессировании заболевания. Наблюдается ярко выраженный минимум на третьей стадии заболевания независимо от гистологического типа опухоли. По-видимому, на начальных стадиях заболевания при усилении окислительных процессов на фоне низкого уровня триеновых конъюгатов и оснований Шиффа равновесие сдвинуто в сторону МДА (8,12 и 7,61 мкмоль/л для аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого соответственно). Затем, по мере активации защитных механизмов содержание МДА снижается вплоть до стадии  $T_3N_{0-3}M_0$  при непрерывном росте уровня триеновых конъюгатов и оснований Шиффа (6,41 и 5,98 мкмоль/л для аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого соответственно). Дальнейшее прогрессирование заболевания связано с увеличением накопления всех конечных продуктов липопероксидации; содержание МДА возрастает для аденокарциномы до 7,61 мкмоль/л, для плоскоклеточного рака легкого — до 9,34 мкмоль/л.

Аналогичная ситуация наблюдается для коэффициента распределения МСМ 280/254 нм. Максимальный уровень эндогенной интоксикации достигается при метастатическом поражении как для аденокарциномы, так и для плоскоклеточного рака легкого. При этом на ранних стадиях заболевания различия в содержании отдельных фракций МСМ статистически достоверны ( $p < 0,05$ ), тогда как при метастатическом поражении значения практически совпадают. Отличительной особенностью аденокарциномы является резкое увеличение фракции МСМ 254 нм при стадиях  $T_{3-4}N_{0-3}M_0$ , связанное с усилением катаболических процессов. Для плоскоклеточного рака легкого наблюдается равномерный рост коэффициента распределения, обусловленный увеличением обеих фракций среднемолекулярных пептидов. Однако при стадиях  $T_{1-2}N_{0-3}M_0$  уровень эндогенной интоксикации выше для аденокарциномы, тогда как при  $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$  — для плоскоклеточного рака легкого.

Важным с диагностической и прогностической точки зрения является проведение оценки динамики исследуемых параметров в зависимости от метастазирования в лимфоузлах. При плоскоклеточном раке легкого коэффициент распределения МСМ 280/254 нм нарастает в направлении от  $N_0$  до  $N_3$  (табл. 5).

**Таблица 5.** Активность процессов липопероксидации в зависимости от гистологической формы рака легкого и метастазирования (Начало)

Показатель	$N_0$	$N_1$	$N_2$	$N_3$
<i>Аденокарцинома</i>				
МДА, нмоль/мл	7,44 [6,24; 8,97]	6,45 [5,13; 9,91]	6,32 [5,98; 8,89]	8,72 [7,52; 10,85]
	-	-	-	$p_f=0,034$
МСМ 254 нм, у.е.	0,263 [0,186; 0,451]	0,240 [0,195; 0,356]	0,246 [0,148; 0,480]	0,278 [0,181; 0,447]
	0,229 [0,202; 0,432]	0,238 [0,184; 0,288]	0,236 [0,155; 0,331]	0,238 [0,192; 0,367]
МСМ 280/254 нм	0,984 [0,857; 1,071]	0,929 [0,793; 0,983]	0,904 [0,810; 1,002]	0,871 [0,800; 0,896]
	-	-	-	$p_f < 0,001$
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,95 [3,70; 4,14]	3,82 [2,99; 7,03]	3,71 [2,91; 4,04]	3,00 [2,16; 4,05]
	-	-	-	$p_f < 0,001$
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,906 [0,765; 1,149]	0,977 [0,913; 1,291]	0,962 [0,847; 1,122]	1,126 [0,972; 1,307]
	-	$p_f=0,046$	$p_f=0,047$	$p_f=0,039$
Основания Шиффа, у.е.	0,521 [0,491; 0,659]	0,613 [0,522; 0,683]	0,555 [0,517; 0,620]	0,650 [0,538; 0,754]
	-	$p_f=0,041$	-	$p_f=0,042$
<i>Плоскоклеточный рак легкого</i>				
МДА, нмоль/мл	6,84 [5,51; 8,72]	6,50 [5,56; 8,55]	7,52 [6,07; 12,13]	8,21 [7,26; 10,00]
	-	-	$p_f=0,039$	$p_f < 0,001$
МСМ 254 нм, у.е.	0,247 [0,154; 0,314]	0,212 [0,171; 0,333]	0,270 [0,125; 0,406]	0,183 [0,109; 0,189]
	-	-	-	$p_f < 0,001$
МСМ 280 нм, у.е.	0,209 [0,154; 0,308]	0,197 [0,147; 0,299]	0,219 [0,145; 0,398]	0,193 [0,127; 0,212]

**Таблица 5.** Активность процессов липопероксидации в зависимости от гистологической формы рака легкого и метастазирования (*Окончание*)

Показатель	N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>
МСМ 280/254 нм	0,902 [0,832; 0,978]	0,911 [0,746; 1,033]	0,986 [0,854; 1,133]	1,122 [0,694; 1,771]
	-	-	$p_I=0,017$	$p_I<0,001$
Диеновые конъюгаты, у.е.	3,77 [2,85; 4,09]	3,27 [2,48; 3,91]	2,98 [2,78; 4,21]	2,92 [1,98; 3,84]
	-	-	$p_I=0,024$	$p_I=0,008$
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,956 [0,858; 1,163]	1,156 [1,047; 1,231]	1,135 [0,920; 1,376]	1,232 [0,826; 1,757]
	-	$p_I=0,030$	$p_I=0,047$	$p_I<0,001$
Основания Шиффа, у.е.	0,555 [0,494; 0,629]	0,638 [0,567; 0,796]	0,654 [0,526; 0,736]	0,651 [0,523; 0,963]
	-	$p_I=0,041$	$p_I=0,035$	$p_I=0,021$

*Примечание.*  $p_I$  — статистически достоверные различия по сравнению с показателями для N<sub>0</sub> соответствующего гистологического типа. МДА — малоновый диальдегид, МСМ — молекулы средней массы.

В случае аденокарциномы наблюдается обратная зависимость. Следует отметить, что отдельные показатели эндогенной интоксикации существенно выше для аденокарциномы, чем для плоскоклеточного рака легкого. Так, при N<sub>3</sub> медиана уровня МСМ 254 нм составила 0,278 и 0,183 единицы, медиана уровня МСМ 280 нм — 0,238 и 0,193 единиц для аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого соответственно.

При плоскоклеточном раке легкого наблюдается более низкий уровень диеновых конъюгатов и МДА, но более высокий — триеновых конъюгатов и оснований Шиффа, причем эта зависимость сохраняется на всех стадиях регионарного метастазирования (см. табл. 5).

### Обсуждение

#### *Резюме основного результата исследования*

Установлены закономерности изменений параметров эндогенной интоксикации и процессов липопероксидации в слюне пациентов с раком легкого. Показано, что накопление среднемолекулярных токсинов и степень повреждения клеточных мембран варьируют в зависимости от гистологического типа опухоли, наличия и/или отсутствия отдаленного и регионарного метастазирования. Выявлены параметры, позволяющие дифференцировать между собой пациентов контрольной, основной групп и группы сравнения, а также пациентов с плоскоклеточным раком легкого, мелко-клеточным раком легкого и аденокарциномой. Отмечены особенности изменения данных показателей при прогрессировании заболевания для мелко-клеточного рака легких (плоскоклеточного рака легкого и аденокарциномы).

#### *Обсуждение основного результата исследования*

Для комплексной оценки уровня эндогенной интоксикации и процессов липопероксидации определение МДА является малоинформативным, т.к. позволяет только констатировать факт возрастания данного параметра на фоне рака легких. Для получения более полной информации необходимо определять отдельные фракции среднемолекулярных токсинов, рассчитывать коэффициент распределения МСМ 280/254 нм, а также учитывать уровень диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа.

МДА является конечным продуктом перекисного окисления липидов, маркером липидной пероксидации, однако характер его изменения нелинейно связан с опухолевой прогрессией [27].

В ходе проведенных исследований выявлен факт увеличения уровня МСМ, что является косвенным свидетельством избыточной генерации активных кислородных метаболитов — супероксидных радикалов и перекиси водорода [28]. Гидроксильные радикалы способны повреждать фосфолипидные мембранные структуры оболочек клеток и ее органоидов. Объектом воздействия активных кислородных метаболитов является арахидоновая кислота, содержащая четыре двойные связи, разделенные между собой СН<sub>2</sub>-группами. При воздействии на гидроксильные радикалы двойные связи становятся сопряженными, и образуются диеновые конъюгаты, которые в дальнейшем переходят в гидроперекиси липидов.

Показано, что уровень диеновых конъюгатов уменьшается при раке легкого по сравнению с контрольной группой. Недостаточный уровень первичных продуктов липопероксидации может являться результатом устойчивости опухолевой ткани к инициаторам перекисного стресса и модификации функционирования ферментативных систем, регулирующих перекисное окисление липидов [29, 30]. Уровень вторичных продуктов на фоне рака легкого повышается, отмечен рост данных показателей в динамике заболевания. Повышение уровня оснований Шиффа является адаптивным процессом, направленным на выведение из клеток более токсичных метаболитов — диеновых конъюгатов и МДА.

По-видимому, гистологический тип опухоли определяет направление сдвига равновесия между первичными и конечными продуктами липопероксидации. В случае плоскоклеточного рака легких это равновесие сдвинуто в сторону конечных продуктов, тогда как для аденокарциномы — наоборот. При мелко-клеточном раке легкого также происходит усиление окислительных процессов, но оно вызвано значительно более тяжелым течением заболевания, при котором организм включает все возможные защитные механизмы. Это, вероятно, приводит к тому, что на фоне увеличения уровня первичных продуктов перекисного окисления липидов конечные продукты образуются в незначительных количествах. Выявлено, что наименьшая степень окислительного повреждения белков наблюдается при мелко-клеточном раке легкого, что

может быть обусловлено более высокой резистентностью опухолевых клеток к окислительному стрессу.

Доказано, что гистологический тип во многом определяет скорость роста опухоли и переход к стадии метастазирования [31]. При этом учитываются как особенности метаболизма клеток опухолевой ткани, так и реактивность иммунной системы, в частности нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета [29]. Установлено, что у больных плоскоклеточным раком легкого и аденокарциномой наблюдается сходное снижение концентрации Т лимфоцитов и Т хелперов при повышении содержания В лимфоцитов [32]. Однако содержание натуральных киллерных клеток в периферической крови повышается только у больных плоскоклеточным раком легкого, что позволяет предположить менее выраженную интенсивность иммунных процессов в лимфоузлах.

С учетом полученных результатов можно провести параллель между более выраженными процессами эндогенной интоксикации и образованием конечных продуктов липопероксидации (МДА) в случае аденокарциномы с активацией аэробных реакций, более высокой скоростью роста и метастатическим потенциалом. При этом более активное образование вторичных продуктов липопероксидации и меньший прирост эндогенных токсинов на фоне плоскоклеточного рака легкого может свидетельствовать о более высокой агрессивности опухоли, но меньшей скорости роста и более низком метастатическом потенциале. Для мелкоклеточного рака легкого уровень диеновых конъюгатов является средним, характерны низкое содержание оснований Шиффа, но максимальный уровень МСМ, что свидетельствует о наибольшей злокачественности и быстром росте.

Известно, что аденокарцинома при своевременном обнаружении дает более благоприятный прогноз лечения, чем плоскоклеточный рак легкого. Например, при III стадии рака легкого общая выживаемость больных аденокарциномой составляет 41,0; 8,3 и 11,7% в группах молодого, среднего и пожилого возраста, а при плоскоклеточном раке легкого — 10,8; 30,0 и 30,3% соответственно [33]. Однако статистический анализ показывает, что гистологический тип опухоли не является прогностическим фактором для немелкоклеточного рака легкого III–IV стадии. В связи с этим наиболее остро стоит вопрос своевременной диагностики заболевания.

Одним из факторов, определяющих показатели выживаемости, является частота лимфогенного метастазирования. По статистике, общая частота метастазирования в лимфоузлах составляет 66,7; 35,2 и 29,8% в группах молодого, среднего и пожилого возраста соответственно [33].

Известно, что метаболизм клеток опухолевой ткани легкого при метастазировании немелкоклеточного рака легкого в лимфоузлы характеризуется повышением интенсивности аэробных процессов. Наиболее выраженное увеличение активности ряда метаболических ферментов в клетках как здоровой, так и опухолевой ткани легкого выявляется у больных аденокарциномой [34].

Уровень первичных продуктов липопероксидации максимален при  $N_0$  независимо от гистологического типа опухоли, на фоне регионарного метастазирования происходит его уменьшение. Уровень вторичных продуктов закономерно возрастает в направлении от  $N_0$  до  $N_3$  как для триеновых конъюгатов, так и для оснований Шиффа. Интересно, что максимальный рост данных

показателей наблюдается при поражении перибронхиальных и/или лимфатических узлов корня легкого ( $N_1$ ), затем уровень вторичных продуктов липопероксидации остается практически постоянным до поражения бифуркационных или лимфоузлов средостения ( $N_2$ ). При переходе к поражению лимфатических узлов средостения или корня легкого на противоположной стороне ( $N_3$ ) наблюдается дальнейший рост показателей перекисного окисления липидов.

Наиболее выражены различия в содержании МДА при различных гистологических типах опухолей легкого на фоне регионарного метастазирования. Содержание МДА при плоскоклеточном раке легкого увеличивается на 14,1%, тогда как для аденокарциномы — на 34,9% по сравнению с образцами без метастазирования в лимфоузлах. Это может быть обусловлено изменением активности ферментов, участвующих в устранении промежуточных продуктов окисления биологических молекул, например глутатионпероксидазы [35].

Увеличение уровня триеновых конъюгатов и оснований Шиффа при плоскоклеточном раке легкого составило 23,6%, тогда как при аденокарциноме — 16,5%. При анализе показателей пролиферативной активности у больных с различными морфологическими типами опухоли выявлено, что у пациентов с аденокарциномой процент делящихся клеток значительно ниже, чем у пациентов с плоскоклеточным раком легкого [36, 37]. Это может свидетельствовать о высокой агрессивности опухоли. Данный факт подтверждается более высоким уровнем вторичных продуктов липопероксидации в случае плоскоклеточного рака легкого.

### Ограничения исследования

Ограничения проведенного исследования связаны с включением в него пациентов только мужского пола, поскольку в связи с эпидемиологическими особенностями заболеваемости раком легкого у мужчин существенно выше, чем у женщин. Чтобы провести корректную статистическую оценку изучаемых параметров для женщин, требуется дальнейшее накопление экспериментального материала. Дополнительным ограничением является охват только трех гистологических типов рака легкого, тогда как перспективным является проведение подобного рода исследований и для остальных (крупноклеточный рак легкого, карциноид и т.д.), а также для смешанных групп, в частности для сочетания плоскоклеточного рака легкого и аденокарциномы. Следует отметить, что обоснование применения полученных результатов для мониторинга течения заболевания требует исследования динамики исследуемых параметров на фоне различных видов лечения, в том числе химиотерапевтического и лучевого.

### Заключение

Таким образом, на фоне рака легких наблюдается развитие окислительного стресса, что проявляется возрастанием уровня продуктов липопероксидации и эндогенной интоксикации. Характер изменения исследуемых параметров неоднозначный и зависит как от гистологического типа опухоли, так и от стадии заболевания, включая наличие/отсутствие отдаленного и регионарного метастазирования. В связи с этим необходима комплексная оценка параметров эндотоксикоза и липопероксидации, включая отдельные фракции среднемолекулярных токсинов, коэффициент распределения

МСМ 280/254 нм, а также уровень диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа. Перспективным направлением может являться исследование звена антиоксидантной защиты в дополнение к перечисленным выше параметрам.

Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации традиционных методов диагностики, прогнозирования течения заболевания, мониторинга процесса лечения и т.д.

### Источник финансирования

Исследования выполнены при финансовой поддержке ООО «ХимСервис».

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

- Mil' EM, Gurevich SM, Kozachenko AI, et al. Effect of smoking and tumor progress on the contents of key proteins of apoptosis and activity of antioxidant enzymes in blood. *Biol Bull Russ Acad Sci.* 2012;39(1):15–21. doi: 10.1134/s1062359011060094.
- Sesti F, Tsitsilonis OE, Kotsinas A, Trougakos IP. Oxidative stress-mediated biomolecular damage and inflammation in tumorigenesis. *In Vivo.* 2012;26(3):395–402.
- Dayem AA, Choi HY, Kim JH, Cho SG. Role of oxidative stress in stem, cancer, and cancer stem cells. *Cancers (Basel).* 2010;2(2):859–884. doi: 10.3390/cancers2020859.
- Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // *Эфферентная терапия.* — 2000. — Т.6. — №4. — С. 3–14. [Malakhova MYa. Endogennaya intoksikatsiya kak otrazhenie kompensatornoi perestroiki obmennykh protsessov v organizme. *Efferentnaya terapiya.* 2000;6(4):3–14. (In Russ).]
- Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J.* 1984;219(1):1–14. doi: 10.1042/bj2190001.
- Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Понукалина Е.В., Агабеков А.И. Закономерности изменений процессов свободно-радикальной дестабилизации биологических мембран при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки, их роль в развитии опухолевой прогрессии // *Фундаментальные исследования.* — 2015. — №1. — С. 164–168. [Chesnokova NP, Barsukov VY, Ponukalina EV, Agabekov AI. Regularities of changes in free radical destabilization processes of biological membranes in cases of colon ascendens adenocarcinoma and the role of such regularities in neoplastic proliferation development. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2015;(1):164–168. (In Russ).]
- Панкова О.В., Перельмутер В.М., Савенкова О.В. Характеристика экспрессии маркеров пролиферации и регуляции апоптоза в зависимости от характера дисрегенераторных изменений в эпителии бронхов при плоскоклеточном раке легкого // *Сибирский онкологический журнал.* — 2010. — Т.41. — №5. — С. 36–41. [Pankova OV, Perelmutter VM, Savenkova OV. Characteristics of proliferation marker expression and apoptosis regulation depending on the character of disregenerator changes in bronchial epithelium of patients with squamous cell lung cancer. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2010;41(5):36–41. (In Russ).]
- Wong DT. *Salivary diagnostics.* New York: Wiley-Blackwell; 2008. 320 p.
- Malathi N, Mythili S, Vasanthi HR. Salivary diagnostics: a brief review. *ISRN Dent.* 2014;2014:158786. doi: 10.1155/2014/158786.
- Miller CS, Foley JD, Bailey AL, et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med.* 2010;4(1):171–189. doi: 10.2217/bmm.09.68.
- Arunkumar S, Arunkumar JS, Krishna NB, Shakunthala GK. Developments in diagnostic applications of saliva in oral and systemic diseases — A comprehensive review. *Journal of Scientific and Innovative Research.* 2014;3(3):372–387.
- Nunes LA, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb).* 2015;25(2):177–192. doi: 10.11613/BM.2015.018.
- Al-Rawi NH. Salivary lipid peroxidation and lipid profile levels in patients with recent ischemic stroke. *J Int Dent Med Res.* 2010;3(2):57–64.
- Nguyen TT, Ngo LQ, Promsudthi A, Surarit R. Salivary Lipid Peroxidation in Patients With Generalized Chronic Periodontitis and Acute Coronary Syndrome. *J Periodontol.* 2016;87(2):134–141. doi: 10.1902/jop.2015.150353.
- Sobaniec H, Sobaniec W, Sendrowski K, et al. Antioxidant activity of blood serum and saliva in patients with periodontal disease treated due to epilepsy. *Adv Med Sci.* 2007;52(Suppl. 1):204–206.
- Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, et al. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral Investig.* 2008;12(4):345–352. doi: 10.1007/s00784-008-0202-z.
- Niki E. Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers. *Biofactors.* 2008;34(2):171–180. doi: 10.1002/biof.5520340208.
- Demirtas M, Senel U, Yuksel S, Yuksel M. A comparison of the generation of free radicals in saliva of active and passive smokers. *Turk J Med Sci.* 2014;44(2):208–211. doi: 10.3906/sag-1203-72.
- Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC. Salivary lipid peroxidation product malondialdehyde in precancer and cancer. *Redox Rep.* 2007;12(3):163–164. doi: 10.1179/135100007x200245.
- Shivashankara AR, Kavya PM. Salivary total protein, sialic acid, lipid peroxidation and glutathione in oral squamous cell carcinoma. *Biomedical Research (Aligarh, India).* 2011;22(3):355–359.
- Shetty SR, Babu S, Kumari S, et al. Status of salivary lipid peroxidation in oral cancer and precancer. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014;35(2):156–158. doi: 10.4103/0971-5851.138990.
- Chandra Pr, Sharma D, Gupta A, Sowmya MK. An In-vitro study of lipid peroxidation, vitamin E and vitamin C levels in saliva of oral precancerous patients in District Hapur of Uttar Pradesh. *IJBAR.* 2013;4(4):233–236. doi: 10.7439/ijbar.v4i4.330.
- Hegde N, Kumari SN, Hegde MN, et al. Lipid peroxidation and vitamin C level in saliva of oral precancerous patients — an in-vitro study. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2011;2(2):13–18.
- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. Сопоставление различных подходов к определению продуктов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопросы медицинской химии.* — 1989. — Т.35. — №1. — С. 127–131. [Volchegorskii IA, Nalimov AG, Yarovinskii BG. Sopotavlenie razlichnykh podkhodov k opredeleniyu produktov v heptan-izopropanol'nykh ekstraktakh krovi. *Vopr Med Khim.* 1989;35(1):127–131. (In Russ).]
- Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопросы медицинской химии.* — 1987. — Т.33. — №1. — С. 118–122. [Gavrilov VB, Gavrilova AR, Mazhul' LM. Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v syvorotke krovi po testu s tiobarbiturovoi kislotoi. *Vopr Med Khim.* 1987;33(1):118–122. (In Russ).]
- Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А., и др. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между

- накоплением и связыванием токсинов в плазме // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 1999. — №2. — С. 13–17. [Gavrilov VB, Bidula MM, Furmanchuk DA, et al. Otsenka intoksikatsii organizma po narusheniyu balansa mezhdru nakopleniem i svyazyvaniem toksinov v plazme. *Klin Lab Diagn*. 1999;(2):13–17. (In Russ).]
27. Hultqvist M, Hegbrant J, Nilsson-Thorell C, et al. Plasma concentrations of vitamin C, vitamin E and/or malondialdehyde as markers of oxygen free radical production during hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1997;47(1):37–46.
28. Sato EF, Choudhury T, Nishikawa T, Inoue M. Dynamic aspect of reactive oxygen and nitric oxide in oral cavity. *J Clin Biochem Nutr*. 2008;42(1):8–13. doi: 10.3164/jcbn.2008002.
29. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev*. 2012;70(5):257–265. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x.
30. Sotgia F, Martinez-Outschoorn UE, Lisanti MP. Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis: should we use antioxidants as a key component of cancer treatment and prevention? *BMC Med*. 2011;9:62. doi: 10.1186/1741-7015-9-62.
31. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, et al. The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(4):1087–1092. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.08.010.
32. Лапешин П.В., Савченко А.А., Дыхно Ю.А., и др. Особенности фенотипического состава лимфоцитов крови и лимфоузлов у больных аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого // *Сибирский онкологический журнал*. — 2005. — Т.14. — №2. — С. 34–38. [Lapeshin PV, Savchenko AA, Dichno UA, et al. Phenotypic composition of blood lymphocytes and lymph nodes in patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2005;14(2):34–38. (In Russ).]
33. Багиров Р.Р., Полоцкий Б.Е. Рак легкого у больных молодого возраста // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2009. — Т.8. — №4. — С. 79–84. [Bagirov RR, Polockiy BE. Lung cancer in young patients. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2009;8(4):79–84. (In Russ).]
34. Савченко А.А., Лапешин П.В., Дыхно Ю.А. Состояние иммунной системы и метаболизм здоровых и опухолевых клеток легочной ткани у больных немелкоклеточным раком легкого в зависимости от метастазирования // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2005. — Т.4. — №2. — С. 106–112. [Savchenko AA, Lapeshin PV, Dichno UA. Immune system state and metabolic activity in normal and tumor lung cells tissue in patients with and without metastasis in root lymph nodes. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2005;4(2):106–112. (In Russ).]
35. Park EM, Ramnath N, Yang GY, et al. High superoxide dismutase and low glutathione peroxidase activities in red blood cells predict susceptibility of lung cancer patients to radiation pneumonitis. *Free Radic Biol Med*. 2007;42(2):280–287. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.10.044.
36. Туманский В.А., Шевченко А.И., Колесник А.П., и др. Показатели пролиферативной активности опухоли у больных ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого // *Патология*. — 2010. — Т.7. — №2. — С. 81–84. [Tumansky VA, Shevchenko AI, Kolesnik AP, et al. Proliferative activity of the tumors of patients with early stage non-small cell lung cancer. *Patologiya*. 2010;7(2):81–84. (In Russ).]
37. Pankiewicz W, Minarowski L, Niklinska W, et al. Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung. *Folia Histochem Cytobiol*. 2007;45(2):65–74.

322

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Бельская Людмила Владимировна**, кандидат химических наук, директор по науке ООО «ХимСервис», доцент кафедры химической технологии и биотехнологии Омского государственного технического университета

Адрес: 644050, Омск, Проспект Мира, д. 11, тел.: +7 (913) 641-35-77, e-mail: ludab2005@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6147-4854, SPIN-код: 4189-7899

**Косенок Виктор Константинович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой терапии Омского государственного медицинского университета

Адрес: 644013, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1, тел.: +7 (3812) 60-17-46, e-mail: vic.kos\_senok@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2072-2460, SPIN-код: 4578-1551

**Массард Жильбер**, профессор, главный онколог Страсбургского университета, заведующий отделением торакальной хирургии и трансплантологии, академик РАМН, член Американской ассоциации торакальной хирургии

Адрес: 67091, Страсбург, ул. Порт дё Лопиталь, ВР 426, e-mail: gilbert.massard@chru-strasbourg.fr

**Завьялов Александр Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Томского национального исследовательского медицинского центра РАН

Адрес: 634050, Томск, пер. Кооперативный, д. 5, тел.: +7 (3822) 41-80-89, e-mail: Azav06@mail.ru; SPIN-код: 5087-2394

DOI: 10.15690/vramn719

Ю.А. Шельгин<sup>1,2</sup>, С.В. Чернышов<sup>1</sup>, О.А. Майновская<sup>1</sup>, И.В. Зароднюк<sup>1</sup>,  
Л.П. Орлова<sup>1</sup>, Е.Г. Рыбаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российская медицинская академия последиplomного образования,  
Москва, Российская Федерация

## Лечение раннего рака прямой кишки: может ли трансанальная эндомикрoхирургия являться методом выбора

**Введение.** Трансанальная эндомикрoхирургия является основным методом лечения аденом прямой кишки. Вместе с тем ограничением к его использованию при аденокарциномах прямой кишки могут быть различные факторы риска развития рецидивов в зоне первичной операции. **Цель исследования:** изучение накопленного опыта по применению способа трансанального удаления доброкачественных опухолей прямой кишки с использованием системы для обеспечения микрохирургических манипуляций ТЕМ (Transanal endoscopic microsurgery). **Методы.** В исследование были включены пациенты с гистологически подтвержденными аденомами и аденокарциномами прямой кишки. Предоперационное обследование включало пальцевое исследование прямой кишки, ректоскопию с биопсией, колоноскопию, эндоректальное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию малого таза. **Результаты.** Операции методом трансанальной эндомикрoхирургии выполнены 330 пациентам (средний возраст 61,4±10 (33–88) лет), в числе которых было 208 (63,0%) женщин. Средний размер опухоли составил 3,2±1,2 (0,6–10,0) см; среднее расстояние от нижнего полюса опухоли до наружного края анального канала — 6,7±2,6 (2,0–14,0) см. По результатам предоперационной биопсии, аденома выявлена у 263/330 (79,7%) больных, аденокарцинома — у 67/330 (20,3%). Медиана времени операции составила 40 (15–220) мин. Края резекции, свободные от опухоли, были получены во всех операционных препаратах. В 5/330 (1,5%) случаях отмечена фрагментация опухоли. Послеоперационные осложнения наблюдались у 19/330 (5,7%) пациентов. При патоморфологическом исследовании удаленных препаратов аденома выявлена у 192/330 (58,1%) больных, аденокарцинома в стадиях Tis, T1, T2 и T3 — у 138/330 (41,9%). Медиана наблюдения больных составила 24 (1–57) мес. Местный рецидив аденомы после трансанальной эндомикрoхирургии развился в 2% наблюдений. Рецидив аденокарциномы в зоне первичной операции после хирургического вмешательства выявлен у 5,2% больных. **Заключение.** Трансанальная эндомикрoхирургия является безопасным методом в лечении новообразований прямой кишки. Использование метода при удалении аденокарцином прямой кишки может быть ограничено, что зависит от предоперационной оценки стадии новообразования.

**Ключевые слова:** аденома, аденокарцинома, трансанальная эндомикрoхирургия.

(Для цитирования: Шельгин Ю.А., Чернышов С.В., Майновская О.А., Зароднюк И.В., Орлова Л.П., Рыбаков Е.Г. Лечение раннего рака прямой кишки: может ли трансанальная эндомикрoхирургия являться методом выбора. *Вестник РАМН.* 2016;71(4):323–331. doi: 10.15690/vramn719)

323

Y.A. Shelygin<sup>1,2</sup>, S.V. Chernyshov<sup>1</sup>, O.A. Mainovskaya<sup>1</sup>, I.V. Zarodnyuk<sup>1</sup>,  
L.P. Orlova<sup>1</sup>, E.G. Rybakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

## Early Rectal Cancer: Can Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Become the Standard Treatment?

**Aim.** Transanal endoscopic microsurgery (TEM) is a main treatment technique for rectal adenomas, but can also be used for selected malignant tumors. This study presents TEM experience. **Methods.** The study enrolled patients with rectal adenomas, and selected adenocarcinomas. Preoperative work-up included: digital rectal examination, rectoscopy with biopsy, colonoscopy, EUS, pelvic MRI. **Results.** Three hundred and thirty patients [mean age of 61,4±10 (33–88)] underwent TEM. The mean size ± SD of tumors was 3.2±1.2 cm (0.6–10.0). Mean distance from anal verge was 6.7±2.6 cm (2.0–14.0). Preoperative biopsy revealed: adenoma — 263/330 (79,7%), adenocarcinoma — 67/330 (20,3%). The median operating time was 40 (15–220) min. Tumor-free margins were obtained in all operative specimens. In 5/330 (1.5%) cases tumors were fragmented. The morbidity rate was 19/330 (5.7%). Pathological investigation revealed: adenoma in 192/330 (58.1%) cases, adenocarcinoma stage Tis, T1, T2 and T3 in 138/330 (41.9%). Median follow-up lasted for 24 (1–57) months. Five patients (2.0%) with adenoma and four patients (5.2%) with adenocarcinoma had local recurrence. **Conclusion.** Transanal endoscopic microsurgery for rectal adenomas and selected malignant tumors is associated with low morbidity and low recurrences rates.

**Key words:** rectal cancer, rectal neoplasm, transanal endoscopic microsurgery.

(For citation: Shelygin YA, Chernyshov SV, Mainovskaya OA, Zarodnyuk IV, Orlova LP, Rybakov EG. Early Rectal Cancer: Can Transanal Endoscopic Microsurgery Become the Standard Treatment?. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(4):323–331. doi: 10.15690/vramn719)

### Актуальность

За более чем вековую историю колоректальной хирургии методы локального удаления новообразований прямой кишки серьезно эволюционировали: от трансанального иссечения опухоли [1] и трансакральных резекций [2] до трансанальных резекций нижеампулярного отдела прямой кишки [3, 4] и высокотехнологичных вмешательств, каковым является метод трансанальной эндомикрохирургии [5]. И если в настоящее время метод представляет собой «золотой стандарт» органосохраняющего лечения аденом прямой кишки с низкой частотой послеоперационных осложнений (до 3–4%) и превосходными отдаленными результатами лечения (частота местных рецидивов не превышает 2–5%), то в отношении удаления раннего рака прямой кишки вопрос остается открытым. Так, возможными ограничениями для удаления опухоли методом трансанальной эндомикрохирургии могут являться различные факторы, влияющие на частоту местных рецидивов и отдаленные результаты лечения: размер новообразования, степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии опухоли, метастазы в регионарные лимфатические узлы, латеральный край резекции, фрагментация опухоли.

Данная статья отражает опыт органосохраняющего лечения эпителиальных новообразований прямой кишки с использованием метода трансанальной эндомикрохирургии.

### Методы

#### Место проведения

С сентября 2011 по июль 2016 г. в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России 330 больным с гистологически подтвержденными аденомами и аденокарциномами прямой кишки выполнены операции с использованием метода трансанальной эндомикрохирургии.

#### Программа обследования

Программа предоперационного обследования включала пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию и биопсию, колоноскопию, эндоректальное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию малого таза. Определение содержания ракового-эмбрионального и карбогидратного (СА 19–9) антигена сыворотки крови проводилось у больных с гистологически подтвержденным раком прямой кишки.

#### Описание методики исследования

Эндоректальное ультразвуковое исследование всем пациентам выполнялось на универсальной ультразвуковой системе Aloka SSD-4000 (Aloka, Япония) с использованием линейного мультисигментного датчика с частотой 7,5 МГц или на аппарате Hitachi Hi-Vision Preirus (Hitachi Medical Corporation, Япония) с использованием мультисигментного бипланового датчика с частотой 10 МГц. Оценивали наличие инфильтрации опухоли кишечной стенки, состояние параректальных лимфатических узлов (рис. 1).

Магнитно-резонансная томография малого таза проведена у 139/330 больных с использованием магнитно-резонансного томографа Philips Achieva 1,5T (Philips, Нидерланды) с четырехканальной натальной катушкой. Для лучшей подготовки пациентов использовались ми-

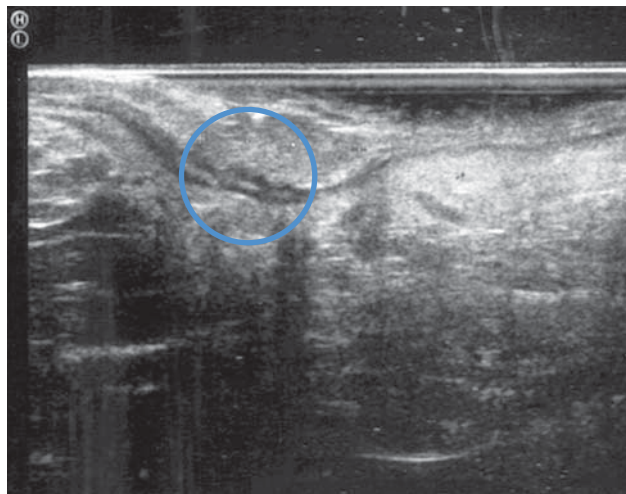


Рис. 1. Ультрасонограмма. Ворсинчатая опухоль прямой кишки с признаками малигнизации в области основания: инфильтрация подслизистой основы и T1

кроклизмы Микролакс или Энема Клип: утром в день исследования две микроклизмы с интервалом 1 ч. Кроме стандартных срезов, анализировалось DWI-взвешенное изображение. Общее время сканирования пациента занимало до 25 мин. Оценивали наличие инфильтрации опухоли стенки кишки, состояние параректальных лимфоузлов; при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки оценивали ее отношение к уровню тазовой брюшины (рис. 2).

Все оперативные вмешательства выполнялись в плановом порядке. Подготовку толстой кишки производили накануне вечером при помощи препарата группы слабительных Лавакол. К антибактериальной профилактике приступали за 30 мин до операции: защищенный амоксициллин вводили в дозе 1,2 г. Все вмешательства производили под комбинированной спинномозговой анестезией с внутривенным потенцированием. Использовали

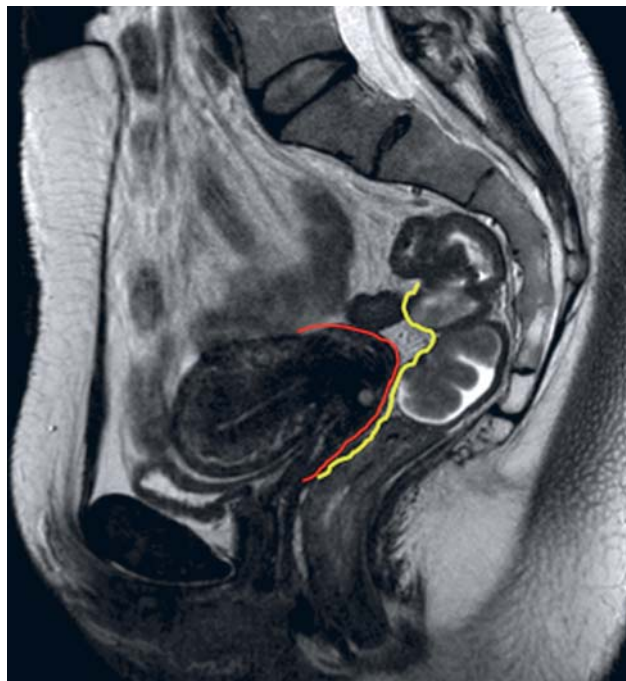


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма: крупная ворсинчатая аденома прямой кишки на высоте 12 см от наружного края анального канала, до 6,0 см в диаметре, по переднелевой стенке



оборудование для трансанальных эндоскопических операций (Transanal Endoscopic Operation, ТЕО) компании Karl Storz (Германия): операционный ректоскоп диаметром 40 мм, длиной 15 см, видеоэндоскопическую стойку ТЕО. При помощи ультразвукового скальпеля Ultracision Harmonic Scalpel (Ethicon Endo-Surgery, США) выполняли полностенное удаление новообразования. При локализации опухоли в непосредственной близости от зубчатой линии требовался трансанальный подход: использовали анальный расширитель Lone Star Retractor System (Cooper Surgical, Inc., США) и после мобилизации стенки кишки с нижним полюсом образования переходили на видеоэндоскопический этап. Раневой дефект ушивали непрерывным швом. В качестве шовного материала использовали нить 3/0 Vicryl (Ethicon, США) на атравматической игле № 20 или нить 3/0 V-loc (Ethicon) на аналогичной игле. Швы фиксировались при помощи эндоскопического клипатора Largo TУХ С200 (Ethicon Endo-Surgery).

После удаления препараты расправляли на пенопластовой пластине и фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 ч. Затем препарат разрезали на пластины толщиной 3 мм с маркировкой краев резекции. Полученные срезы проводили по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином.

При выявлении аденокарциномы для стадирования применяли классификацию стадий злокачественных новообразований (Tumor, Nodus, Metastasis, TNM) в 7-й редакции [6], для определения степени инвазии подслизистой основы использовали субклассификацию R. Kikuchi [7], на основании которой выделяют три степени инфильтрации подслизистой основы: sm1 — инвазия опухоли верхней трети субмукозы, sm2 — инвазия средней трети, sm3 — опухоль инфильтрирует глубокие слои подслизистой основы.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали согласно классификации хирургических осложнений по Клавиен–Диндо (Clavien–Dindo) [8]. После выписки из стационара все пациенты динамически наблюдались в поликлинике ГНЦК. Больным с аденомами и неинвазивными формами интраэпителиальной и внутрислизистой карциномы (pTis) рекомендовали явку каждые 6 мес, при наличии инвазивного рака (pT1sm1-2) — каждые 3 мес в течение первых двух лет после операции. При выявлении в удаленном препарате опухоли с глубокой инвазией подслизистого слоя (pT1sm3), более распространенных новообразований (pT2, pT3) больным рекомендовали радикальную операцию в объеме тотальной или частичной мезоректумэктомии или, как альтернативу, лучевую терапию по радикальной программе.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью программы GraphPad 7 for Mac. При гауссовом распределении непрерывные величины описывали среднеквадратичным отклонением и амплитудой, при негауссовом — медианой и квантилями. Соответственно, сравнение средних и медиан — с помощью непарного *t*-теста и теста Манна–Уитни. Дискретные величины сравнивали с помощью точного теста Фишера. Для оценки факторов риска рассчитывали отношение шансов (odds ratio). Кривые выживаемости строили с помощью метода Каплана–Мейера, сравнение проводили методом log-rank, вычисляли отношение рисков (hazard ratio).

## Результаты

### Участники исследования

Операции с использованием метода трансанальной эндомикрохирургии выполнены 330 больным (табл. 1). При гистологическом исследовании предоперационных биоптатов аденома выявлена у 263/330 (79,7%) больных и у 67/330 (20,3%) — аденокарцинома. У 3 больных в возрасте 77; 79 и 82 лет с тяжелыми сопутствующими заболеваниями имелись аденокарциномы с признаками инвазии опухоли в параректальную клетчатку (u/mrT3N0) без измененных параректальных лимфоузлов, но, учитывая наличие противопоказаний к радикальной операции, основным методом лечения стала трансанальная эндомикрохирургия.

### Техника выполнения операции

Практически в половине наблюдений (145/330; 43,9%) новообразования занимали более полуокружности кишечной стенки. В 4 наблюдениях (1,2%) трансанальная эндомикрохирургия выполнена по поводу циркулярных аденом, протяженностью 6,0; 7,0; 7,0 и 9,0 см по длине кишки, во всех случаях нижний полюс образований располагался в непосредственной близости от зубчатой линии, в связи с чем операцией начинали с трансанального подхода. После полностенной резекции и удаления препарата низводили прямую кишку в анальный канал, формировали анастомоз ручным швом, затем рутинно формировали проксимальные сигмостомы. В настоящее время в сроки 6 нед от контрольной проктографии у 3 больных стомы закрыты, 1 пациент ожидает восстановительной операции.

У каждого десятого больного (36/330; 10,9%) новообразования располагались в верхнеампулярном отделе прямой кишки. Из них у 13/36 в процессе операции произошло соединение с брюшной полостью. Во всех случаях контакт с брюшной полостью был ожидаемым событием и не повлиял на методику удаления опухоли; конверсии в полостную операцию не было. Удаление новообразо-

Таблица 1. Характеристика клинических наблюдений

Параметры	ТЭМ, n=330
Возраст, M±SD (min-max), лет	61,4±10 (31–88)
Пол, м/ж	122/208
Диаметр новообразования, M±SD (min-max), см	3,2±1,2 (0,5–10,0)
Высота от зубчатой линии, M±SD (min-max), см	4,8±2,6 (0–12,0)
Высота от наружного края анального канала M±SD (min-max), см	6,7±2,6 (2,0–14,0)
Гистологическое строение опухоли*:	
Аденома (%)	263/330 (79,7)
Аденокарцинома (%)	67/330 (20,3)
ЭРУЗИ (n=330)	
uT0 (%)	220/330 (66,7)
uT1 (%)	91/330 (27,6)
uT2 (%)	16/330 (4,8)
uT3 (%)	3/330 (0,9)
МРТ малого таза (n=139)	
mrT0 (%)	36/139 (25,9)
mrT1 (%)	88/139 (63,3)
mrT2 (%)	12/139 (8,6)
mrT3 (%)	3/139 (2,2)

Примечание. \* — гистологическое строение опухоли по данным предоперационной биопсии. ТЭМ — трансанальная эндомикрохирургия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭРУЗИ — эндоректальное ультразвуковое исследование.

ваний и ушивание дефекта стенки кишки производили транслюминально, после чего всем больным выполняли лапароскопию, воздушную пробу, формировали отключающую двухствольную сигмостому. Послеоперационный период протекал без осложнений. Отключающие сигмостомы у 11/13 больных закрыты в сроки 5–6 нед после контрольной проктографии, подтвердившей отсутствие экстравазации контраста. Один больной ожидает восстановительной операции. У 1 пациентки (из 13 больных) по данным гистологического исследования препарата выявлена аденокарцинома с глубокой инвазией опухоли в стенку кишки (pT2), в связи с чем ей была выполнена радикальная операция в объеме передней резекции прямой кишки с ликвидацией сигмостомы; после изучения удаленного препарата выявлена аденокарцинома pT2N2aM0. В настоящее время больная закончила курс системной полихимиотерапии, и у нее ликвидирована превентивная стома.

После патологоанатомического изучения макропрепаратов все выполненные хирургические вмешательства методом трансанальной эндомикрохирургии признаны R0-операциями (табл. 2), за исключением пяти наблюдений: у 3 (0,9%) больных со стелющимися аденомами была фрагментация опухоли — 4,0; 5,0 и 6,0 см в диаметре, где нижний полюс опухоли располагался на уровне зубчатой линии; в 2 (0,6%) наблюдениях отмечено интраоперационное повреждение препарата ввиду его избыточной тракции. При микроскопическом изучении операционных препаратов в 7/330 (2,1%) наблюдениях латеральная граница резекции составила менее 1,0 мм.

Среднее (M±SD) послеоперационное время пребывания в стационаре составило 5,8±2,1 (2–16) койко-дней.

### Послеоперационные осложнения

Послеоперационные осложнения возникли у 19/330 (5,7%) пациентов (табл. 3). При этом в 6 (1,8%) наблюдениях отмечено расхождение швов раны, лечение которого требовало промывания просвета кишки растворами антисептиков (I степень тяжести по Clavien–Dindo). В одном наблюдении диагностировано состоявшееся кровотечение из раны (II степень тяжести по Clavien–Dindo), при этом коррекция анемии потребовала переливания препаратов крови (эритроцитарная масса и свежемороженая плазма).

В остальных наблюдениях послеоперационные осложнения соответствовали степени III и более в соответствии с классификацией Clavien–Dindo. В 5 (1,5%) случаях в послеоперационном периоде развилось кровотечение, гемостаз был достигнут в условиях операционного блока при помощи гемостатических швов. При этом у одного из пациентов, перенесших кровотечение, отмечено расхождение швов послеоперационной раны с формированием патологической полости в мезоректальной клетчатке, что потребовало формирования отключающей сигмостомы. В 1 наблюдении (0,3%) на 3-и сут после операции развился криптогенный парапроктит, потребовавший вскрытия, дренирования и назначения антибактериальных препаратов.

У 2 больных (0,6%) в послеоперационном периоде отмечена несостоятельность швов послеоперационной раны и развитие тазового сепсиса, что потребовало лапаротомии, санации полости малого таза, проксимальной сигмостомии. Формирование ректовагинального свища диагностировано у 1 больной (0,3%) на 3-и сут после операции. В качестве первого этапа лечения пациентке была сформирована отключающая сигмостома. В последующем больной была выполнена ликвидация свища промежност-

Таблица 2. Характеристика послеоперационных препаратов

Параметры	ТЭМ, n=330
Время операции (Me), мин	40 (15–220)
Интраоперационная фрагментация опухоли (%)	5 (1,5)
Латеральная граница резекции по слизистой оболочке кишки M±SD (min-max), мм	3,7±2,5 (0–17)
Латеральная, глубокая граница резекции, M±SD (min-max), мм*	2,85±1,7 (1–7)
Полностенная резекция кишечной стенки (%)	307/330 (93,0)
Неполностенная резекция кишечной стенки на уровне мышечного слоя (%)	23/330 (7,0)

Примечание. \* — для аденокарцином. ТЭМ — трансанальная эндомикрохирургия.

Таблица 3. Характеристика осложнений трансанальной эндомикрохирургии по Clavien–Dindo [8]

Характер осложнений	Тяжесть осложнения	ТЭМ, n=330
Расхождение швов раны	I	6
Кровотечение	II	1
Кровотечение	III/IIIa	5*
Несостоятельность швов	III/IIIa	3*
Криптогенный парапроктит	III	1
Абсцесс малого таза	III/IIIa	3
Ректовагинальный свищ	IIIa	1
Всего (%)	-	19 (5,8)

Примечание. \* — у одного больного развилось два осложнения — кровотечение из линии шва и формирование патологической полости.

ным доступом, и через 3 мес закрыта стома. У 3 (0,9%) пациентов с развившимся абсцессом в параректальной клетчатке после трансанальной эндомикрохирургии в условиях операционной выполнены вскрытие и дренирование абсцесса, лапароскопическая двухствольная сигмостомия.

Таким образом, в 7 (36,8%) из 19 наблюдений, купирование осложнений потребовало выполнения отключающих операций. В настоящее время 4 больным кишечные стомы закрыты, остальные трое ожидают восстановительной операции.

### Патоморфологическое исследование

При окончательном патоморфологическом исследовании 330 удаленных препаратов в 192 (58,2%) случаях выявлена аденома и в 138 (41,8%) — аденокарцинома. Следует подчеркнуть, что у 76 (28,9%) пациентов из 263 с предоперационным диагнозом аденомы по данным окончательного гистологического исследования препарата выявлена аденокарцинома в аденоме с различной степенью инвазии стенки кишки (табл. 4). Таким образом, частота несовпадения предоперационного и окончательного диагноза составила 28,9%.

У большей части больных (146 из 192; 76%) с аденомами наиболее часто (110 из 192; 57,3%) встречался villous тип новообразования с умеренной степенью дисплазии.

Важно подчеркнуть, что у большей части (108/138; 78,2%) больных с аденокарциномами новообразования

Таблица 4. Сопоставление данных патоморфологического исследования предоперационных биоптатов и удаленных препаратов

Строение опухоли	Патоморфологическое исследование предоперационных биоптатов	Патоморфологическое исследование удаленных препаратов
	n=330	n=330
Аденома (%)	263/330 (79,7)	192/330 (58,1)
Аденокарцинома (%)	67/330 (20,3)	138/330 (41,9)
Tis (%)	-	54/138 (39,1)
T1 (%)	-	54/138 (39,1)
SM1 (%)	-	22/54 (40,7)*
SM2 (%)	-	9/54 (16,7)*
SM3 (%)	-	23/54 (42,3)*
T2 (%)	-	22/138 (15,9)
T3 (%)	-	8/138 (5,8)

Примечание. \* — частота выявления инвазии подслизистой основы в соответствии с субклассификацией Kikuchi [7] у больных с pT1.

соответствовали раннему раку (pTis и pT1). При этом у половины пациентов диагностирована неинвазивная форма рака — интраэпителиальная карцинома — 54/108 (50,0%). Среди них, согласно субклассификации Kikuchi [7], pT1sm1 идентифицирована в 22 (20,3%) наблюдениях, pT1sm2 — в 9 (8,3%), pT1sm3 — в 23 (21,3%). Таким образом, у большей части больных ранним раком прямой кишки (85/108; 78,7%) локальное иссечение признано адекватным методом лечения. У оставшейся части больных (30/138; 21,7%) при окончательном гистологическом исследовании выявлены опухоли с более глубокой инвазией — pT2 (у 22/138; 15,9%) и pT3 (у 8/138; 5,8%).

Всем 23 больным с инвазией опухоли pT1sm3 предложено радикальное хирургическое лечение, однако только двое из них дали согласие на операцию, что позволило при окончательном патоморфологическом исследовании полностью подтвердить им диагноз pT1sm3N0M0. Из 21 больного, отказавшегося от радикального вмешательства, двое направлены для проведения лучевой терапии по радикальной программе.

У 9 из 22 больных с pT2 были выполнены радикальные операции с тотальной мезоректумэктомией. После изучения операционного препарата в 5 наблюдениях обнаружены метастазы рака в параректальных лимфатических узлах (в 3 случаях pT2N1aM0, в 1 — pT2N2aM0, еще в 1 — pT2N1bM0). Всем 5 пациентам проведена адьювантная полихимиотерапия в режиме XELOX в объеме 8–12 курсов. У 4 из 9 оперированных метастазы в параректальные лимфоузлы не выявлены. У всех больных после тотальной мезоректумэктомии при исследовании препаратов не выявлено признаков остаточной опухоли в зоне локального иссечения методом трансанальной эндомикрохирургии, а среднее количество исследованных лимфоузлов (M±SD) составило 23±11 (8–44). В остальных 13 наблюдениях с pT2 методом выбора лечения стала трансанальная эндомикрохирургия, причиной отказа от радикальной операции было наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Шести пациентам из 8 с pT3 после вмешательства методом трансанальной эндомикрохирургии выполнены радикальные операции с тотальной мезоректумэктомией, а у оставшихся двух больных в возрасте 79 и 82 лет трансанальная эндомикрохирургия была единственным методом лечения в связи с терапевтическими противопоказаниями к радикальному вмешательству. У 5 оперированных больных из 6 выявлена II стадия заболевания (pT3N0M0), и только в 1 наблюдении — III стадия рака прямой кишки (pT3N2bM0). В настоящее время этот пациент получает системную полихимиотерапию по схе-

ме XELOX. Во всех наблюдениях признаков остаточной опухоли в зоне локального иссечения методом трансанальной эндомикрохирургии не отмечено, среднее количество исследованных регионарных лимфоузлов (M±SD) составило 24±8 (12–37).

### Отдаленные результаты лечения

Для анализа отдаленных результатов выбраны больные с инвазивными аденокарциномами (pT1, pT2, pT3) — 84/330 и больные с аденомами и неинвазивными аденокарциномами (pTis) — 246/330. Прослежено 76/84 (90,5%) больных с аденокарциномами (медиана наблюдения 24 [1–57] мес) и 226/246 (91,9%) пациентов с аденомами и pTis (медиана наблюдения 21 [1–56] мес).

Местный рецидив в области послеоперационного рубца после вмешательства методом трансанальной эндомикрохирургии у больных с аденомами и pTis развился в 5 (2,0%) случаях в сроки от 7 до 24 мес. Необходимо отметить, что в одном наблюдении по данным гистологического исследования препарата у больного имелась pTis, у других четырех — аденомы. Во всех 5 случаях размер новообразований превышал 3,0 см, и у 1 больного латеральный край резекции был менее 1 мм. Важно подчеркнуть, что частота местных рецидивов у больных с аденомами менее 3,0 см была статистически значимо ниже (0%), чем у больных с аденомами более 3,0 см (2,0%),  $p=0,005$  (рис. 3).

Больным с рецидивом аденомы (n=4) выполнено локальное удаление опухоли. Пациенту с рецидивом pTis выполнена радикальная операция в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением и формированием превентивной илеостомы. В настоящее время все больные живы без признаков возврата заболевания.

Для выявления факторов риска местного рецидива аденомы после операции методом трансанальной эндомикрохирургии был проведен унивариантный анализ (рис. 4). При этом статистически значимо выявлено, что наличие фрагментации опухоли, тяжелой дисплазии в эпителии аденомы, размер новообразования более 3,0 см и использование органосохраняющей технологии по поводу рецидивной опухоли являются факторами риска развития местного рецидива. Так, в нашем исследовании регионарные рецидивы выявлены у 4/76 (5,3%): у пациентов с pT1sm1 и pT1sm3 в сроки 9 и 7 мес соответственно и у 2 больных с pT2 в сроки 9 и 12 мес соответственно. У больной с инвазией pT1sm3 местный рецидив выявлен через 7 мес: пациентке была выполнена брюшно-аналь-

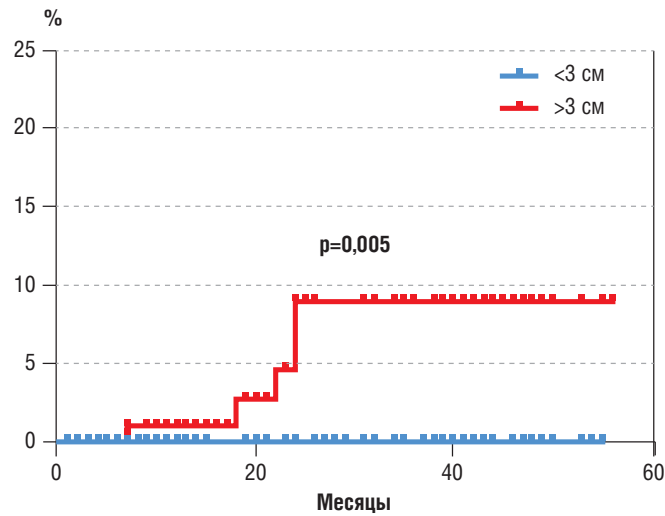


Рис. 3. Частота местных рецидивов после трансанальной эндомиохирургии по поводу аденом и рТis прямой кишки

328

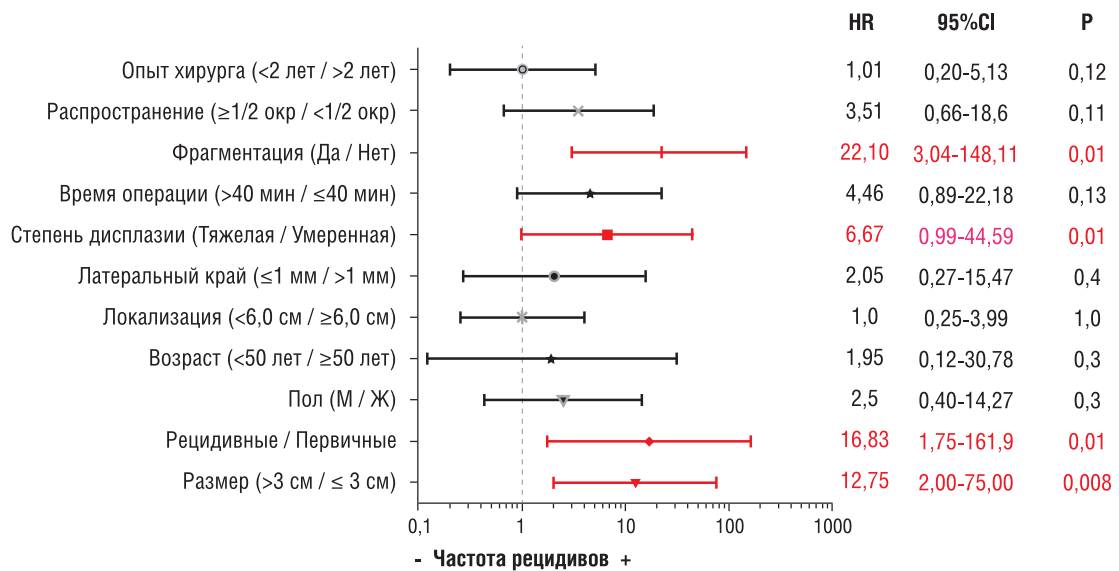


Рис. 4. Факторы, влияющие на развитие местного рецидива аденом после трансанальной эндомиохирургии

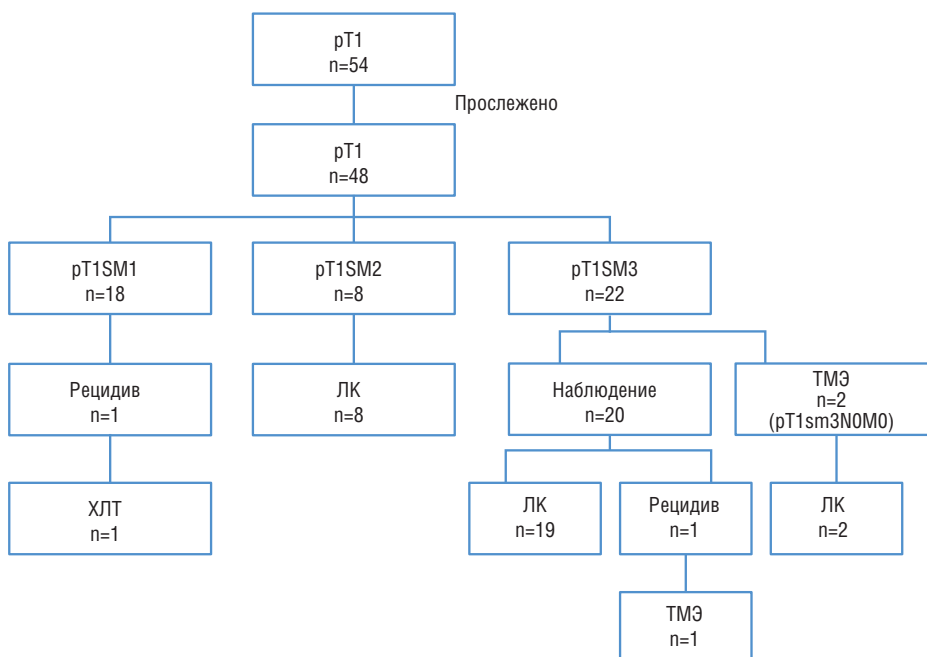


Рис. 5. Отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки с рТ1

Примечание. ЛК — локальный контроль, ТМЭ — тотальная мезоректумэктомия, ХЛТ — химиолучевая терапия.

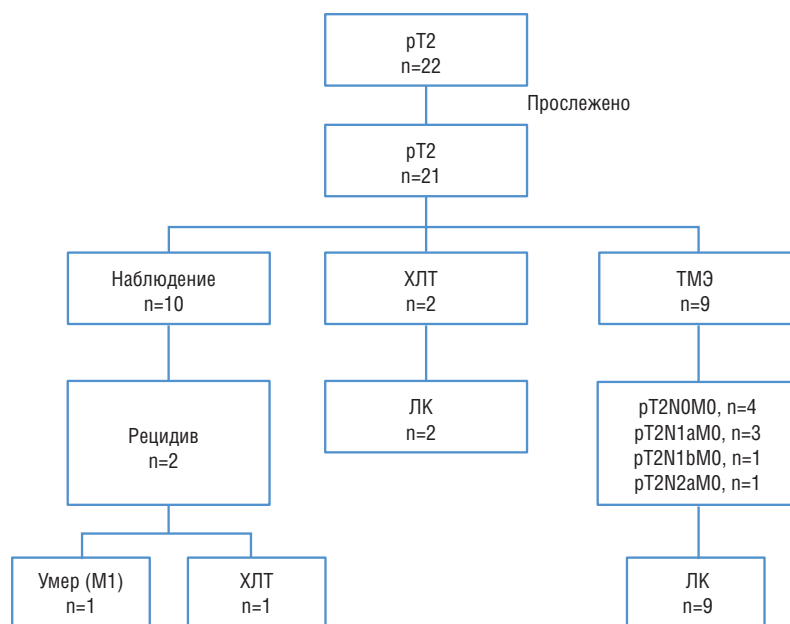


Рис. 6. Отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки с pT2

Примечание. ЛК — локальный контроль, ТМЭ — тотальная мезоректумэктомия, ХЛТ — химиолучевая терапия.

ная резекция прямой кишки с низведением и формированием колоанального анастомоза и превентивной илеостомии, по данным окончательного гистологического исследования операционного препарата установлена стадия pT1sm3N0M0. В настоящее время ей проведена восстановительная операция, признаков рецидива заболевания нет. У другого пациента с pT1sm1 после операции методом трансанальной эндомикрочирургии локорегионарный рецидив выявлен через 9 мес; в настоящее время пациент получает неоадьювантную пролонгированную химиолучевую терапию (рис. 5).

Из 22 больных с pT2 был прослежен 21 пациент, 9 из них выполнены радикальные операции — тотальная мезоректумэктомия (рис. 6). В связи с наличием противопоказаний к радикальной операции из-за тяжелых сопутствующих заболеваний у остальных 12 пациентов основным методом лечения стала трансанальная эндомикрочирургия. Из их числа двое направлены на проведение химиолучевой терапии. У двух больных с

инвазией в мышечный слой в сроки 9 и 12 мес развились локорегионарные рецидивы, первый пациент погиб от прогрессирования заболевания (M1Her) через 20 мес, а второй пациент направлен на неоадьювантную пролонгированную химиолучевую терапию.

Пациентам с pT3, за исключением 2 больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, были выполнены радикальные оперативные вмешательства методом тотальной мезоректумэктомии (рис. 7). У всех оперированных пациентов окончательная стадия опухоли соответствовала pT3N0M0.

Для определения факторов, влияющих на развитие регионарных рецидивов аденокарцином после локального иссечения методом трансанальной эндомикрочирургии, проведен унивариантный анализ (см. рис. 4). Было выявлено, что наличие низкодифференцированной и/или слизистой аденокарциномы, в том числе с учетом результатов ультразвуковой визуализации параректальных лимфатических узлов в предоперационном периоде является фактором риска развития местных рецидивов. Наиболее приближенным к статистически значимому значению оказался размер новообразования, превышающий 3,0 см.

### Обсуждение

Феномен последовательности аденома—карцинома (*adenoma-carcinoma sequence*) был открыт R. Jackman и С. Мауо в 1951 г. [9]. Было доказано, что большинство опухолей толстой кишки (90–95%) проходят стадию аденомы [9, 10]. Таким образом, выполнение скрининговых исследований позволяет выявлять аденомы, небольшой размер которых не представляет сложностей при хирургическом лечении. Вместе с тем в лечении крупных аденом наибольшую сложность представляет скрытая малигнизация. Так, результаты предоперационного биопсии и окончательного гистологического заключения в данном исследовании не совпали в 28,9% случаев, что подтверждается и другими исследованиями, где частота несовпадения диагнозов колеблется от 13 до 43% [11, 12]. Сложность диагностики скрытой малигнизации приводит к тому, что единственным методом может быть

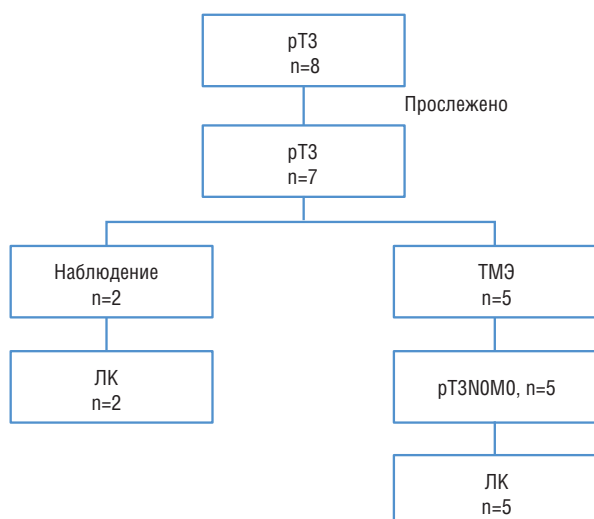


Рис. 7. Отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки pT3

Примечание. ЛК — локальный контроль, ТМЭ — тотальная мезоректумэктомия, ХЛТ — химиолучевая терапия.

полнослойное иссечение стенки прямой кишки вместе с новообразованием и соблюдение адекватных латеральных границ резекции вне зависимости от результатов предоперационного стадирования и гистологического исследования биоптата [13].

А. Azezo и соавт. [14] опубликовали результаты лечения 17 пациентов, перенесших операцию методом трансанальной эндомиохирургии по поводу протяженных циркулярных аденом прямой кишки, где показана возможность применения локального иссечения таких новообразований. В представленном исследовании только в трех наблюдениях подобные операции выполнялись по поводу циркулярных опухолей прямой кишки, и ни в одном наблюдении местного рецидива не отмечено. Однако частота местных рецидивов при крупных опухолях, имеющих размер более 3,0 см и занимающих более полуокружности, составила 2,0% и была статистически значимо выше, чем при небольших новообразованиях, а унивариантный анализ показал, что именно большой размер аденомы является фактором риска развития местного рецидива, что подтверждается другими авторами [15].

Ряд исследователей одним из основных ограничений для использования трансанальной эндомиохирургии при раке прямой кишки считают глубокую инвазию опухоли, соответствующую T1sm3, T2 [12, 16, 17]. Это продиктовано, в первую очередь, высокой частотой появления местных рецидивов, выявление которых после локального иссечения при T2 превышает 26%, в то время как уровень местных рецидивов при удалении аденокарцином T1 на порядок ниже и колеблется от 4 до 12% [11, 12]. По данным нашего исследования, частота локорегионарных рецидивов после трансанальной эндомиохирургии у больных с pT1 составила 4,1%, у больных с pT2 — 16,7%: представленные результаты сопоставимы с данными мировой литературы.

В работах M.G. Tytherleigh и соавт. [17] и D. Saraste и соавт. [18] выделены группы больных ранним раком прямой кишки с высоким риском местного рецидивирования опухоли. В данную категорию были отнесены пациенты с низкой дифференцировкой опухоли T1sm3-стадии, позитивным краем резекции, а также наличием

лимфоваскулярной инвазии. Исследователи показывают, что выполнение локального удаления опухоли таким больным крайне рискованно, и необходимо принятие решения в пользу использования резекционных методов лечения. Напротив, А.А. Azah и соавт. [19] основным фактором, влияющим на уровень местных рецидивов и, как следствие, являющимся критерием исключения для локального иссечения, выделяют размер и протяженность новообразований, составляющих более 3,0 см и занимающих более 30% окружности стенки кишки. В представленном исследовании проведен унивариантный анализ факторов риска рецидивов аденокарцином после локального иссечения, который показал, что у таких пациентов факторами риска локорегионарного рецидива являются низкая дифференцировка новообразования — слизистая и/или низкодифференцированная аденокарцинома ( $p=0,04$ ), а также тенденция к более частому рецидивированию при размере опухоли более чем 3,0 см ( $p=0,65$ ).

### Заключение

Использование метода трансанальной эндомиохирургии при удалении аденокарцином прямой кишки ограничено, особенно в отношении больных, имеющих факторы риска развития местных рецидивов рака прямой кишки.

### Источник финансирования

Государственная программа: протокол клинической апробации метода эндомиохирургического удаления раннего рака и крупных ворсинчатых опухолей прямой кишки.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

- Lisfranc J. *Mémoire sur l'excision de la partie inférieure du rectum, devenue carcinomateuse*. Paris: C. Dezauche; 1830. 12 p.
- Rankin FW, Barga JA, Buie LA, editors. *The colon, rectum and anus*. Philadelphia: WB Saunders; 1932.
- Одарюк Т.С., Еропкин П.В., Царьков П.В., Пересада И.В. Трансанальная резекция прямой кишки при крупных ворсинчатых опухолях и начальных формах рака нижнеампулярного отдела прямой кишки // *Колонпроктология*. — 2003. — №1(3). — С. 12–20. [Odaryuk TS, Eroptkin PV, Tsar'kov PV, Peresada IV. Transanal'naya rezektsiya pryamoj kishki pri krupnykh vorsinchatykh opukholyakh i nachal'nykh formakh raka nizhneampulyarnogo otdela pryamoj kishki. *Kolonproktologiya*. 2003;(1(3)):12–20. (In Russ).]
- Parks AG, Stuart AE. The management of villous tumours of the large bowel. *Br J Surg*. 1973;60(9):688–695. doi: 10.1002/bjs.1800600908.
- Buess G, Theiss R, Hutterer F, et al. Die transanale endoskopische Rektumoperation: Erprobung einer neuen Methode im Tierversuch. *Leber Magen Darm*. 1983;13(2):73–77. (In German).
- Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. *AJCC Cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag New York; 2010. 648 p.
- Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(12):1286–1295. doi: 10.1007/bf02049154.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–213. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- Jackman RJ, Mayo CW. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet*. 1951;93(3):327–330.
- Цуканов А.С., Шубин В.П., Поспехова Н.И., и др. Наследственные раки желудочно-кишечного тракта // *Практическая онкология*. — 2014. — Т.15. — №3. — С. 126–133. [Tuskanov AS, Shubin VP, Pospekhova NI, et al. Nasledstvennyye raki zheludochno-kishechnogo trakta. *Prakticheskaya onkologiya*. 2014;15(3):126–133. (In Russ).]
- Чернышов С.В., Шельгин Ю.А., Майновская О.А., Рыбаков Е.Г. Возможности трансанальной эндомиохирургии: опыт 202 операций // *Вопросы онкологии*. — 2015. — Т.61. — №6. — С. 998–1005. [Chernyshov SV, Shelygin YuA, Mainovskaya OA, Rybakov EG. Possibilities of transanal endoscop-

- ic microsurgery: the experience of 202 operations. *Vopr Onkol.* 2015;61(6):998–1005. (In Russ.)
12. Serra-Aracil X, Mora-Lopez L, Alcantara-Moral M, et al. Transanal endoscopic surgery in rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(33):11538–11545. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11538.
  13. Чернышов С.В., Орлова Л.П., Жданкина С.Н., и др. Высокая частота скрытой малигнизации ворсинчатых опухолей как фактор выбора трансанальных эндоскопических операций // *Колопроктология.* — 2013. — №2(44). — С. 3–8. [Chernyshov SV, Orlova LP, Zhdankina SN, et al. High incidence of hidden malignancies in vinous adenoma as a factor of choice for transanal endosurgery. *Koloproktologiya.* 2013;(2(44)):3–8. (In Russ.)]
  14. Arezzo A, Arolfo S, Allaix ME, et al. Transanal endoscopic microsurgery for giant circumferential rectal adenomas. *Colorectal Dis.* 2016;18(9):897–902. doi: 10.1111/codi.13279.
  15. Sakamoto GD, MacKeigan JM, Senagore AJ. Transanal excision of large, rectal villous adenomas. *Dis Colon Rectum.* 1991;34(10):880–885. doi: 10.1007/bf02049701.
  16. Bach SP, Hill J, Monson JR, et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg.* 2009;96(3):280–290. doi: 10.1002/bjs.6456.
  17. Tytherleigh MG, Warren BF, Mortensen NJ. Management of early rectal cancer. *Br J Surg.* 2008;95(4):409–423. doi: 10.1002/bjs.6127.
  18. Saraste D, Gunnarsson U, Janson M. Predicting lymph node metastases in early rectal cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49(5):1104–1108. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.005.
  19. Althumairi AA, Gearhart SL. Local excision for early rectal cancer: transanal endoscopic microsurgery and beyond. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(3):296–306. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.022.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Шельгин Юрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России», директор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, заведующий кафедрой колопроктологии Российской медицинской академии последипломного образования

Адрес: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2, тел.: +7 (499) 199-15-67, e-mail: info@gncr.ru

**Чернышов Станислав Викторович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкопроктологии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

Адрес: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2, тел.: +7 (499) 199-86-43, e-mail: stchernyshov@gmail.com

**Майновская Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, руководитель патоморфологической лаборатории ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

Адрес: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2, тел.: +7 (499) 199-27-89

**Зароднюк Ирина Владимировна**, руководитель отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

Адрес: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2, тел.: +7 (499) 199-95-28

**Орлова Лариса Петровна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ультразвуковой диагностики ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

Адрес: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2, тел.: +7 (499) 199-66-86

**Рыбаков Евгений Геннадиевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

Адрес: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2, тел.: +7 (499) 199-86-43, e-mail: erybakov@gmail.com

## Игорь Николаевич Денисов



3 сентября 2016 г. исполнилось 75 лет доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Игорю Николаевичу Денисову — советскому и российскому государственному деятелю, организатору здравоохранения, медицинской науки и медицинского образования, советнику ректора Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующему кафедрой

семейной медицины Института профессионального образования.

И.Н. Денисов родился в г. Свободном Хабаровского края. Мать — врач, отец — служащий. В 1964 г. окончил Куйбышевский медицинский институт, овладев специальностью хирурга. В этом же институте успешно прошел путь от клинического ординатора до доктора медицинских наук, проректора по учебной работе (1964–1983 гг.), в течение 5 лет был секретарем парткома (1973–1978 гг.). Его диссертации (кандидатская — в 1970, докторская — в 1982) посвящены исследованиям в области прямой трансфузии крови, лечению раневой инфекции, биостимуляции органов при хирургических операциях. Эффективно совмещая научно-педагогическую, организационную и общественную работу, Игорь Николаевич сформировал в себе высокопрофессиональные навыки руководителя.

С 1983 по 1987 г. Игорь Николаевич был ректором Рязанского медицинского института. В условиях коренных изменений, происходящих в социальной и экономической сферах жизни нашего общества, он работал на руководящих постах в Министерстве здравоохранения СССР: начальником Главного управления учебных заведений (1987), заместителем Министра (1987–1988), первым заместителем Министра (1988–1990), Министром здравоохранения СССР (1990–1991). Был членом ЦК КПСС (1990–1991). С 1988 г. возглавлял общество «СССР — Перу», являлся президентом Российской ассоциации друзей Латинской Америки.

После завершения министерской карьеры Игорь Николаевич работает в ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»: проректором (1991–2004), первым проректором (2004–2011), советником ректора (с 2011 г.). В 1994 г. был избран членом-корреспондентом РАМН, в 2000 г. — академиком РАМН, в 2013 г. — академиком РАН.

На протяжении многих лет Игорь Николаевич возглавлял Экспертный совет по медико-профилактическим наукам в Высшей аттестационной комиссии (ВАК) и Диссертационный совет университета по специальностям «Общественное здоровье и здравоохранение», «Социология медицины», «Гигиена».

Академик И.Н. Денисов, долгие годы являясь заместителем председателя совета Учебно-методического

объединения по высшему медицинскому и фармацевтическому образованию, заместителем председателя Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов России, уделял огромное внимание развитию медицинского образования в России. Под его руководством были разработаны программы, а также образовательные стандарты для высшего и последиplomного учебного звена.

И.Н. Денисов — один из ведущих отечественных специалистов в области управления здравоохранением и подготовки медицинских кадров; инициатор перевода учреждений здравоохранения на новые условия хозяйствования, создания экономической заинтересованности медицинских работников в конечных результатах своего труда. При его активном участии сформирована служба экстренной медицины, заложены основы страховой медицины, издан первый отечественный сборник по страховой медицине; велась разработка концепции непрерывной подготовки врачебных кадров, государственных образовательных стандартов для медицинских и фармацевтических вузов и медицинских факультетов государственных университетов, нормативных и информационных материалов по аттестации специалистов здравоохранения. Он является автором и руководителем исследований по развитию высшего медицинского и фармацевтического образования, повышению квалификации врачебных и провизорских кадров, становлению и развитию системы медицинского страхования, первичной медико-санитарной помощи, общей врачебной практики (семейной медицины) и медицинской профилактики. И.Н. Денисов плодотворно сочетает работу в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова с должностными назначениями в различных государственных, профессиональных и общественных органах, структурах и организациях: он главный внештатный специалист общей врачебной практики (семейный врач) Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Общая врачебная практика (семейная медицина)», член Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России, член Центральной аттестационной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации и Ассоциации медицинских обществ по качеству (АСМОК).

В 1992 г. И.Н. Денисов организовал первую в России кафедру семейной медицины. Странники этого направления не ожидали, что внедрение семейной медицины окажется настолько трудным делом и найдет такой неоднозначный отклик в медицинской среде, но им повезло в том, что у истоков начинания стоял Игорь Николаевич. Сейчас в России около 50 кафедр и курсов семейной медицины. В государственных и муниципальных учреждениях трудятся более 10 000 врачей общей практики.

В 2000 г. была создана и в 2001 г. зарегистрирована Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации» (РАВОП), президентом которой стал Игорь Николаевич (с 2001 г.). К настоящему времени



проведено 4 съезда РАВОП — в Самаре (2001), Чебоксарах (2004), Белгороде (2008), Казани (2013). А сколько за это время проведено конференций, совещаний и выездных циклов переподготовки врачей!

Игорь Николаевич стоял у истоков освоения новых образовательных технологий в обучении медицинских работников. На кафедре семейной медицины были разработаны и внедрены дистанционное образование для врачей с использованием телекоммуникационных технологий и интернета, система накопительных кредитов в непрерывном медицинском образовании, кредитно-модульная организация учебного процесса.

По заданию Министерства здравоохранения Российской Федерации сотрудники кафедры семейной медицины под руководством И.Н. Денисова занимаются разработкой нормативных документов по общей врачебной практике — приказов, порядков оказания медицинской помощи, клинических рекомендаций для врачей общей практики, профессиональных стандартов. Кафедра участвовала в таких проектах Министерства образования Российской Федерации, как «Образование», «Развитие системы оценки качества профессионального образования на основе создания и внедрения механизмов сертификации квалификаций специалистов и выпускников образовательных учреждений с учетом интеграции требований Федерального государственного образовательного стандарта и профессиональных стандартов».

Кафедра семейной медицины под руководством академика И.Н. Денисова участвовала в стартовавшей 1 января 2006 г. программе по повышению качества медицинской помощи, объявленной Президентом Российской Федерации В.В. Путиным, — национальном проекте «Здоровье». В рамках развития первичной медико-санитарной помощи проводила мероприятия по подготовке и переподготовке врачей общей практики.

Игоря Николаевича как профессионала в области организации здравоохранения, медицинского образования и семейной медицины знают не только в России, но и в ближнем и дальнем зарубежье, его приглашают на международные конгрессы, конференции, симпозиумы.

Под руководством академика И.Н. Денисова кафедра семейной медицины участвовала в многочисленных международных проектах по таким направлениям, как «доказательная медицина» и «общая врачебная практика (семейная медицина)», наиболее крупные из них — программа Евросоюза «Тасис», проект «Развитие первичной медицинской помощи по принципу семейного врача», пилотный проект «Реформа здравоохранения» как компонент «Национальной программы подготовки кадров в области семейной медицины» Всемирного банка. Выполнялось несколько проектов Европейского отделения Всемирной организации здравоохранения по борьбе с туберкулезом и фонда «Российское здравоохранение» по подготовке преподавателей для обучения медицинских работников общей лечебной сети системы здравоохранения в рамках программы «Развитие стратегии лечения населения Российской Федерации, уязвимого к туберкулезу». С 2008 г. РАВОП является членом Всемирной

ассоциации врачей общей практики (WONCA), а академик И.Н. Денисов — членом Американской академии семейных врачей.

Общая врачебная практика — только один аспект многогранной научной и практической деятельности Игоря Николаевича. Несмотря на занятость, он много лет является членом Консультационного совета РЖД, главным редактором журналов «Врач» и «Вестник семейной медицины», председателем редакционного совета журнала «Справочник врача общей практики», членом редакционного совета журнала Белорусского государственного медицинского университета (Белоруссия); членом редакционных коллегий журналов «История медицины», «Проблемы социальной гигиены», «Медицинская сестра».

Игорь Николаевич — автор более 600 печатных работ, в числе которых монографии, клинические руководства, клинические рекомендации, изобретения, защищенные патентами и авторскими свидетельствами. Им подготовлены 15 докторов и более 20 кандидатов медицинских наук.

Многолетний и плодотворный труд И.Н. Денисова отмечен многочисленными почетными званиями, наградами и премиями: орденом Трудового Красного Знамени (1991), медалью «В память 850-летия Москвы» (1997), орденом Дружбы (2002), медалью «За взаимодействие с ФСБ» (2007), нагрудным знаком «Отличник здравоохранения». За выдающиеся достижения в науке и организации здравоохранения Игорь Николаевич был удостоен премии Правительства РФ в области образования за 2000 и 2004 гг. и премии Правительства РФ в области науки и техники за 2007 г.

Игорь Николаевич — человек высочайшей культуры, большой эрудиции и энциклопедического склада ума. При решении любых вопросов его отличают стратегическое мышление, широкий кругозор, высокий профессионализм, доступность и простота в общении. Он всегда делится своим огромным жизненным опытом с молодежью и коллегами, радуется успехам своих учеников, которые работают как в различных регионах России, так и за рубежом. Отличительными чертами Игоря Николаевича Денисова являются его исключительная целеустремленность, личная скромность, принципиальность, честность, отзывчивость, доброжелательность и удивительное трудолюбие.

Свое 75-летие Игорь Николаевич встречает с большими творческими планами в период возросшего интереса органов государственной власти к общей врачебной практике (семейной медицине), развитию которой он посвящает свой опыт, знания и талант руководителя.

*Бюро Отделения медицинских наук РАН, редколлегия журнала «Вестник РАМН», многочисленные ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют глубокоуважаемого Игоря Николаевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, благополучия, долгих лет жизни и дальнейших творческих успехов на благо отечественной медицинской науки, здравоохранения и образования!*

## Кучма Владислав Ремирович



3 августа 2016 г. отметил свой 65-летний юбилей известный российский ученый-гигиенист, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук Владислав Ремирович Кучма.

В 1975 г. Владислав Ремирович с отличием окончил санитарно-гигиенический факультет 1-го ММИ имени И.М. Сеченова. Научной работой начал зани-

маться в студенчестве на кафедре гигиены труда, затем обучался в аспирантуре; в 1978 г. защитил кандидатскую диссертацию, а в 1988 г. — докторскую, пройдя путь от аспиранта до профессора (1989 г.). С 1991 года, когда Владислав Ремирович возглавил кафедру гигиены детей и подростков 1-го ММИ имени И.М. Сеченова (ныне Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), которой руководит по настоящее время, его профессиональные интересы связаны с гигиеной и охраной здоровья подрастающего поколения. С 1998 г. по настоящее время В.Р. Кучма — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков, а с 2005 г. — заместитель директора Научного центра здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации по научной работе. За большие успехи в развитии научных основ профилактики нарушения здоровья детей и подготовке медицинских кадров в 2011 г. Владислав Ремирович избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «гигиена».

Владислав Ремирович — признанный не только российскими, но и европейскими коллегами специалист в области гигиены и охраны здоровья детей. В настоящее время основные научные интересы В.Р. Кучмы сконцентрированы вокруг проблем охраны здоровья детей и подростков, связанных с воздействием на их организм факторов окружающей среды и жизнедеятельности, закономерностями их роста и развития, профилактикой нарушения здоровья детей и подростков в процессе их обучения и воспитания, обоснованием принципов организации медицинской помощи детям в образовательных организациях. Под руководством Владислава Ремировича научно обоснована система донологической гигиенической диагностики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия детского населения. Разработаны подходы и обоснованы критерии социально-гигиенического мониторинга здоровья детского населения на местном, региональном и федеральном уровнях. Владислав Ремирович создал свою научную школу — под его руководством подготовлено 12 докторов и 27 кандидатов наук.

Кучма В.Р. является автором и соавтором свыше 700 научных трудов, в том числе монографий, книг, учебников, руководств для врачей и студентов. В 2001 г. был выпущен оригинальный учебник «Гигиена детей и подростков», который выдержал 3 переиздания, переведен на казахский язык. В 2015 г. юбилеаром под-

готовлено оригинальное издание по новой дисциплине «Основы формирования здоровья детей», рекомендованное ФИРО Министерства образования и науки России в качестве учебника для студентов педиатрических факультетов медицинских вузов. При его руководстве и непосредственном участии существенно обновлена нормативно-методическая база федерального уровня по охране здоровья детей в образовательных и оздоровительных учреждениях. Владиславом Ремировичем и его учениками подготовлено и утверждено более полусотни нормативно-методических документов. Среди них Санитарные правила, регулирующие вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия детского населения; Технический регламент о безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков; Технический регламент таможенного союза; Федеральный государственный образовательный стандарт общего образования; Федеральный государственный образовательный стандарт дошкольного образования.

Активная позиция ученого и научные инициативы профессора В.Р. Кучмы находят большой отклик и поддержку медицинской и педагогической общественности. Владислав Ремирович уделяет большое внимание научно-организационной и общественной работе. Он многие годы является главным внештатным специалистом по гигиене детей и подростков Министерства здравоохранения Российской Федерации, председателем Научного совета по гигиене и охране здоровья детей и подростков ОМедН РАН, национальным координатором Европейской сети школ укрепления здоровья (SHE), сопредседателем Координационного совета президиумов ОМедН РАН и РАО «Здоровье и образование детей, подростков и молодежи». Более 10 лет назад по его инициативе была создана Общероссийская общественная организация «Всероссийское общество развития школьной и университетской медицины и здоровья» (РОШУМЗ), работу которой он возглавляет. Его профессионализм и организаторский талант востребован в работе Экспертного совета при Уполномоченном при Президенте Российской Федерации по правам ребенка; Экспертного совета по оценке новых лекарственных средств, медицинских изделий и приборов, методов диагностики, профилактики и лечения при ФАНО России; Экспертного совета по вопросам здоровья и физического воспитания обучающихся при Комитете Государственной Думы по образованию; экспертной группы Минздрава России по научной платформе «Профилактическая среда» и многих других.

Владислав Ремирович Кучма — главный редактор журнала «Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья», член редколлегии журналов «Гигиена и санитария», «Здоровье населения и среда обитания», «Российский педиатрический журнал», «Вопросы современной педиатрии», «Профилактическая и клиническая медицина», «Репродуктивное здоровье детей и подростков», «Справочник педиатра».

Владислав Ремирович Кучма ежегодно выступает с докладами, лекциями на ведущих научных форумах, как в регионах России, так и за рубежом. Неоднократно выступал на Бюро отделения профилактической медицины

и Президиуме ОМедН РАН, круглых столах в Государственной Думе Федерального Собрания Российской Федерации, Министерстве образования и науки РФ, Правительстве Москвы и других правительственных и неправительственных форумах по вопросам охраны здоровья детского населения.

По его инициативе и при непосредственном участии ежегодно проводятся различные медицинские форумы: всероссийские конференции с международным участием по различным проблемам охраны здоровья детей и подростков, всероссийские конгрессы по школьной и университетской медицине, конгрессы Европейского союза школьной и университетской медицины и здоровья, всероссийские конкурсы и фестивали школ, содействующие укреплению здоровья. Эти научные мероприятия привлекают внимание не только медиков, но и физиологов, педагогов, психологов.

Плодотворная научно-практическая деятельность юбиляра отмечена многочисленными государственными и общественными наградами, среди них знаки «Отличник здравоохранения», «Наставник молодежи», медаль «В память 850-летия Москвы»; он лауреат Премии Ленинского комсомола в области науки (1988), награжден памятной медалью «90 лет Госсанэпидслужбе России» Федеральной

службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (2014), медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2016).

С 2009 г. возобновлена традиция детского праздника для детей-сирот у памятника Ф.П. Гааза в Малом Казенном переулке. Под руководством В.Р. Кучмы в стенах возглавляемого им института создана Мемориальная комната-музей доктора Ф.П. Гааза, экспозицию которой с удовольствием посещают студенты и школьники. Эта большая работа получила заслуженное признание – в 2016 г. Владислав Ремирович был награжден медалью Фёдора Гааза «За вклад в развитие пенитенциарной медицины России».

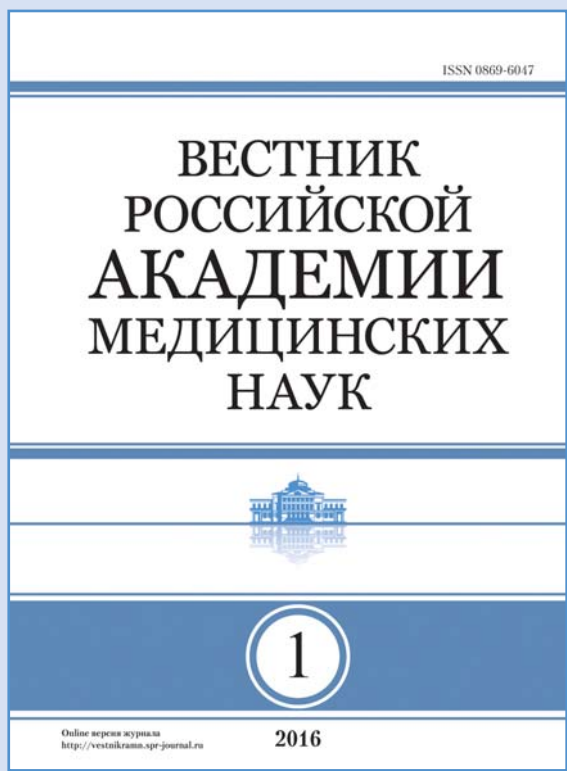
Необыкновенная работоспособность, инициативность, организаторский талант, удивительная способность откликаться на непростые вызовы времени, умение поддержать в трудную минуту – основа признания и глубокого уважения, которое испытывают к юбиляру коллеги и ученики.

*Редакция журнала «Вестник РАМН», друзья и коллеги от всей души поздравляют Владислава Ремировича с юбилеем и желают ему новых творческих успехов, здоровья, долгих и счастливых лет жизни!*

# ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз  
педиатров  
России



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издаётся с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершённых клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, PubMed, РИНЦ.

## Подписка через Агентство «Роспечать»

Подписной индекс 71488

Оплата по квитанции через отделения Почты России.

## Льготная редакционная подписка

Подписаться можно с любого номера — на полугодие или год.

Стоимость:

- полгода (3 номера) — 2 250 руб.,
- год (6 номеров) — 4 500 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платёжную систему Яндекс.Деньги.

## Электронная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- полгода (3 номера) — 2 000 руб.,
- год (6 номеров) — 4 000 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платёжную систему Яндекс.Деньги.



По всем возникающим вопросам обращаться  
по тел. +7 (499) 132-72-04 или по электронной почте [sales@nczd.ru](mailto:sales@nczd.ru)  
Контактное лицо – Вильма Генриховна Саакян

Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62.  
Телефон/факс: +7 (499) 132-72-04