

ВЕСТНИК  
РОССИЙСКОЙ  
АКАДЕМИИ  
МЕДИЦИНСКИХ  
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY  
OF MEDICAL SCIENCES



2

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,  
Russian Science Citation Index.

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,  
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**

---

## 2018/ТОМ 73/№2

---

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)

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель». 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48. Тел. +7 (499) 737-78-04.

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 indexed in Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO,  
Russian Science Citation Index.

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,  
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

---

# 2018/ 73 (2)

---

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 by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd, 22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501. Tel. +7 (499) 737-78-04.

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ**

*А.А. Кубанов, А.Э. Каримова, О.Г. Артамонова*  
Эффективность селективного  
ингибитора ФДЭ-4 у больных псориазом:  
клинические наблюдения

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ**

*В.А. Бывальцев, И.А. Степанов, Е.Г. Бельх, М.А. Алиев*  
Анализ отдаленных результатов хирургического  
лечения пациентов с интрадуральными опухолями  
спинного мозга

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ОНКОЛОГИИ**

*И.А. Гундырев, Л.В. Бельская, В.К. Косенок,  
Е.А. Сарф*  
Применение синтетических образов для решения  
задачи классификации на примере диагностики  
рака легкого

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

*Е.Б. Клейменова, Г.И. Назаренко, Л.П. Яшина,  
С.А. Пающик*  
Проблема трансляции знаний в здравоохранении:  
инструменты для ее решения в области  
безопасности пациентов

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

*Т.А. Гребенникова, Ж.Е. Белая, А.Г. Солодовников,  
А.В. Ильин, Л.В. Никанкина, Г.А. Мельниченко*  
Wnt10b и Wnt3a как биомаркеры изменений  
регуляции костного обмена у пациентов  
с болезнью Иценко–Кушинга

**INTERNAL DISEASES:  
CURRENT ISSUES**

**81** *A.A. Kubanov, A.E. Karamova, O.G. Artamonova*  
Efficacy of Selective PDE-4 Inhibitor  
in Patients With Psoriasis:  
Clinical Observations

**NEUROLOGY AND NEUROSURGERY:  
CURRENT ISSUES**

**88** *V.A. Byvaltsev, I.A. Stepanov, E.G. Belykh, M.A. Aliyev*  
Long-term Results of Surgical  
Treatment in Patients  
with Intradural Spinal Tumors

**ONCOLOGY:  
CURRENT ISSUES**

**96** *I.A. Gundyrev, L.V. Bel'skaya, V.K. Kosenok,  
E.A. Sarf*  
The Use of Synthetic Images for Solving the  
Classification Problem by the Example of Lung Cancer  
Diagnosis

**HEALTH CARE MANAGEMENT:  
CURRENT ISSUES**

**105** *E.B. Kleymenova, S.A. Payushchik, L.P. Yashina,  
G.I. Nazarenko*  
The Problem of Knowledge Translation  
in Healthcare: Tools for its Solution in the Area  
of Patient Safety

**ENDOCRINOLOGY:  
CURRENT ISSUES**

**115** *T.A. Grebennikova, Z.E. Belaya, A.G. Solodovnikov,  
A.V. Ilyin, L.V. Nikankina, G.A. Melnichenko*  
Wnt10b and Wnt3a as Biomarkers of Changes in the  
Regulation of Bone Metabolism in Patients with  
Cushing's Disease

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ПАТОФИЗИОЛОГИИ**

*Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфриева*  
Перспективное исследование  
гемостазиологических нарушений в I фазе  
тяжелого острого панкреатита

**PATHOPHYSIOLOGY:  
CURRENT ISSUES**

**122** *Y.S. Vinnik, S.S. Dunaevskaya, D.A. Antufrieva*  
Prospective Research  
of Hemostasis Disorders in the I Phase  
of Serious Acute Pancreatitis

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАЦИИ**

*И.И. Краснюк (мл.), Т.М. Кошелева, А.В. Беляцкая,  
И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Ю. Сковпень,  
А.Н. Воробьев, В.В. Грих, Л.В. Овсянникова*  
Аспекты применения индометацина в медицине  
и фармации

**PHARMACOLOGY AND PHARMACY:  
CURRENT ISSUES**

**130** *I.I. Krasnuk (Junior), T.M. Kosheleva, A.V. Belyatskaya,  
I.I. Krasnuk, O.I. Stepanova, Yuliya Skovpen',  
A.N. Vorobiev, V.V. Grikh, L.V. Ovsyannikova*  
Application of Indomethacin in Medicine and  
Pharmacy

80

**ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**

*И.Э. Есауленко, А.В. Никитин, Л.В. Васильева,  
Е.В. Гостева, И.А. Стародубцева, Е.П. Карпухина,  
Д.А. Малюков*  
К столетию Воронежского государственного  
медицинского университета им. Н.Н. Бурденко.  
История кафедры пропедевтики внутренних  
болезней

**HISTORY OF MEDICAL SCIENCE**

**135** *I.E. Esaulenko, A.V. Nikitin, L.V. Vasilieva, E.V. Gosteva,  
I.A. Starodubtseva, E.P. Karpuhina, D.A. Malukov*  
To the 100th Anniversary  
of the NN Burdenko Voronezh State  
Medical University.  
The History of the Department  
of the Propaedeutic of Internal Diseases

**ЮБИЛЕИ**

*Леонид Андреевич Ильин*

**ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS**

**141** *Leonid Andreevich Il'in*

DOI: 10.15690/vramn972

А.А. Кубанов, А.Э. Карамова, О.Г. Артамонова

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии,  
Москва, Российская Федерация

# Эффективность селективного ингибитора ФДЭ-4 у больных псориазом: клинические наблюдения

**Введение.** В основе патогенеза псориаза — хронического мультифакториального системного воспалительного заболевания с преимущественным поражением кожи и опорно-двигательного аппарата — лежит иммунное воспаление, вызванное нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов. **Цель** — представить предварительные данные об эффективности нового препарата для лечения псориаза и псориатического артрита — селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 у трех больных псориазом, оценить его безопасность и эффективность. **Клинические наблюдения.** Пациентам с диагнозом «Псориаз обыкновенный» среднетяжелой или тяжелой степени тяжести и активным псориатическим артритом, с недостаточной эффективностью, противопоказаниями или непереносимостью системной терапии метотрексатом, ацитретином и фототерапии в анамнезе был назначен селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4 (апремиласт) в дозе 30 мг внутрь, 2 раза в день (утром и вечером с интервалом между приемами 12 ч), титрованием дозы в течение 5 дней. Оценка тяжести заболевания, качества жизни пациента проводилась с использованием индексов PASI, BSA, sPGA, ptPGA, DLQI. Эффективность терапии оценивалась на 14-й нед. У всех больных достигнуто значительное клиническое улучшение (в двух случаях  $\Delta$ PASI50, в одном —  $\Delta$ PASI75; улучшение состояния ногтевых пластин кистей и стоп). **Заключение.** По данным наших наблюдений, апремиласт эффективен при лечении среднетяжелого, тяжелого псориаза, псориаза с поражением ногтевых пластин и волосистой части головы, псориатического артрита.

**Ключевые слова:** псориаз, псориатический артрит, системная терапия, апремиласт, ингибитор ФДЭ-4, клиническое наблюдение.

(Для цитирования: Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г. Эффективность селективного ингибитора ФДЭ-4 у больных псориазом: клинические наблюдения. *Вестник РАМН*. 2018;73 (2):81–87. doi: 10.15690/vramn972)

81

## Введение

Псориаз — хроническое мультифакториальное системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи и опорно-двигательного аппарата, доминирующим значением в патогенезе генетических факторов, характеризуемое нарушением пролиферации и морфологической дифференциации кератиноцитов, воспалительным процессом в дерме, обусловленное дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [1]. Заболеваемость псориазом в мире, согласно отчету Всемирной организации здравоохранения от 2016 г., варьирует от 0,09 до 11,4% [2, 3].

В основе патогенеза псориаза лежит иммунное воспаление, вызванное нарушением баланса между про- и противо-

воспалительными цитокинами. Основная роль отводится провоспалительным интерлейкинам (interleukin, IL) 12 и 23, так как стимуляция их секреции под действием триггеров приводит к дифференцировке Т-лимфоцитов на Th1 и Th17, которые высвобождают целый ряд провоспалительных цитокинов, в том числе IL17 и интерферон (interferon, IFN)  $\gamma$  [4]. Это приводит к гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, которые в свою очередь начинают вырабатывать факторы роста (фактор роста кератиноцитов, инсулиноподобный фактор роста и пр.) и адгезивные молекулы (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), усугубляя воспалительные процессы в очаге поражения [5].

Воспалительные изменения затрагивают не только кожу и опорно-двигательный аппарат, но и сердечно-со-

А.А. Kubanov, A.E. Karamova, O.G. Artamonova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

## Efficacy of Selective PDE-4 Inhibitor in Patients With Psoriasis: Clinical Observations

**Objective:** We aim to present preliminary on about the efficacy of a new drug for plaque psoriasis and psoriatic arthritis treatment - an oral selective PDE-4 inhibitor (apremilast) in 3 psoriasis patients and evaluate apremilast efficacy and safety. **Materials and methods:** The study enrolled patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis who demonstrated lack of efficacy, negative side effects or intolerance to systemic therapy with methotrexate, acitretin, and phototherapy in anamnesis. Patients were administered with apremilast according to the prescription (start 10 mg daily, stepwise increase to 30 mg taken orally twice a day). The severity was estimated by PASI, BSA, sPGA, ptPGA; the patient's quality of life was determined by DLQI. The efficacy was evaluated at week 14. **Results:** All patients reached significant clinical improvement (two patients reached  $\Delta$ PASI50, one patient  $\Delta$ PASI75, improvement of the nail plate state). **Conclusion:** According to our observations, apremilast is safe and effective for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis, scalp and nail psoriasis, and psoriatic arthritis.

**Key words:** psoriasis, psoriatic arthritis, therapy, apremilast, phosphodiesterase 4 inhibitors, case report.

(For citation: Kubanov AA, Karamova AE, Artamonova OG. Efficacy of Selective PDE-4 Inhibitor in Patients With Psoriasis: Clinical Observations. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73 (2):81–87. doi: 10.15690/vramn972)

судистую, эндокринную системы, влияют на обменные процессы и др. [6].

По данным литературы, псориатический артрит развивается в среднем у 0,05–1,2% населения и обнаруживается у 5–42% пациентов с псориазом [7].

Выбор терапии зависит от клинической формы заболевания, эффективности предшествующего лечения, а также от наличия сопутствующих патологий. В терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза и псориатического артрита используют метотрексат, циклоспорин. Однако применение данных препаратов сопряжено с высоким риском нежелательных явлений и требует обязательного клинико-лабораторного мониторинга на протяжении всего курса терапии [8, 9]. Так, метотрексат обладает гепатотоксическим действием, может вызывать миелосупрессию и, как следствие, развитие инфекционных и лимфопролиферативных заболеваний. Циклоспорин, являясь иммунодепрессантом, может вызывать повышение артериального давления и негативным образом влиять на функцию почек [10, 11].

В настоящее время широко применяются генно-инженерные биологические препараты, оказывающие иммуносупрессивный эффект, селективно блокируя определенные провоспалительные цитокины. Для лечения псориаза и псориатического артрита одобрены ингибиторы фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF)  $\alpha$  (адалimumаб, инфликсимаб, этанерцепт), блокаторы IL12/IL23 (устекинумаб), ингибитор IL-17A (секукинумаб).

Применение генно-инженерных биологических препаратов может быть сопряжено с риском развития инфекций, включая оппортунистические заболевания и реактивацию латентного туберкулеза, ухудшения течения демиелинизирующих заболеваний, развития застойной сердечной недостаточности. Возможно развитие так называемого ускользания терапевтического эффекта. Данный феномен представляет собой следствие иммуногенности, которая формируется за счет выработки аутоантител и/или нейтрализующих антител [12, 13].

Одним из путей преодоления иммуногенности является создание препаратов с иным механизмом иммуносупрессии — блокаторов сигнальных путей, в частности регуляции уровня вторичных посредников распространения внутриклеточных сигналов [14]. Таким посредником является циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), который посредством активации протеинкиназы А обеспечивает стимуляцию специфических факторов, регулирующих процессы транскрипции ДНК. Уровень цАМФ поддерживается различными внутриклеточными ферментами, в частности в клетках иммунной системы, кератиноцитах и фибробластах ферментом фосфодиэстеразой 4-го типа (ФДЭ-4) [15]. Подавление активности фермента ФДЭ-4 приводит к повышенному содержанию цАМФ — вторичного посредника распространения внутриклеточных сигналов. Молекулы цАМФ связываются с каталитическими субъединицами внутриклеточного фермента протеинкиназы А, который вызывает фосфорилирование транскрипционных факторов, отвечающих за регуляцию воспалительного ответа. Каскад фосфорилирующих реакций приводит к дезактивации нуклеарного фактора каппа В (nuclear factor kB, NF-kB) [16] и торможению продукции TNF  $\alpha$ , IL12, IL23, IL17, IL22 и других провоспалительных цитокинов, отвечающих за поддержание воспалительного процесса. Фосфорилирование таких транскрипционных факторов, как CREB (cAMP response binding protein) и ATF-1 (activating transcription factor 1), приводит к уве-

личению синтеза провоспалительных цитокинов — IL10 и др. [17, 18].

Одним из новых препаратов, влияющих на уровень вторичных посредников распространения внутриклеточных сигналов, является апремиласт — селективный ингибитор ФДЭ-4, фермент, который экспрессируется дендритными клетками, Т-лимфоцитами, макрофагами и моноцитами. ФДЭ-4 имеет четыре подтипа (А, В, С, D) и выявляется в эпителиальных клетках дыхательных путей, кератиноцитах, гладких мышцах, эндотелии сосудов и хондроцитах. Апремиласт приводит к накоплению внутриклеточного цАМФ — ключевого модулятора клеточного иммунного ответа. Это ведет к ингибированию транскрипции провоспалительных цитокинов и других клеточных реакций, таких как дегрануляция нейтрофилов и адгезия к эндотелиальным клеткам. Показано, что апремиласт уменьшает количество дендритных клеток, поступающих из костного мозга в кожу, пораженную псориазом, и экспрессию генов *IL12/IL-23p40*, *IL22*, *IL8*, *бета-дефензин 4*, *IL-17A* и *IL-23p19* [19].

Селективное блокирование ФДЭ-4 сопровождается подавлением продукции провоспалительных медиаторов, таких как TNF  $\alpha$ , IL23, IL12, IL17, IL22 и др. Одновременно с этим апремиласт повышает выработку противовоспалительных медиаторов, включая IL10, что в свою очередь обеспечивает уменьшение клеточной инфильтрации кожи и синовиальной оболочки суставов [14].

Эффективность и безопасность препарата апремиласт в лечении псориаза подтверждена результатами исследований ESTEEM 1, 2 [20].

Апремиласт одобрен для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), включая циклоспорин, метотрексат или лекарственные средства, применяемые вместе с ультрафиолетовым А-облучением, а также при лечении активного псориатического артрита у взрослых в монотерапии или в комбинации с БПВП при недостаточном ответе или непереносимости предшествующей терапии БПВП [21]. Кроме этого, апремиласт может применяться при наличии противопоказаний и непереносимости биологической терапии.

Приводим результаты собственных клинических наблюдений эффективности апремиласта.

### Клиническое наблюдение 1

Большая Т., жительница Раменского, 1963 г.р., обратилась в ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (далее ФГБУ «ГНЦДК») с диагнозом направления «Псориаз обыкновенный». При поступлении пациентка предъявляла жалобы на высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающихся умеренно выраженным зудом.

Считает себя больной с 1984 г., когда впервые отметила высыпания на коже волосистой части головы. При обращении к врачу-дерматовенерологу в кожно-венерологический диспансер по месту жительства был установлен диагноз «Псориаз». В течение 10 лет получала наружную терапию с незначительным эффектом. В 1999 г. впервые появились боли в суставах и изменения ногтевых пластинок кистей и стоп. Врач-ревматолог по месту жительства установил диагноз «Псориатический артрит», по поводу которого пациентка получала лечение нестероидными противовоспалительными средствами без выраженного положительного эффекта.



Рис. 1. Клиническое наблюдение I: общий вид больной Т. до терапии

В 2015 г. проконсультирована врачом-ревматологом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в связи с усилением болей в суставах, установлен диагноз: «Псориазический артрит, олигоартрит правой предплюсны II ст., дактилит в анамнезе, спондилит, двусторонний сакроилеит II ст., боль воспалительного ритма в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, трохантерит слева, умеренная активность, функциональная недостаточность I». Получала инъекции метотрексата внутримышечно в дозе 10 мг. На фоне терапии наблюдалось повышение аспарат- и аланинаминотрансфераз в биохимическом анализе крови.

С 2015 по 2017 г. получала терапию в виде ПУВА-ванн с временным положительным эффектом.

В сентябре 2017 г. в связи с появлением новых высыпаний и усилением болей в суставах (правый тазобедренный, правый коленный, правый голеностопный суставы, первый межфаланговый сустав правой стопы) обратилась к врачу-дерматовенерологу в ФГБУ «ГНЦДК».

При поступлении кожный патологический процесс носил распространенный характер. Высыпания локализовались на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей (рис. 1). На коже волосистой части головы высыпания были представлены множественными папулами и бляшками розового и ярко-розового цвета, на коже туловища, верхних и нижних конечностей — красного и ярко-красного цвета с умеренной инфильтрацией и выраженным крупнопластинчатым шелушением.

Ногтевые пластины пальцев кистей и стоп изменены. Отмечались подногтевой гиперкератоз, симптом «на-

перстка», на ногтевых пластинах первых пальцев обеих кистей — симптом «масляного пятна».

При пальпации — болезненность правых тазобедренного, коленного, голеностопного суставов, первого межфалангового сустава правой стопы.

Проведены общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализы на ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, консультация фтизиатра, тест на беременность. В биохимическом анализе крови (от 09.08.2017) выявлено повышение холестерина общего до 7,63 Ммоль/л (референсные значения 3,6–6,7 Ммоль/л) и липопротеинов низкой плотности до 3,84 Ммоль/л (референсные значения <3,37). Тест на беременность отрицательный.

Учитывая тяжесть процесса (табл. 1), анамнез заболевания, наличие псориазического артрита, поражение ногтевых пластин кистей и стоп, неэффективность предшествующей системной терапии (фототерапия, метотрексат), рекомендована терапия апремиластом в дозе 30 мг 2 раза в день с обязательным начальным титрованием дозы в течение 5 дней.

К 14-й нед лечения наблюдалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса в виде частичного регресса высыпаний, значительного уменьшения эритемы, инфильтрации и шелушения (табл. 2; рис. 2). Боли в суставах не беспокоят. При пальпации правых тазобедренного, коленного, голеностопного суставов, первого межфалангового сустава правой стопы болезненности нет. В период терапии были зарегистрированы головная боль в течение 4 дней, диарея в течение 2 дней (до 2 раз/сут) в первые 2 нед приема препарата.

Таблица 1. Исходные показатели тяжести заболевания

Пациенты	PASI	BSA, %	sPGA	DLQI, баллы	ptPGA	ЧБС/ЧПС
1	31,8	52	3	17	Сильные проявления	4/0
2	33,3	68	4	21	Сильные проявления	-
3	10	12	3	16	Умеренные проявления	10/2

Примечание. Здесь и в табл. 2: PASI, BSA, sPGA, DLQI, ptPGA — индексы тяжести заболевания и качества жизни пациента, ЧБС/ЧПС — число болезненных/припухших суставов.

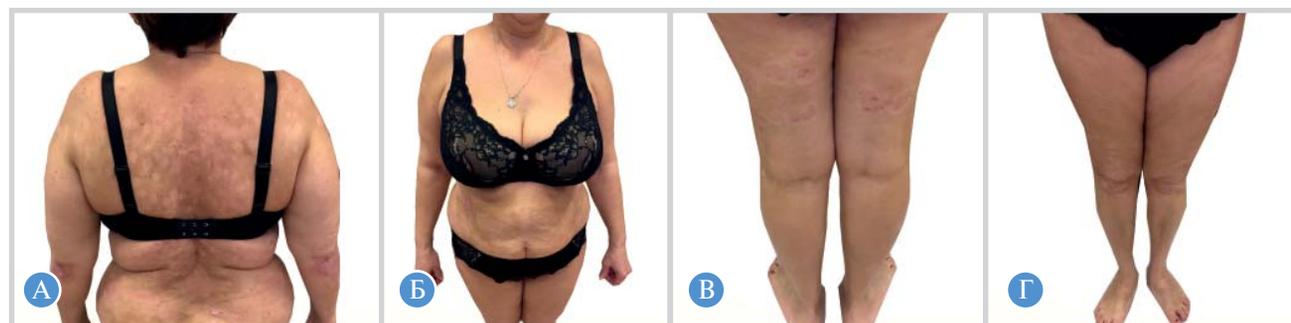


Рис. 2. Клиническое наблюдение I: общий вид больной Т. через 14 нед терапии апремиластом

Таблица 2. Показатели тяжести заболевания на 14-й нед терапии

Пациенты	PASI	BSA, %	sPGA	DLQI, баллы	ptPGA	ЧБС/ЧПС
1	9,4	13	2	6	Легкие проявления	0/0
2	9,3	38	2	3	Легкие проявления	-
3	1	0,5	1	10	Проявления почти отсутствуют	2/2



Рис. 3. Клиническое наблюдение 2: общий вид больного Б. до терапии

Нежелательные явления были выражены слабо, купировались самостоятельно, не требовали отмены препарата или назначения дополнительной терапии.

84

**Клиническое наблюдение 2**

Больной Б., житель Твери, 1996 г.р., обратился в ФГБУ «ГНЦДК» с направительным диагнозом «Псориаз обыкновенный». При поступлении предъявлял жалобы на высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающихся умеренно выраженным зудом.

Считает себя больным с 2006 г., когда впервые отметил появление высыпаний на коже в крестцовой области. При обращении к врачу-дерматовенерологу в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства был установлен диагноз «Псориаз», проводилась терапия наружными средствами с незначительным эффектом. С 2014 г. в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства проводилось лечение метотрексатом внутримышечно в дозе 10 мг с последующей отменой из-за возникновения побочных реакций в виде тошноты, рвоты. Получал узкополосную средневолновую фототерапию, ПУВА-терапию с незначительным эффектом.

В октябре 2017 г. отмечал появление новых высыпаний, в связи с чем обратился к врачу-дерматовенерологу в ФГБУ «ГНЦДК».

При поступлении кожный патологический процесс носил распространенный характер. Высыпания локализовались на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей (рис. 3). На коже волосистой части головы, туловища, верхних конечностей высыпания были представлены множественными па-

пулами и бляшками, на груди и животе — сливающимися в крупные очаги поражения ярко-красного цвета, с умеренными инфильтрацией и шелушением; на коже нижних конечностей — папулы и бляшки ярко-красного цвета, местами с синюшным оттенком, с выраженными инфильтрацией и шелушением.

Ногтевые пластины кистей и стоп изменены. Подногтевой гиперкератоз и симптом «масляного пятна» отмечались на ногтевых пластинах 1, 2, 4 и 5-го пальцев правой стопы и 1, 2, 5-го пальцев левой стопы, симптом «наперстка» — на ногтевой пластине 4-го пальца правой кисти.

Проведены общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализы на ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, консультация фтизиатра. В биохимическом анализе крови (от 27.10.2017) выявлено повышение аланинаминотрансферазы до 42,2 МЕ/л (референсные значения <41 МЕ/мл); остальные показатели находились в пределах референсных значений. Сопутствующей патологии нет.

Учитывая тяжесть процесса (см. табл. 1), анамнез заболевания, наличие псориатического артрита, поражение ногтевых пластин кистей и стоп, неэффективность предшествующей системной терапии (фототерапия, метотрексат), рекомендована терапия апремиластом в дозе 30 мг 2 раза в день с обязательным начальным титрованием дозы в течение 5 дней.

На фоне терапии отмечалась выраженная положительная динамика. К 14-й нед лечения отмечен частичный регресс высыпаний: отдельные элементы полностью исчезли, значительно уменьшились эритема, инфильтрация и шелушение (см. табл. 2; рис. 4). Ногтевые пластины кистей и стоп — без изменений. Нежелательные явления не зарегистрированы.



Рис. 4. Клиническое наблюдение 2: общий вид больного Б. через 14 нед терапии апремиластом

**Клиническое наблюдение 3**

Больная У., жительница Москвы, 1992 г.р., обратилась в ФГБУ «ГНЦДК» с направительным диагнозом «Псориаз обыкновенный». При поступлении пациентка предъявляла жалобы на высыпания на коже волосистой части головы и в области больших половых губ, сопровождающиеся умеренно выраженным зудом, на боль и припухлость суставов.

Считает себя больной с 2009 г., когда впервые отметила появление высыпаний на коже волосистой части головы и лица, в связи с чем обратилась в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где был установлен диагноз «Псориаз», назначены наружные средства с незначительным положительным эффектом. После родоразрешения путем кесарева сечения в 2017 г. отмечает появление новых высыпаний и болей в суставах (плечевых, правом локтевом и лучезапястном, первом пястно-фаланговом суставе правой стопы и третьем проксимальном межфаланговом суставе правой кисти); припухлость первого пястно-фалангового сустава правой стопы и третьего проксимального межфалангового сустава правой кисти. Ревматологом установлен диагноз: «Псориатический артрит, олигоартрит 3-й степени активности, функциональный класс 1–2». Назначен метотрексат перорально в дозе 10 мг с последующей отменой вследствие развития побочных явлений в виде тошноты.

В связи с ухудшением кожного процесса обратилась к врачу-дерматовенерологу в ФГБУ «ГНЦДК».

При поступлении патологический кожный процесс носил распространенный характер с локализацией высыпаний на коже волосистой части головы и в области больших половых губ. На коже волосистой части головы высыпания были представлены множественными папулами и бляшками ярко-красного цвета, с выраженной инфильтрацией и очень выраженным крупнопластинчатым шелушением, в области больших половых губ — папулами и бляшками ярко-красного цвета с выраженными инфильтрацией и шелушением.

На стопах были поражены ногтевые пластины 1, 3, 4 и 5-го пальцев правой стопы и 1, 2, 3, 4 и 5-го пальцев левой стопы, отмечались подногтевой гиперкератоз, симптом «масляного пятна». Онихолизис отмечался на всех ногтевых

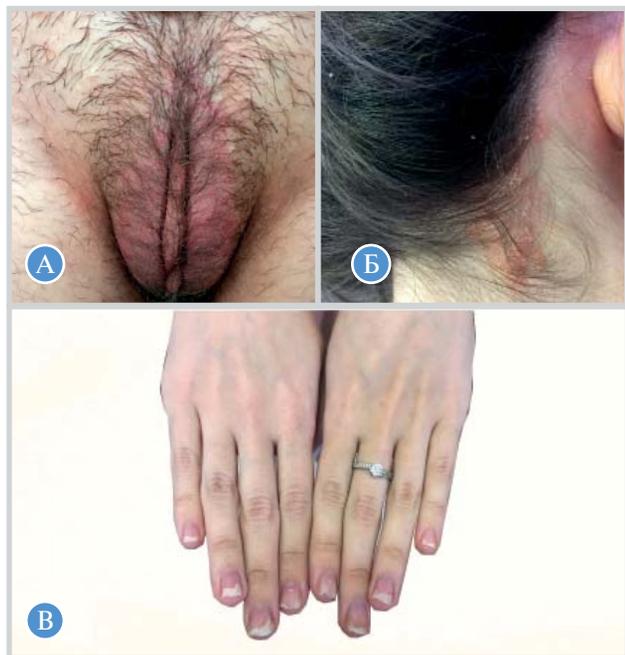


Рис. 5. Клиническое наблюдение 3: больная У. до терапии

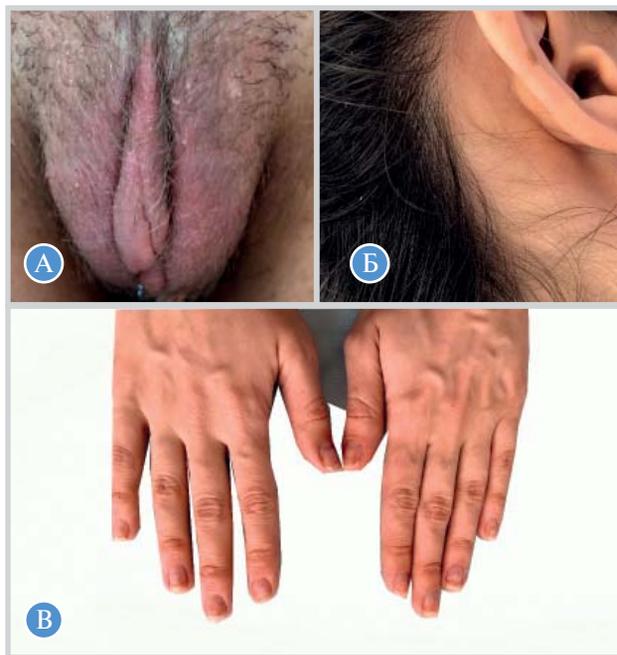


Рис. 6. Клиническое наблюдение 3: больная У. через 14 нед терапии апремиластом

пластинах кистей, а на ногтевых пластинах 2 и 3-го пальцев обеих кистей — симптом «масляного пятна» (рис. 5).

При осмотре — болезненность при пальпации и припухлость первого пястно-фалангового сустава правой стопы и проксимального межфалангового сустава 3-го пальца правой кисти.

Проведены общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализы на ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, консультация фтизиатра, тест на беременность. В общем анализе крови (от 26.10.2017) выявлено повышение скорости оседания эритроцитов до 54 мм/ч (референсные значения 2–15 мм/ч); в биохимическом анализе крови (от 26.10.2017) — повышение ревматоидного фактора до 17,2 МЕ/мл (референсные значения <14 МЕ/мл). Остальные показатели находились в пределах референсных значений. Тест на беременность отрицательный. Сопутствующей патологии нет.

Учитывая тяжесть процесса (см. табл. 1), анамнез заболевания, наличие псориатического артрита, поражение ногтевых пластин кистей и стоп, неэффективность предшествующей системной терапии (метотрексат), рекомендована терапия апремиластом в дозе 30 мг 2 раза в день с обязательным начальным титрованием дозы в течение 5 дней.

К 14-й нед лечения высыпания на коже в области больших половых губ полностью регрессировали; на коже волосистой части головы при сохранении умеренно выраженного зуда наблюдалось значительное уменьшение площади высыпаний, эритемы, инфильтрации, шелушения (рис. 6). Пациентка отмечала уменьшение боли в суставах. При осмотре первого пястно-фалангового сустава правой стопы и проксимального межфалангового сустава третьего пальца правой кисти припухлость сохранялась, болезненность при пальпации уменьшилась.

В период наблюдения были зарегистрированы эпизодические носовые кровотечения, незначительные головные боли. В течение первых 2 нед зафиксирована диарея (до 3 раз/сут).

Нежелательные явления были выражены слабо, купировались самостоятельно, не требовали отмены препарата или назначения дополнительной терапии.

## Обсуждение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют эффективность и безопасность терапии апремиластом большим псориазом и псориатическим артритом с непереносимостью/неэффективностью метотрексата. У всех больных достигнуто значительное клиническое улучшение (в двух случаях ΔPASI50, в одном — ΔPASI75; улучшение состояния ногтевых пластин).

Значительно улучшилось качество жизни по дерматологическим индексам качества жизни (DLQI, рPGA). У всех наблюдавшихся пациентов отмечалось значительное снижение данных показателей (см. табл. 1, 2).

Наблюдавшиеся нежелательные явления были легкой степени тяжести, переходящими, купировались самостоятельно, не требовали отмены препарата и назначения дополнительной терапии.

В настоящее время пациенты продолжают получать терапию апремиластом и находятся под наблюдением дерматолога.

## Заключение

Таким образом, по данным наших наблюдений, апремиласт эффективен при лечении среднетяжелого,

тяжелого псориаза, псориаза с поражением ногтевых пластин и волосистой части головы, псориатического артрита.

## Информированное согласие

От каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, использование медицинских данных, изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (пациент № 1 — согласие от 09.08.2018, пациент № 2 — согласие от 27.10.2017, пациент № 3 — согласие от 26.10.2017).

## Источник финансирования

Клиническое наблюдение выполнено при финансовой поддержке ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России.

## Конфликт интересов

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. Кубановой А.А. — М.: Деловой экспресс; 2016. — 768 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by Kubanova A.A. Moscow: Delovoi ekspress; 2016. 768 p. (In Russ).]
2. who.int [Internet]. World Health Organisation: Global report on psoriasis, 2016 [cited 2018 Feb 27]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf).
3. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1303–1310. doi: 10.1111/bjd.12230.
4. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):141–150. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.036.
5. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):13–23. doi: 10.1016/j.det.2014.09.002.
6. Li K, Armstrong AW. A review of health outcomes in patients with psoriasis. *Dermatol Clin*. 2012;30(1):61–72. doi: 10.1016/j.det.2011.08.012.
7. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Под ред. Насонова Е.Л. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. — 464 с. [Revmatologiya. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Ed by Nasonov E.L. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ).]
8. Peterson G, Silfast-Kaiser A, Menter A. Systemic therapies in psoriasis. In: Yamauchi PS, editor. *Biologic and systemic agents in dermatology*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2018. pp. 145–158. doi: 10.1007/978-3-319-66884-0\_16.
9. Foulkes AC, Warren RB. Pharmacogenomics and the resulting impact on psoriasis therapies. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):149–160. doi: 10.1016/j.det.2014.09.011.
10. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol*. 2005;152(4):597–615. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06563.x.
11. Kelly JB 3rd, Foley P, Strober BE. Current and future oral systemic therapies for psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):91–109. doi: 10.1016/j.det.2014.09.008.
12. Abuabara K, Wan J, Troxel AB, et al. Variation in dermatologist beliefs about the safety and effectiveness of treatments for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(2):262–269. doi: 10.1016/j.jaad.2012.07.007
13. Hsu L, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(10):949–958. doi: 10.1586/1744666X.2013.836060.
14. Wcisło-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezińska-Wcisło L, et al. Newer treatments of psoriasis regarding IL-23 inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitors, and Janus kinase inhibitors. *Dermatol Ther*. 2017;30(6):e12555. doi: 10.1111/dth.12555.
15. Schafer PH, Truzzi F, Parton A, et al. Phosphodiesterase 4 in inflammatory diseases: Effects of apremilast in psoriatic blood and in dermal myofibroblasts through the PDE4/CD271 complex. *Cell Signal*. 2016;28(7):753–763. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.01.007.
16. Jimenez JL, Punzon C, Navarro J, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors prevent cytokine secretion by T lymphocytes by inhibiting nuclear factor-kappaB and nuclear factor of activated T cells activation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299(2):753–759.
17. Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol*. 2010;159(4):842–855. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00559.x.
18. Schett G, Sloan VS, Stevens RM, Schafer P. Apremilast: a novel PDE4 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(5):271–278. doi: 10.1177/1759720X10381432.
19. Vujic I, Herman R, Sanlorenzo M, et al. 014 Apremilast in psoriasis — a prospective real-world study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(10):S195. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.110.
20. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe

plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(1):37–49. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049.

21. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2277–2294. doi: 10.1111/jdv.13354.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кубанов Алексей Алексеевич (Alexey A. Kubanov, MD, PhD, Professor)**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России  
**Адрес:** 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3 стр. 6, **тел.:** +7 (499) 785-20-83, **e-mail:** alex@cnikvi.ru,  
**SPIN-код:** 8771-4990, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

**Карамова Арфеня Эдуардовна (Arfenya E. Karamova, MD, PhD)**, кандидат медицинских наук, заведующая отделом дерматологии ФГБУ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России  
**Адрес:** 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3 стр. 6, **тел.:** +7 (499) 785-20-96, **e-mail:** karamova@cnikvi.ru,  
**SPIN-код:** 3604-6491, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

**Артамонова Ольга Григорьевна (Olga G. Artamonova, PG student)**, аспирант ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России  
**Адрес:** 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3 стр. 6, **e-mail:** artamonova\_olga@list.ru, **SPIN-код:** 3308-3330,  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>

## Анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга

**Обоснование.** Интрадуральные опухоли спинного мозга включают в себя экстремедулярные и интрамедулярные объемные образования. Поиск литературных источников в базах данных Pubmed, Medline и eLibrary показал наличие единичных исследований, посвященных изучению отдаленных результатов хирургического лечения интрадуральных опухолей спинного мозга. Данные клинические серии включают в себя небольшое количество пациентов и не учитывают факторы, влияющие на клинический исход хирургического лечения. **Цель исследования** — оценить отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга, а также определить основные факторы, влияющие на клиничко-неврологические исходы оперативных вмешательств у данной группы пациентов. **Методы.** В исследование включены медицинские карты 277 пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга, из них 244 с экстремедулярными и 33 с интрамедулярными гистологическими вариантами спинального новообразования. Проанализированы клиничко-неврологические исходы хирургического лечения пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга, а также факторы, влияющие на указанные исходы. **Результаты.** При сравнении степени неврологического дефицита у пациентов с интрадуральными экстремедулярными опухолями до операции, в раннем послеоперационном периоде и спустя 6 мес от момента выполнения оперативного вмешательства достоверных различий не выявлено ( $p=0,241$ ). Тем не менее при сравнении указанных показателей в сроки 12; 24; 36; 48 и 60 мес после выполнения операции отмечены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ). Сравнение степени неврологического дефицита у пациентов с интрамедулярными опухолями по шкале McCormick до операции, в раннем послеоперационном периоде, а также в сроки 6 и 12 мес после выполнения оперативного вмешательства не показало статистически значимых различий ( $p=0,437$ ). Сравнение указанных клиничко-неврологических показателей в сроки 24; 26; 48 и 60 мес продемонстрировало достоверное различие ( $p<0,001$ ). На исходы хирургического лечения указанных групп пациентов достоверно влияют показатели степени риска по шкале ASA (отношение шансов 2,138; 95%-й доверительный интервал 3,346–12,145) и использование интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ОШ 2,84; 95% ДИ 1,67–9,56). **Заключение.** Исследование продемонстрировало, что в большинстве случаев хирургического лечения с достижением максимально возможной степени резекции опухолевой ткани у пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга в отдаленном периоде отмечены хорошие и отличные результаты. Анализ влияния различных факторов на клиничко-неврологические исходы у исследуемой группы пациентов показал, что применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и степень операционно-анестезиологического риска по шкале ASA оказывают достоверное влияние.

**Ключевые слова:** интрадуральные опухоли спинного мозга, хирургическое лечение, отдаленные результаты, модифицированная шкала McCormick, факторы, осложнения.

(Для цитирования): Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г., Алиев М.А. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга. *Вестник РАМН.* 2018;73 (2):88–95. doi: 10.15690/vramn945)

### Введение

Интрадуральные опухоли спинного мозга включают в себя экстремедулярные и интрамедулярные объемные образования. Экстремедулярные опухоли составляют 53–68,5% всех опухолей спинного мозга. Из них шванномы выявляются в 30–40%, а менингиомы — в 25% случаев. Опухоли другой гистологической природы встречаются значительно реже [1, 2]. Частота интрамедулярных опухолей составляет 10–18% от общего числа опухолей спинного мозга. Большая часть указанных объемных образований представлена опухолями глиального ряда. Чаще встречаются эпендимомы (63–65%), астроцитомы (24–30%), реже глиобластомы (7%), олигодендроглиомы (3%) и другие гистологические варианты опухолей [3]. По данным D. Samartzis с соавт. [4], интрамедулярные опухоли составляют 20–30% всех первичных опухолей спинного мозга, в то время как экстремедулярные опухоли встречаются в 70–80% случаев. Как известно, интрадуральные опухоли спинного мозга долгое время не имеют клиничко-неврологических

проявлений, что служит основной причиной позднего обращения пациентов за специализированной нейрохирургической помощью [5]. В мультицентровом исследовании K. Hirano с соавт. [6] отмечено, что среди всех случаев первичных интрадуральных опухолей спинного мозга 54,7% относились к группе экстремедулярных, а наиболее распространенным гистологическим вариантом являлись шванномы. По нашим данным, частота встречаемости экстремедулярных опухолей составляет 80–90% среди всех опухолей спинного мозга [7], в другом отечественном исследовании отмечено, что распространенность интрамедулярных спинальных опухолей варьирует в пределах 5–10% [8].

Поиск литературных источников в базах данных Pubmed, Medline и eLibrary показал наличие единичных исследований, посвященных изучению отдаленных результатов хирургического лечения интрадуральных опухолей спинного мозга. Данные клинические серии включают в себя небольшое количество пациентов и не учитывают факторы, влияющие на клинический исход хирургического лечения [9–13].

**Цель исследования** — оценить отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга, а также определить основные факторы, влияющие на клинико-неврологические исходы оперативных вмешательств у данной группы пациентов.

## Методы

### Дизайн исследования

Выполнено открытое наблюдательное неконтролируемое нерандомизированное моноцентровое ретроспективное исследование.

### Критерии соответствия

Предметом изучения в исследовании являлась медицинская документация пациентов, прооперированных по поводу интрадуральных (экстремедуллярных и интрамедуллярных) опухолей спинного мозга в период с июля 2009 по январь 2018 г.

**Критерии включения медицинских карт в исследование:**

- 1) наличие интрадуральных (экстремедуллярных и интрамедуллярных) опухолей спинного мозга;
- 2) наличие патоморфологического подтверждения последних;
- 3) выполнение оперативного вмешательства в соответствии со стандартным протоколом.

**Критерии исключения:**

- 1) тяжелые нарушения проводимости и ритма сердца;
- 2) тяжелое течение артериальной гипертензии;

- 3) декомпенсированный сахарный диабет;
- 4) тяжелая сердечная и/или дыхательная недостаточность;
- 5) тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность;
- 6) множественное метастатическое поражение органов и тканей.

### Условия проведения

Исследование выполнено на базе Центра нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД-Медицина» (Иркутск, Российская Федерация).

### Продолжительность исследования

Исследование проведено в 2018 году.

### Описание медицинского вмешательства

В настоящее исследование включена медицинская документация той группы пациентов, тактика хирургического лечения которой соответствовала нижеследующему стандартному протоколу. Всем пациентам в предоперационном периоде выполнены комплексное клинико-неврологическое обследование, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) спинного мозга на уровне поражения с внутривенным контрастированием в различных режимах (рис. 1, 2). Во всех случаях удаление опухолей проведено одной хирургической бригадой с достижением максимально возможной степени резекции при помощи микронейрохирургической техники, интраоперационного нейрофизиологического мониторинга ISIS IOM (Inomed, Германия) и под увеличением операционного

V.A. Byvaltsev<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>, I.A. Stepanov<sup>1</sup>, E.G. Belykh<sup>1</sup>, M.A. Aliyev<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

<sup>4</sup> Irkutsk State Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Institute of Nuclear Physics n.a. G.I. Budker of the SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation

## Long-term Results of Surgical Treatment in Patients with Intradural Spinal Tumors

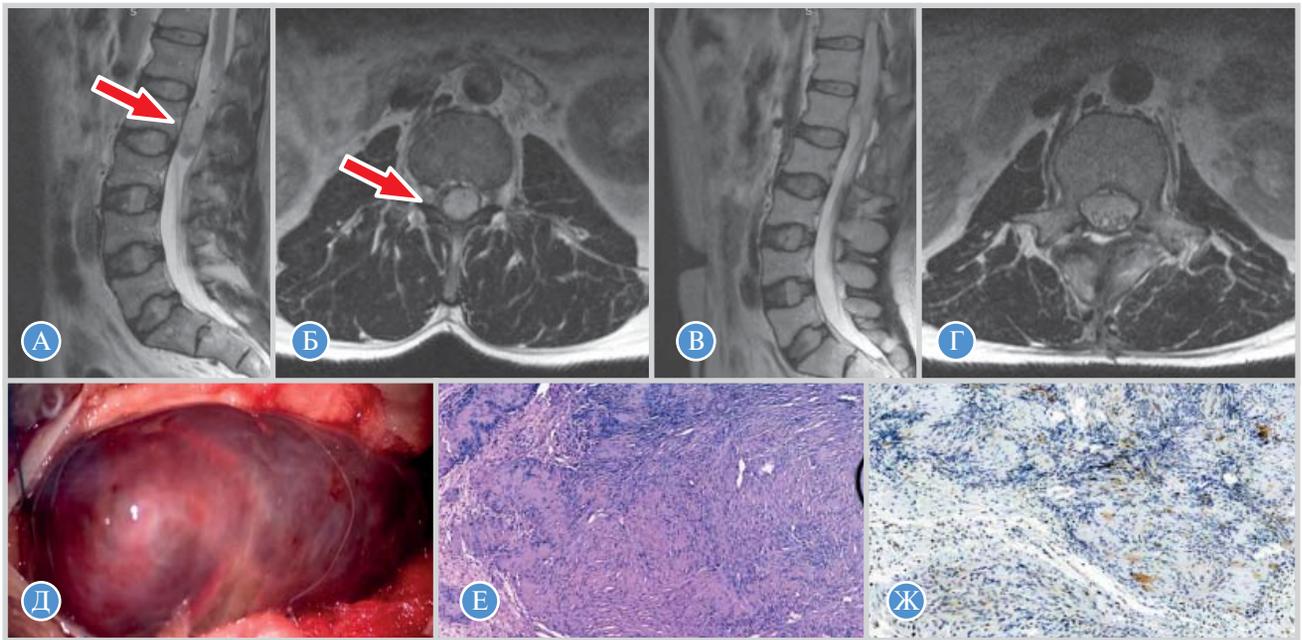
**Background:** Intradural spinal cord tumors include extramedullary and intramedullary tumors. The search for literature sources in the Pubmed, Medline, and E-Library databases detected a little number of researches on the long-term results of the surgical treatment of intradural spinal cord tumors. These clinical series include a small number of patients and do not consider the factors influencing clinical outcomes of surgical treatment.

**Aim:** To evaluate the long-term results of surgical treatment in patients with intradural spinal cord tumors, to identify the main factors influencing the clinical and neurological outcomes of surgical interventions in this group of patients. **Materials and methods:** The study included 277 medical records of 244 patients with intradural extramedullary and 33 patients with intradural intramedullary tumors of the spinal cord. Clinical-neurological outcomes of surgical treatment in patients with intradural spinal cord tumors and factors influencing the outcomes were analyzed.

**Results:** When comparing the degree of neurologic deficit in patients with intradural extramedullary tumors prior to surgery, no significant differences were found ( $p=0.241$ ) both in the early postoperative period and 6 months after the surgery. Nevertheless, when comparing these indicators in a period of 12, 24, 36, 48, and 60 months after the surgery, statistically significant differences were revealed ( $p<0.001$ ). There was no statistically significant difference ( $p=0.437$ ) between the scores in patients with intramedullary tumors on the modified McCormick Scale preoperatively, at the 6-month and one-year follow-up; however, comparison of the clinical and neurological indicators at 24, 26, 48, and 60 months revealed a significant difference ( $p<0.001$ ). The surgery outcomes in considered groups of patients were significantly influenced by the following indicators: the ASA risk level (odds ratio (OS) 2.138; 95% confidence interval (95% CI) 3.346–12.145) and intraoperative neurophysiological monitoring (OR 2.84; 95% CI 1.67–9.56). **Conclusion:** The study registered good and excellent long-term outcomes in most cases of intradural spinal cord tumors when the maximum possible tumor excision was performed. Analysis of the influence of various factors on the clinical and neurological outcomes in the study group of patients showed that the use of intraoperative neurophysiological monitoring and the degree of operational and anesthetic risk according to the ASA scale have a significant effect.

**Key words:** intradural spinal cord tumors, surgical treatment, long-term results, modified McCormick scale, factors, complications.

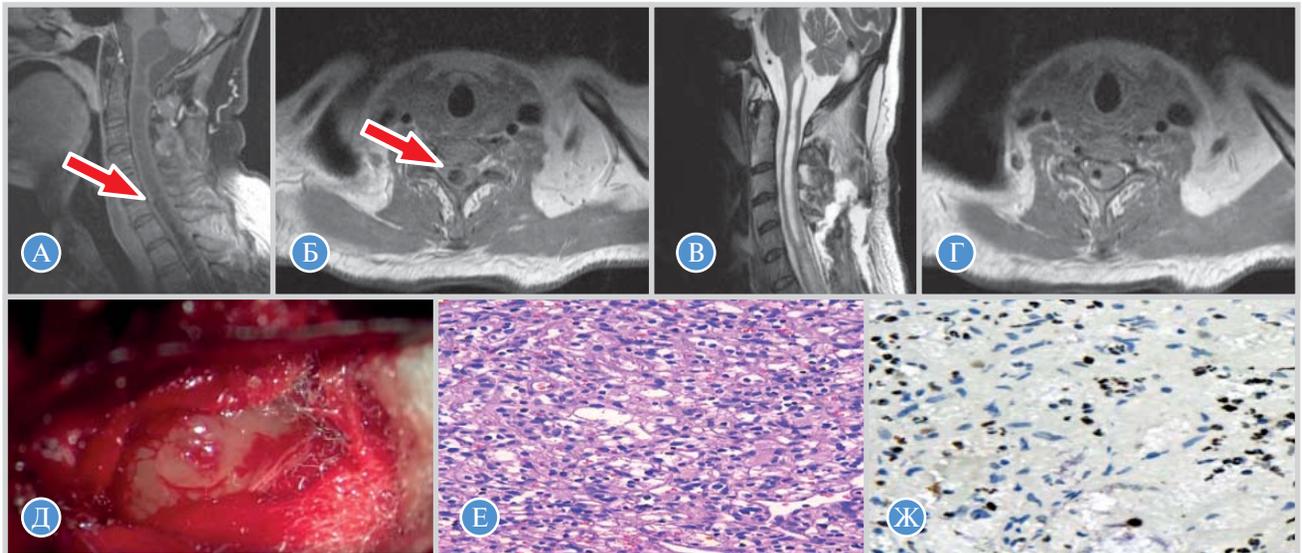
(For citation: Byvaltsev VA, Stepanov IA, Belykh EG, Aliyev MA. Long-term Results of Surgical Treatment in Patients with Intradural Spinal Tumors. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73 (2):88–95. doi: 10.15690/vramn945)



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная и патоморфологическая картина интрадуральной экстрамедуллярной опухоли спинного мозга (невринома) на уровне нижнего края тела позвонка L<sub>1</sub> (указано стрелкой)

90

*Примечание.* А — T2-ВИ, сагиттальный срез (до операции); Б — T2-ВИ, аксиальный срез (до операции); В — T2-ВИ, сагиттальный срез (спустя 36 мес после операции); Г — T2-ВИ, аксиальный срез (спустя 36 мес после операции); Д — интраоперационная фотография; Е — световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином, картина эпителиоидного типа невриномы; Ж — окраска моноклональными антителами МІВ-1, индекс пролиферативной активности Кі-67 — 2%. T2 — время релаксации, T2-ВИ — T2-взвешенное изображение.



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная и патоморфологическая картина интрадуральной интрамедуллярной опухоли спинного мозга (гемангиобластома) на уровне тела С<sub>6</sub> позвонка (указано стрелкой)

*Примечание.* А — T1-ВИ, сагиттальный срез (до операции); Б — T1-ВИ, аксиальный срез (до операции); В — T1-ВИ, сагиттальный срез (спустя 24 мес после операции); Г — T1-ВИ, аксиальный срез (спустя 24 мес после операции); Д — интраоперационная фотография; Е — световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином, картина гемангиобластомы; Ж — окраска моноклональными антителами МІВ-1, индекс пролиферативной активности Кі-67 — 3–4%. T1 — время релаксации, T1-ВИ — T1-взвешенное изображение.

микроскопа OPMI Pentero 900 (Carl Zeiss, Германия). При прогнозировании злокачественной природы объемного образования и/или ее высокого пролиферативного потенциала по данным диффузионно-взвешенной МРТ [14] использована флуоресцентная навигация с препаратом 5-аминолевулиновой кислоты Аласенс (НИОПИК, Россия) в режиме визуализации Blue-400 согласно современным клиническим рекомендациям. Удаленные объемные образования подвергались патоморфологическому исследованию.

### Исходы исследования

#### Основной исход исследования

Проанализированы клиничко-неврологические исходы хирургического лечения пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга; факторы, влияющие на указанные исходы, а также степень резекции опухолей.

#### Дополнительные исходы исследования

Изучены возраст, пол пациентов, локализация с патоморфологической характеристикой интрадураль-

ных опухолей спинного мозга, длительность оперативного вмешательства, объем кровопотери, а также частота встречаемости рецидивов опухолей.

**Методы регистрации исходов**

Клинико-неврологический статус пациентов оценивался с помощью модифицированной шкалы McCormick, а субъективная удовлетворенность пациентов оперативным вмешательством — путем анализа шкалы Mas nab. Указанные параметры регистрировались у всех пациентов до выполнения операции, в раннем послеоперационном периоде, а также в сроки контрольных госпитализаций, рекомендованных через 6; 12; 24; 36; 48 и 60 мес после выполнения оперативного вмешательства.

Для анализа влияния на клинико-неврологические исходы хирургического лечения пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга выделены следующие факторы: степень операционно-анестезиологического риска по шкале ASA (The American Society of Anesthesiologists), возраст, пол пациентов, использование интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и степень резекции опухолевой ткани.

Степень резекции опухолей оценивалась путем сравнения снимков МРТ в различных режимах, полученных с помощью аппарата Siemens Magnetom Essenza 1,5 T (Германия) до и после выполнения оперативного вмешательства с введением контрастного вещества Ультравист (Bayer Schering Pharma AG, Германия). Полученные МР-изображения анализировались двумя специалистами, подсчет степени резекции опухолей выполнялся с помощью программного обеспечения RadiAnt DICOM Viewer.

Локализация и верификация рецидива интрадуральных опухолей спинного мозга верифицировалась с помощью сагиттальных МР-изображений и подтверждалась интраоперационно [15]. Патоморфологическая характеристика опухолей определялась в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения от 2007 г. [16]. Длительность оперативного вмешательства измерялась от момента выполнения разреза и до ушивания кожи. Объем кровопотери оценивался с учетом количества аспирированной крови и иригированных в рану физиологического раствора и антисептических средств.

**Этическая экспертиза**

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (протокол № 7/1 от 10.02.2017). Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации [17].

**Статистический анализ**

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Все измерения проверены на нормальность с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Полученные данные оценены с помощью методов описательной статистики (абсолютных и относительных величин). Для сравнения клинико-неврологических исходов хирургического лечения по модифицированной шкале McCormick до и в различные периоды после выполнения оперативного вмешательства использовали непараметрический критерий Вилкоксона. С целью оценки влияния различных факторов на клинико-неврологические исходы оперативного лечения выполнен однофакторный анализ. Факторы со значением  $p < 0,05$  исследованы методом бинарной логистической регрессии. Порог значимости  $p$  выбран равным 0,05.

**Результаты**

**Участники исследования**

В исследование включены медицинские карты 277 пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга, из них 244 с экстремедулярными и 33 с интрамедулярными гистологическими вариантами спинального новообразования. Среди пациентов было 137 женщин и 140 мужчин, возраст которых варьировал от 31 до 76 лет (средний возраст составил  $56,8 \pm 12,7$  года).

**Основные результаты исследования**

Клинико-неврологические исходы хирургического лечения пациентов с интрадуральными экстремедулярными опухолями по шкале McCormick представлены в табл. 1. При сравнении степени неврологического дефицита до операции, в раннем послеоперационном периоде и спустя 6 мес от момента выполнения оперативного вмешательства достоверных различий не выявлено ( $p = 0,241$ ). Тем не менее при сравнении указанных показателей в сроки 12; 24; 36; 48 и 60 мес после выполнения операции отмечены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Анализ субъективной удовлетворенности пациентов результатами оперативного вмешательства по шкале Mas nab в динамике выявил преимущественно хорошие и отличные исходы — более 90% (рис. 3).

Анализ клинико-неврологических исходов хирургического лечения у пациентов с интрадуральными интрамедулярными опухолями спинного мозга представлен в табл. 2. Сравнение степени неврологического дефицита по шкале McCormick до операции, в раннем послеоперационном периоде, а также в сроки 6 и 12 мес после выполнения оперативного вмешательства не показало статистически значимых различий ( $p = 0,437$ ). Сравнение указанных клинико-неврологических показателей в сро-

**Таблица 1.** Клинико-неврологические исходы хирургического лечения пациентов с интрадуральными экстремедулярными опухолями по шкале McCormick

Степень неврологического дефицита по шкале McCormick	Сроки наблюдения за пациентами, мес							
	До операции	После операции	6	12	24	36	48	60
	Количество пациентов, n							
1	25	24	29	42	58	66	84	102
2	86	90	95	113	127	136	132	127
3	113	112	108	81	56	41	27	14
4	14	12	8	5	2	1	1	1
5	6	6	4	3	1	0	0	0

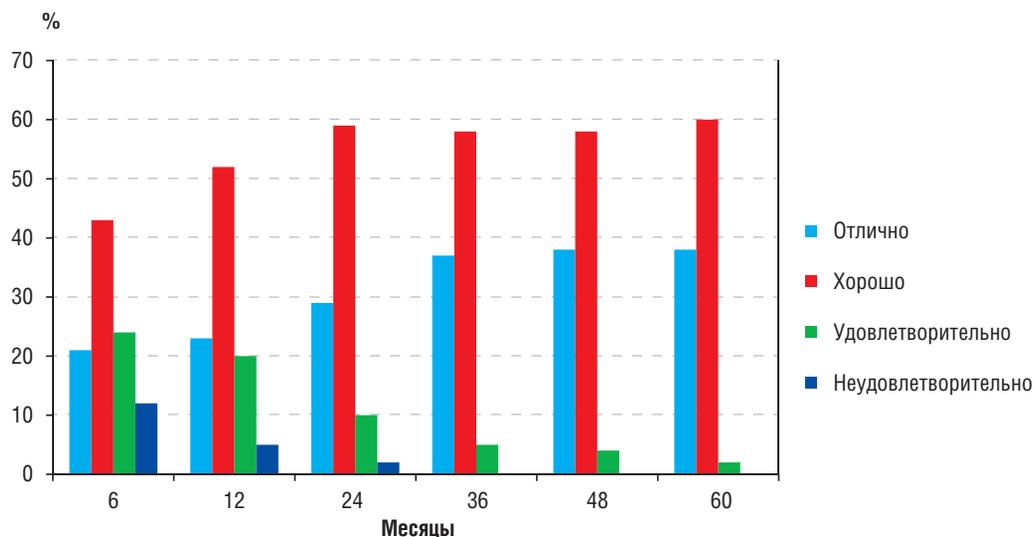


Рис. 3. Субъективная удовлетворенность оперативным вмешательством по шкале Маснаб группы пациентов с интрадуральными экстрамедуллярными опухолями спинного мозга

Таблица 2. Клинико-неврологические исходы хирургического лечения пациентов с интрадуральными интрамедуллярными опухолями по шкале McCormick

Степень неврологического дефицита по шкале McCormick	Сроки наблюдения за пациентами, мес							
	До операции	После операции	6	12	24	36	48	60
	Количество пациентов, n							
1	3	4	6	9	12	13	15	19
2	14	12	14	15	14	17	16	13
3	9	10	9	7	6	3	2	1
4	5	6	4	2	1	0	0	0
5	2	1	0	0	0	0	0	0

ки 24; 26; 48 и 60 мес продемонстрировало достоверное различие ( $p < 0,001$ ). При оценке субъективной удовлетворенности пациентов выполненным хирургическим вмешательством также выявлено преобладание хороших и отличных результатов – более 85% (рис. 4).

При анализе влияния различных факторов на клинико-неврологические исходы у пациентов после проведенного хирургического лечения интрадуральных спинальных опухолей, выполненном с помощью модели бинарной логистической регрессии, отмечено, что достоверно влияют такие показатели, как степень риска по шкале ASA (отношение

шансов 2,138; 95%-й доверительный интервал 3,346–12,145) и использование интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ОШ 2,84; 95% ДИ 1,67–9,56) (табл. 3).

В группе интрадуральных экстрамедуллярных опухолей спинного мозга тотальная резекция (более 98%) выполнена в 209 (85,6%) случаях из 244, субтотальная (более 90%) – в 34/244 (13,9%), частичная (менее 90%) – в 1/244 (0,4%). В группе интрадуральных интрамедуллярных опухолей спинного мозга тотальной степени резекции удалось достигнуть в 21/33 (63,6%), субтотальной – в 10/33 (30,3%), частичной – в 2 (9,09%) случаях из 33.

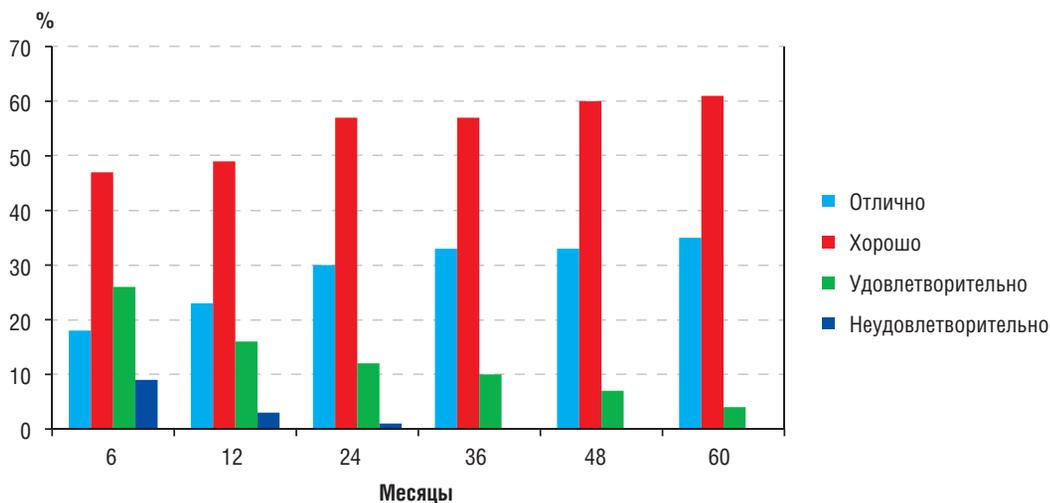


Рис. 4. Субъективная удовлетворенность оперативным вмешательством по шкале Маснаб группы пациентов с интрадуральными интрамедуллярными опухолями спинного мозга

**Таблица 3.** Анализ влияния различных факторов на клиничко-неврологические исходы у пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга

Факторы	ОШ (95% ДИ)	Значимость различий, <i>p</i>
Возраст	4,42 (0,72–26,8)	0,417
Пол	0,52 (0,15–4,07)	0,804
Степень риска по шкале ASA	2,138 (3,346–12,145)	0,006
Использование интраоперационного нейрофизиологического мониторинга	2,84 (1,67–9,56)	0,012
Степень резекции опухоли	0,33 (0,08–1,64)	0,531

*Примечание.* ASA (The American Society of Anesthesiologists) — критерии Американского общества анестезиологов; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

**Дополнительные результаты исследования**

Средняя продолжительность оперативного вмешательства при интрадуральных экстрамедуллярных и интрадуральных интрамедуллярных опухолях спинного мозга составила 236,4±81,3 и 287,2±114,6 мин соответственно. Средний объем кровопотери при микронеурхирургическом удалении интрадуральных экстрамедуллярных опухолей составил 237,6±43,1 мл, при удалении интрамедуллярных опухолей — 246,3±37,5 мл. Локализация и патоморфологическая характеристика интрадуральных опухолей спинного мозга представлена в табл. 4. Частота встречаемости рецидивов интрадуральных опухолей спинного мозга составила 0,36% (атипическая менигиома на уровне тел позвонков L<sub>I</sub> и L<sub>II</sub>).

**Нежелательные явления**

При анализе полученных данных верифицированы 4 (1,44%) осложнения из 277 изученных случаев (послеоперационная ликворея у 1, инфекции в области хирургического вмешательства у 3) и 1 летальный исход. Во всех случаях удалось купировать развитие указанных нежелательных явлений. Летальный исход зарегистрирован

**Таблица 4.** Локализация и патоморфологическая характеристика интрадуральных опухолей спинного мозга

Локализация опухолей	Количество пациентов, <i>n</i>
Шейный отдел	106
Грудной отдел	37
Поясничный отдел	134
<i>Патоморфологическая характеристика опухолей</i>	
Шванномы (I степень по ВОЗ)	58
Менингиомы (I/II степени по ВОЗ)	56 (I степень по ВОЗ); 14 (II степени по ВОЗ)
Эпендимомы (I/II степени по ВОЗ)	11 (I степень по ВОЗ); 2 (II степени по ВОЗ)
Интрадуральные метастазы	4
Астроцитомы (I степень по ВОЗ)	8
Арахноидальные кисты	7
Гемангиобластомы	6
Дермоидные кисты	8
Нейрофибромы	13
Герминомы	7
Другие гистологические варианты*	83

*Примечание.* \* — липомы, нейробластомы, тератомы, олигодендроглиомы, меланоцитомы. ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

у пациента после выполнения микронеурхирургического удаления интрадурального экстрамедуллярного объемного образования (невринома) на уровне тел позвонков L<sub>III</sub> и L<sub>IV</sub> и был обусловлен массивной двухсторонней тромбозомболией долевых ветвей легочных артерий.

**Обсуждение**

В настоящем исследовании нами продемонстрированы отдаленные результаты хирургического лечения большой группы пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга с учетом влияния различных факторов на исходы выполненных оперативных вмешательств. Необходимо отметить, что подобные клинические серии единичны, а результаты их во многом неоднозначны. Так, в исследовании М. Abd-El-Barr с соавт. [9] показано, что частота встречаемости менигиом и шванном среди всех интрадуральных экстрамедуллярных опухолей спинного мозга составляет 57,2 и 11,6% соответственно, при этом спинальные менингиомы в 0,34 раза чаще встречаются у лиц женского пола. В сообщении Н. Westwick с соавт. [10], посвященном эпидемиологии спинальных опухолей в Канаде, отмечено, что менингиомы составляют до 30,7% всех интрадуральных опухолей спинного мозга, при этом данная группа опухолей встречается у 19,7% мужчин и 80,7% женщин. D. Samartzis с соавт. [4] указывают, что частота встречаемости глиом составляет 80% среди всех интрамедуллярных опухолей спинного мозга. В свою очередь, астроцитомы и эпендимомы встречаются соответственно в 60–70 и 30–40% случаев всех спинальных глиом. Полученные нами данные о частоте встречаемости различных гистологических вариантов интрадуральных опухолей спинного мозга в целом согласуются с результатами указанных исследований, но наиболее близки к данным Н. Westwick с соавт. [10].

Согласно результатам настоящего исследования, у большей части пациентов отмечены хорошие клиничко-неврологические исходы хирургического лечения интрадуральных спинальных опухолей в отдаленном послеоперационном периоде, что соответствовало 1–2-й степени неврологического дефицита по модифицированной шкале McCormick. Кроме того, более 90% пациентов отметили уровень субъективной удовлетворенности выполненным оперативным вмешательством как хороший и отличный. Полученные данные также согласуются с результатами других клинических серий [4, 5, 10, 11, 18]. Мы считаем, что достижение максимально возможной степени резекции опухолевой ткани позволяет улучшить клиничко-неврологические исходы у данной группы пациентов. Это объясняется тем, что выполнение радикального оперативного вмешательства позволяет снизить риск рецидива роста опухоли, необходимость повторных операций, а также риск повреждения вещества спинного мозга и повышения

степени неврологического дефицита. Так, в нашей клинической серии повторные операции выполнены в 1 случае у пациентки с атипической менингиомой. В общей сложности пациентке выполнено 4 оперативных вмешательства по поводу рецидива атипической менингиомы на уровне тел позвонков L<sub>1</sub> и L<sub>11</sub>. После каждой выполненной операции степень неврологического дефицита прогрессировала и достигла 4-го уровня по шкале McCormick. По этой причине микронейрохирургическое удаление интрадуральных спинальных опухолей с достижением максимально возможной степени резекции позволяет снизить риск их рецидива и улучшить качество жизни указанной группы пациентов. Данное мнение полностью согласуется с результатами исследований M. Nambiar с соавт. [12] и Z. Ng с соавт. [19]. Тем не менее анализ влияния степени резекции опухоли на исходы хирургического лечения пациентов с интрадуральными спинальными опухолями не показал достоверных результатов.

Несмотря на преобладание хороших и отличных результатов хирургического лечения пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга, у 8/244 (3,27%) пациентов с интрадуральными экстремедулярными объемными образованиями отмечены удовлетворительные и неудовлетворительные исходы (4–5-я степень по шкале McCormick). Однако к 36-му мес наблюдения у 7 пациентов неврологический дефицит частично регрессировал до 2–3-й степени по модифицированной шкале McCormick, лишь в 1 случае неврологическая симптоматика осталась на прежнем уровне в виде нижней параплегии с нарушением функций кишечника и мочевого пузыря. Необходимо отметить, что во всех указанных случаях опухоль спинного мозга локализовалась на уровне грудных сегментов спинного мозга. Известно, что грудные сегменты спинного мозга, в особенности на уровне Th<sub>5–6</sub>, имеют плохое коллатеральное кровоснабжение и в большей степени подвержены ишемии во время выполнения операции. Необходимо помнить о возможности развития данного нежелательного явления у пациентов с интрадуральными опухолями грудной локализации во время предоперационного планирования.

Применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга является обязательным методом оценки состояния вещества спинного мозга при выполнении оперативных вмешательств по поводу интрадуральных спинальных опухолей, что подтверждается отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями. Полученные нами результаты исследования достоверно показывают, что использование интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и степень операционно-анестезиологического риска по шкале ASA влияют на клинико-неврологические исходы хирургического лечения пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга. С другой стороны, в исследовании Z. Ng с соавт. [19] показано, что применение нейрофизиологического мониторинга не влияет на исходы хирургического лечения данной группы пациентов, однако авторы акцентируют внимание на достижении максимально возможной степени резекции опухоли. C. Fisahn с соавт. [20] в своей клинической серии отметили, что на клинико-неврологические исходы хирургического лечения пациентов с интрадуральными спинальными опухолями достоверно влияют следующие факторы: возраст старше 65 лет и степень анестезиологического риска по шкале ASA, что в целом подтверждает результаты выполненного нами исследования.

Таким образом, тщательное предоперационное планирование для пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга с комплексной оценкой соматического

статуса, данных МР-изображений в различных срезах и режимах, топографо-анатомических особенностей локализации объемных образований, а также применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и достижение максимально возможной степени резекции опухолевой ткани на этапе выполнения микронейрохирургического удаления последней позволяет получить преимущественно хорошие клинико-неврологические исходы у данной группы пациентов в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах наблюдения.

### Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо обозначить. Во-первых, исследование носит ретроспективный характер, что не могло не повлиять на качество анализа собранного материала. Во-вторых, имела место существенная разница между количеством пациентов с интрадуральными экстремедулярными и интрадуральными интрамедулярными опухолями спинного мозга, что связано с низкой частотой встречаемости последних в популяции. Данный факт не позволяет произвести сравнительный анализ указанных групп пациентов. И, в-третьих, в работе не учитывались патоморфологические и иммуногистохимические особенности интрадуральных спинальных опухолей и их влияние на клинико-неврологические исходы хирургического лечения пациентов.

### Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало, что в большинстве случаев хирургического лечения пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга в отдаленном периоде отмечены хорошие и отличные результаты, что подтверждается регрессом степени неврологического дефицита по модифицированной шкале McCormick. Анализ влияния различных факторов на клинико-неврологические исходы у исследуемой группы пациентов показал, что применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и степень операционно-анестезиологического риска по шкале ASA оказывают достоверное влияние. Несмотря на то, что нами не отмечено статистически значимого влияния степени резекции опухолевой ткани на клинические исходы хирургического лечения пациентов, мы рекомендуем выполнять оперативное вмешательство по поводу интрадуральных спинальных опухолей с достижением максимально возможной степени резекции. Тем не менее данная рекомендация не должна входить в противоречие с классическим принципом нейроонкологии, сформулированным основателем отечественной нейрохирургии Н.Н. Бурденко, — «выполнение операции в пределах физиологической дозованности». Безусловно, необходимо проведение дальнейших крупных мультицентровых исследований на большем количестве пациентов с различными гистологическими вариантами интрадуральных опухолей спинного мозга.

### Источник финансирования

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006).

### Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Bhat AR, Kirmani AR, Wani MA, Bhat MH. Incidence, histopathology, and surgical outcome of tumors of spinal cord, nerve roots, meninges, and vertebral column — data based on single institutional (Sher-i-Kashmir Institute of Medical Sciences) experience. *J Neurosci Rural Pract.* 2016;7(3):381–391. doi: 10.4103/0976-3147.181489.
2. Zadnik PL, Gokaslan ZL, Burger PC, Bettgowda C. Spinal cord tumours: advances in genetics and their implications for treatment. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(5):257–266. doi: 10.1038/nrneuro.2013.48.
3. Behmanesh B, Gessler F, Quick-Weller J, et al. Regional spinal cord atrophy is associated with poor outcome after surgery on intramedullary spinal cord ependymoma: a new aspect of delayed neurological deterioration. *World Neurosurg.* 2017;100:250–255. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.026.
4. Samartzis D, Gillis CC, Shih P, et al. Intramedullary spinal cord tumors: part I — epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Global Spine J.* 2015;5(5):425–435. doi: 10.1055/s-0035-1549029.
5. Lee SM, Cho YE, Kwon YM. Neurological outcome after surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors. *Korean J Spine.* 2014;11(3):121–126. doi: 10.14245/kjs.2014.11.3.121.
6. Hirano K, Imagama S, Sato K, et al. Primary spinal cord tumors: review of 678 surgically treated patients in Japan. A multicenter study. *Eur Spine J.* 2012;21(10):2019–2026. doi: 10.1007/s00586-012-2345-5.
7. Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Дамдинов Б.Б., и др. Факторы, влияющие на исход хирургического лечения экстрамедуллярных опухолей спинного мозга: мультицентровое исследование // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* — 2014. — Т.78. — №6 — С. 15–23. [Byvaltsev VA, Sorokovikov VA, Damdinov BB, et al. Factors affecting the outcome of surgical management for extramedullary spinal cord tumors: a multicenter study. *Voprosy neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko.* 2014;78(6):12–23. (In Russ).] doi: 10.17116/neiro201478615-23.
8. Кушель Ю.В., Белова Ю.Д., Текоев А.Р. Интрамедуллярные опухоли спинного мозга и нейрофиброматоз // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* — 2017. — Т.81. — №1 — С. 70–73. [Kushel' YuV, Belova YuD, Tekoev AR. Intramedullary spinal cord tumors and neurofibromatosis. *Voprosy neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko.* 2017;81(1):70–73. (In Russ).] doi: 10.17116/neiro201780770-73.
9. Abd-El-Barr MM, Huang KT, Moses ZB, et al. Recent advances in intradural spinal tumors. *Neuro Oncol.* 2017. Forthcoming. doi: 10.1093/neuonc/nox230.
10. Westwick HJ, Shamji MF. Effects of sex on the incidence and prognosis of spinal meningiomas: a Surveillance, Epidemiology, and End Results study. *J Neurosurg Spine.* 2015;23(3):368–373. doi: 10.3171/2014.12.spine.14974.
11. Bellut D, Burkhardt J-K, Mannion AF, Porchet F. Assessment of outcome in patients undergoing surgery for intradural spinal tumor using the multidimensional patient-rated Core Outcome Measures Index and the modified McCormick Scale. *Neurosurg Focus.* 2015;39(2):E2. doi: 10.3171/2015.5.focus15163.
12. Nambiar M, Kavav B. Clinical presentation and outcome of patients with intradural spinal cord tumours. *J Clin Neurosci.* 2012;19(2):262–266. doi: 10.1016/j.jocn.2011.05.021.
13. Slynko Y, Zozulya Y, Al-Qashqish I. Surgical treatment of ventral and ventrolateral intradural extramedullary tumors of craniovertebral and upper cervical localization. *Asian J Neurosurg.* 2011;6(1):18. doi: 10.4103/1793-5482.85629.
14. Бывальцев В.А., Ступак В.В., Степанов И.А., Кичигин А.И. Применение коэффициента диффузии в предоперационной оценке пролиферативного потенциала опухолей позвоночного канала // *Хирургия позвоночника.* — 2017. — Т.14. — №3 — С. 93–99. [Byvaltsev VA, Stupak VV, Stepanov IA, Kichigin AI. Application of the apparent diffusion coefficient in preoperative assessment of the proliferative potential of spinal tumors. *Hirurgiia pozvonochnika.* 2017;14(3):93–99. (In Russ).] doi: 10.14531/ss2017.3.93-99.
15. Коновалов Н.А., Шевелев И.Н., Назаренко А.Г., и др. Применение минимально инвазивных доступов для удаления интрадуральных экстрамедуллярных опухолей спинного мозга // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* — 2014. — Т.78. — №6 — С. 24–36. [Konovalov NA, Shevelev IN, Nazarenko AG, et al. The use of minimally invasive approaches to resect intradural extramedullary spinal cord tumors. *Voprosy neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko.* 2014;78(6):24–36. (In Russ).] doi: 10.17116/neiro201478624-36.
16. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. *World Health Organization histological classification of tumours of the central nervous system.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.
17. Williams J. The Declaration of Helsinki and public health. *Bull World Health Organ.* 2008;86(8):650–651. doi: 10.2471/blt.08.050955.
18. Byvaltsev VA, Damdinov BB, Belykh EG, et al. [Neurosurgical outcomes of intradural extramedullary spinal tumors in 97 cases: Siberian experience. (In Japanese).] *No Shinkei Geka.* 2017;45(9):781–787. doi: 10.11477/mf.1436203592.
19. Ng Z, Ng S, Nga V, et al. Intradural spinal tumors — review of postoperative outcomes comparing intramedullary and extramedullary tumors from a single institution's experience. *World Neurosurg.* 2018;109:e229–e232. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.143.
20. Fisahn C, Sanders FH, Moisi M, et al. Descriptive analysis of unplanned readmission and reoperation rates after intradural spinal tumor resection. *J Clin Neurosci.* 2017;38:32–36. doi: 10.1016/j.jocn.2016.12.013.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Бывальцев Вадим Анатольевич**, доктор медицинских наук, главный нейрохирург Дирекции здравоохранения ОАО «РЖД»; руководитель Центра нейрохирургии Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажи́рский ОАО «РЖД-Медицина»; заведующий курсом нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета; заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии Иркутского научного центра хирургии и травматологии; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования; ведущий научный сотрудник Института ядерной физики им. Г.И. Будкера  
 Адрес: 664082, Иркутск, ул. Боткина, д. 10, тел.: +7 (3952) 63-85-28, e-mail: byval75vadim@yandex.ru, SPIN-код: 5996-6477, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4349-7101

**Степанов Иван Андреевич**, аспирант курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета  
 Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 14, тел.: +7 (3952) 63-88-30, e-mail: edmoilers@mail.ru, SPIN-код: 5485-5316, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9039-9147

**Бельх Евгений Георгиевич**, ассистент курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета  
 Адрес: 664082, Иркутск, ул. Боткина, д. 10, тел.: +7 (3952) 63-85-28, e-mail: e.belykh@yandex.ru, SPIN-код: 4191-8687, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2060-5739

**Алиев Марат Амангелдиевич**, докторант курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета  
 Адрес: 050006, Алма-Ата (Казахстан), мкр. Калкаман, д. 20, тел.: +7 (7272) 28-07-77, e-mail: a.marat.a0903@mail.ru, SPIN-код: 1138-9307

## Применение синтетических образов для решения задачи классификации на примере диагностики рака легкого

**Обоснование.** С математической точки зрения задачи медицинской диагностики представляют собой задачи классификации данных. При этом важно понимать, насколько существенные искажения могут внести в результат классификации погрешности сбора первичной диагностической информации, в частности результатов биохимических тестов. **Цель исследования** — установление зависимости результата классификации от вариативности первичной диагностической информации на примере модельного классификатора.

**Методы.** В исследовании случай-контроль приняли участие пациенты, которые были разделены на 2 группы — основную (с диагнозом рака легкого,  $n=200$ ) и контрольную (условно здоровые,  $n=500$ ). Всем участникам было проведено биохимическое исследование слюны, а также последующая гистологическая верификация диагноза. Биохимический состав слюны определен спектрофотометрически. На основе полученных данных построен модельный классификатор для диагностики рака легкого (случайный лес). В каждый параметр, лежащий в основе классификатора, вносили отклонения в заданном диапазоне ( $\pm 1-5\%$ ,  $\pm 5-10\%$ ,  $\pm 10-15\%$ ), создавая синтетические образы. Затем методом кросс-валидации проведена оценка результатов классификации. **Результаты.** Определены базовые диагностические характеристики модельного классификатора (чувствительность — 72,5%; специфичность — 86,0%). При увеличении отклонений синтетических образов от базового значения диагностические характеристики при общей классификации ухудшаются. Однако результат уверенной классификации, напротив, дает более высокие значения (чувствительность — 81,8%, специфичность — 93,1%). В случае уверенной классификации близкие образы, которые по результатам классификации попадают в разные классы, удаляются, тогда как в случае общей — учитываются. Разница между методами классификации связана с наличием образов, на которых классификатор дает результат принадлежности к классу в диапазоне 0,45–0,55. Поэтому необходимо введение третьего класса в классификатор, так называемой серой зоны (0,4–0,6), т.к. вероятность постановки ошибочного диагноза в данной области существенно повышается. **Заключение.** Полученные результаты позволяют сделать вывод, что измерительная погрешность в диапазоне ( $\pm 1-15\%$ ) не оказывает существенного влияния на качество классификации.

**Ключевые слова:** слюна, рак легкого, классификатор, случайный лес, кросс-валидация.

(Для цитирования: Гундырев И.А., Бельская Л.В., Косенок В.К., Сарф Е.А. Применение синтетических образов для решения задачи классификации на примере диагностики рака легкого. Вестник РАМН. 2018;73 (2):96–104. doi: 10.15690/vramn946)

### Обоснование

В настоящее время не вызывает сомнений актуальность применения математических методов в медико-биологических исследованиях [1]. При этом особо перспективными являются методы многомерного статистического анализа, которые позволяют как систематизировать и обрабатывать результаты медицинских исследований, так и выявлять структуру взаимосвязей между отдельными признаками [2]. С математической точки зрения задача медицинской диагностики представляется задачей классификации [3–5]. Для решения подобных задач широко применяются методы машинного обучения [6–9]. Один из способов машинного обучения — обучение с учителем (*Supervised learning*) — используется для создания классификаторов по множеству так называемых базовых образов, т.е. результатов анализов конкретных пациентов, принадлежность которых к классу «Здоров/Болен» известна (например, диагноз подтвержден гистологически). На следующем этапе ставится задача спрогнозировать принадлежность нового образа (нового пациента) определенному классу, т.е. поставить предварительный диагноз.

Однако исследования в медицине усложняются необходимостью сбора значительного количества первичных данных, получаемых, как правило, методами клинической лабораторной диагностики [10]. В основу классификатора

вносятся данные, выраженные в числовой форме. При этом возникает несколько вопросов: во-первых, насколько существенные расхождения могут быть получены при использовании одного и того же классификатора с данными, полученными в разных лабораториях, на разных приборах и т.д., во-вторых, какое количество базовых (обучающих) образов оптимально для получения надежного диагностического результата. Для каждого базового образа (результатов анализов конкретного пациента) будем рассматривать образы с малыми отклонениями в каждом параметре как единый объект. Такие образы легко получить синтетически, а именно внесением в каждый параметр исходного образа отклонения в заданном диапазоне ( $\pm 1-5\%$ ,  $\pm 5-10\%$ ,  $\pm 10-15\%$ ). Из каждого базового образа создаются синтетические образы —  $n=10$ ,  $n=30$ , первый из которых совпадает с базовым. При этом образы, полученные из одного базового, называются близкими. Необходимо отметить, что получение базовых (обучающих) образов для медицинской диагностики — процесс, затратный и по времени, и по ресурсам лаборатории. Но именно разнообразие таких образов обеспечивает лучшее отражение в объектах, известных классификатору, всей генеральной совокупности пациентов.

В качестве удобной модели для построения классификатора выбран разработанный нами алгоритм диагностики рака легкого [11]. В основу модельного классификатора

положено одновременное определение в слюне восьми биохимических параметров, таких как сиаловые кислоты [12–16], производные гистидина (гистамин, уроганиновая кислота) [17–20], общий белок [21], мочевины [22], активность ряда ферментов (щелочная фосфатаза, каталаза) [23, 24], среднемолекулярные токсины [25, 26]. Данный алгоритм не соответствует клиническим рекомендациям по диагностике рака легкого, однако в его основе лежит многомерная статистическая обработка данных, что позволяет показать возможности применения синтетических образов для решения задач классификации, которые могут быть впоследствии использованы при работе с любым другим алгоритмом.

**Цель исследования** — установление зависимости результата классификации от вариативности первичной диагностической информации на примере модельного классификатора.

## Методы

### Дизайн исследования

В исследовании случай-контроль приняли участие пациенты, которые были разделены на 2 группы — основную (с диагнозом рака легкого) 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 30–75 лет; отсутствие

какого-либо лечения на момент забора слюны (в день госпитализации), в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого; отсутствие признаков активной инфекции (включая гнойные процессы); проведение санации полости рта; гистологически подтвержденный диагноз рака легкого независимо от типа и стадии.

**Критерии исключения:** отсутствие гистологической верификации диагноза.

### Условия проведения

Пациенты основной группы 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 2016–2017 гг.

### Описание медицинского вмешательства

У всех участников до начала лечения проводили забор слюны в количестве 2 мл. Образцы слюны собирали утром натощак путем сплевывания в стерильные пробирки, центрифугировали при 7000 об./мин. Пациентам контрольной группы было проведено флюорографическое обследование. Пациенты основной группы были госпитализированы для радикальной операции в объеме лобэктомии, билобэктомии, пневмонэктомии, комбинированного лечения или видеоторакоскопии для

I.A. Gundyrev<sup>1</sup>, L.V. Bel'skaya<sup>2,3</sup>, V.K. Kosenok<sup>3,4</sup>, E.A. Sarf<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tri-Soft, Omsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Omsk State Technical University, Omsk, Russian Federation

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

<sup>4</sup> ChemService, Moscow, Russian Federation

## The Use of Synthetic Images for Solving the Classification Problem by the Example of Lung Cancer Diagnosis

**Background:** From a mathematical point of view, the problems of medical diagnostics are the tasks of data classification. It is important to understand how significant distortions can contribute to the result of classification errors in the collection of primary diagnostic information, in particular, the results of biochemical tests. **Aims:** Determination of the dependence of the prediction result on the variability of the primary diagnostic information on the example of the model classifier. **Materials and methods:** The case-control study enrolled patients who were divided into 2 groups: the main (diagnosed with lung cancer, n=200) and the control group (conditionally healthy, n=500). Questioning and biochemical saliva study was performed in all participants. Patients of the main group and the comparison group were hospitalized for surgical treatment, after which carried out the histological verification of the diagnosis. The biochemical composition of saliva is determined spectrophotometrically. Based on the data obtained, a model classifier for the diagnosis of lung cancer (a random forest) has been constructed. In each parameter underlying the classifier, deviations were made in the specified range ( $\pm 1-5\%$ ,  $\pm 5-10\%$ ,  $\pm 10-15\%$ ), creating synthetic images. Then, the results of the classification were evaluated by the cross-validation method. **Results:** The basic diagnostic characteristics of the model classifier are determined (sensitivity — 72.5%, specificity — 86.0%). As the deviations of synthetic images from the baseline increase, diagnostic characteristics deteriorate with the general classification. However, the result of a confident classification, on the contrary, gives higher values (sensitivity — 81.8%, specificity — 93.1%). In case of a confident classification, similar images that fall into different classes according to the classification results are deleted, whereas in the case of a general classification, they are taken into account. The difference between methods of classification is associated with the presence of images on which the classifier gives the result of belonging to the class in the range of 0.45–0.55. Therefore, it is necessary to introduce a third class into the classifier, the so-called gray zone (0.4–0.6), since the probability of making an erroneous diagnosis in this area is significantly increased. **Conclusions:** The obtained results allow to conclude that the measurement error in the range ( $\pm 1-15\%$ ) does not significantly affect the quality of the classification.

**Key words:** saliva, lung cancer, classifier, random forest, cross-validation.

(For citation: Gundyrev IA, Bel'skaya LV, Kosenok VK, Sarf EA. The use of Synthetic Images for Solving the Classification Problem by the Example of Lung Cancer Diagnosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73 (2):96–104. doi: 10.15690/vramn946)

биопсии опухоли. В каждом случае проведена гистологическая верификация диагноза, после чего принималось решение о включении или не включении пациента в исследование.

### Исходы исследования

#### Основной исход исследования

Основным исходом исследования являлось определение принадлежности каждого участника исследования к классу «Здоров/Болен (рак легкого)» с использованием классификатора, построенного на данных биохимического анализа слюны.

#### Дополнительные исходы исследования

Дополнительным исходом исследования являлось установление зависимости результата классификации от вариативности исходных биохимических данных.

### Анализ в подгруппах

Основная группа включала пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом рака легкого. Контрольная группа включала условно здоровых пациентов, у которых при проведении плановой диспансеризации не было выявлено патологии легких. Контрольная группа разделена на 2 равные части для построения классификатора.

### Методы регистрации исходов

В качестве материала для биохимических исследований использовали слюну. Во всех образцах определяли концентрацию сиаловых кислот, содержание белка, мочевины, активность щелочной фосфатазы, каталазы, содержание диазосоединений, уровень среднемолекулярных пептидов. Активность щелочной фосфатазы (Е/л) определяли методом конечной точки по Бессею—Лоури—Броку [27], каталазы (мкат/л) — по Королюку и соавт. [28]. Концентрацию мочевины (ммоль/л) определяли фотометрически уреазно-салицилатным методом по Берглоту, общего белка (г/л) — по реакции с пирогалловым красным [29], диазосоединений (мкмоль/л) — по реакции диазотирования в присутствии сульфаниловой кислоты [30], сиаловых кислот (ммоль/л) — по методу Гесса [31]. Уровень молекул средней массы определяли методом ультрафиолетовой спектрофотометрии при длинах волн 254 и 280 нм [32]. Результаты выражали в единицах, количественно равных показателям экстинкции. Дополнительно оценивали значение коэффициента распределения как отношение экстинкций при длинах волн 280 и 254 нм соответственно.

Перечисленные параметры использованы для построения классификатора.

#### Выбор метода классификации

Для задачи бинарной классификации используется метрика качества — площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, Receiver Operator Characteristic, AUC-ROC) [33]. На множестве базовых образов по информативным параметрам построены различные классификаторы: линейный дискриминантный анализ, наивный байесовский классификатор, метод опорных векторов (SVM), градиентный бустинг (GBM), случайный лес (Random Forest), метод k-ближайших соседей (kNN) [33–36], проведена кросс-валидация (при помощи библиотеки *caret*) — разбиение выборки на 5, 10 частей с сохранением соотношения классов. Лучшие результаты по метрике AUC-ROC были получены на классификаторе «случайный лес», близкие результаты — у GBM и SVM.

### Использование синтетических образов для классификации

Обучение классификатора проводится на множестве базовых образов, затем на множестве синтетических образов сравниваются точность, чувствительность, специфичность. Для оценки качества работы классификатора используется кросс-валидация. Для этого проводится разбиение выборки на 5 и 10 частей с сохранением соотношения классов. Близкие образы либо все входят в тренировочную выборку, либо в тестовую, т.е. недопустимо использовать близкие образы и для обучения, и для проверки классификатора. В противном случае классификатор переобучается, т.е. на новых данных демонстрирует качество серьезно хуже, чем на тестовых. Кроме того, используется схема исключения по одному (LOOCV): в этом случае тестовая выборка состоит из одного базового образа и всех его близких, остальные образы составляют тренировочную выборку, на которой обучается классификатор. Если при проверке близких образов в созданном классификаторе часть из них попадает в один класс, а часть в другой, то считаем, что исходный образ затруднительно классифицировать однозначно, т.е. на таком образе классификатор работает неуверенно. Другой подход состоит в том, чтобы усреднять результаты по близким образам и присваивать класс базовому образу согласно тому, как классифицировано большинство близких образов, или усреднять численные результаты голосования на множестве близких образов.

### Этическая экспертиза

Исследования одобрены на заседании комитета по этике БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» от 21 июля 2016 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. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей [LQ; UQ]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В исследование включены 200 пациентов Клинического онкологического диспансера и 500 практически здоровых людей, выбранных в качестве контрольной группы. Основная группа включала 200 больных раком легкого с различными гистологическими типами, формой роста и стадией заболевания (табл. 1). Контрольная группа включала 500 условно здоровых пациентов, у которых при проведении плановой диспансеризации не было выявлено патологии легких. С целью получения объективных данных было построено 2 классификатора (200 больных и по 250 здоровых).

### Основные результаты исследования

На начальном этапе получены значения чувствительности, специфичности, общей точности для построенных классификаторов при условии разбиения выборки на

Таблица 1. Характеристика пациентов для построения модели

Характеристики группы	Основная группа n=200 (%)	Контрольная группа n=500 (%)
Возраст, лет	58,5±0,9	49,4±4,7
Пол: мужчины	200 (100)	500 (100)
Гистологический тип:		
• аденокарцинома	90 (45)	-
• плоскоклеточный рак	80 (40)	-
• смешанный (аденокарцинома + плоскоклеточный рак)	5 (2,5)	-
• нейроэндокринный рак	25 (12,5)	-
Форма роста:		
• центральный рак	72 (36)	-
• периферический рак	118 (59)	-
• медиастинальный рак	10 (5)	-
Стадия заболевания:		
• St1	51 (25,5)	-
• St2	31 (15,5)	-
• St3	67 (33,5)	-
• St4	51 (25,5)	-
Наличие/отсутствие метастазов:		
• M0	140 (70)	-
• M1	60 (30)	-

5 и 10 частей, приблизительно равных по размеру, с сохранением соотношения размеров классов согласно исходной выборке (табл. 2).

Показано, что для исходной выборки на модельном классификаторе получены сопоставимые значения диагностических характеристик, причем разбиение выборки на большее число частей не дает статистически достоверного изменения исследуемых параметров. В связи с этим для дальнейших расчетов использованы средние значения чувствительности, специфичности и общей точности по каждому классификатору.

**Дополнительные результаты исследования**

На следующем этапе проведено создание синтетических образов для каждого участника исследования (10 и 30 соответственно) с учетом возможного отклонения от базовых значений от 1 до 15% (табл. 3), после чего повторно проведена процедура определения диагностических характеристик на модельных классификаторах (табл. 4, 5). При этом получены значения общей и уверенной классификации. В случае уверенной классификации близкие образы, которые по результатам классификации попадают в разные классы, удаляются, тогда как в случае общей — учитываются.

Таблица 2. Базовые образы при кросс-валидации (k) равной 5, 10; %

Характеристика	k=5	k=10	Среднее
<i>Классификатор 1</i>			
Общая точность	77,78 [74,44; 78,89]	77,78 [73,33; 82,22]	77,78 [73,33; 80,00]
Чувствительность	65,00 [62,50; 67,50]	70,00 [60,00; 75,00]	67,50 [60,00; 70,00]
Специфичность	88,00 [80,00; 90,00]	88,00 [80,00; 92,00]	88,00 [80,00; 92,00]
<i>Классификатор 2</i>			
Общая точность	77,78 [77,78; 80,00]	78,89 [77,78; 82,22]	77,78 [77,78; 82,22]
Чувствительность	72,50 [67,50; 72,50]	72,50 [65,00; 80,00]	72,50 [65,00; 80,00]
Специфичность	86,00 [82,00; 88,00]	86,00 [80,00; 88,00]	86,00 [80,00; 88,00]

Таблица 3. Пример классификации при создании синтетических образов (n=10)

Номер образца	Настоящий класс	Предсказанный класс	Вероятность отнесения к соответствующему классу	
			ZDOR	ZNO
782-S1*	ZNO	ZNO	0,074	0,926
782-S2	ZNO	ZNO	0,064	0,936
782-S3	ZNO	ZNO	0,046	0,954
782-S4	ZNO	ZNO	0,034	0,966
782-S5	ZNO	ZNO	0,084	0,916
782-S6	ZNO	ZNO	0,088	0,912
782-S7	ZNO	ZNO	0,054	0,946
782-S8	ZNO	ZNO	0,032	0,968
782-S9	ZNO	ZNO	0,058	0,942
782-S10	ZNO	ZNO	0,104	0,896
4335-S1*	ZNO	ZNO	0,424	0,576
4335-S2	ZNO	ZNO	0,468	0,532
4335-S3	ZNO	ZDOR	0,652	0,348
4335-S4	ZNO	ZNO	0,378	0,622
4335-S5	ZNO	ZNO	0,472	0,528
4335-S6	ZNO	ZDOR	0,554	0,446
4335-S7	ZNO	ZNO	0,446	0,554
4335-S8	ZNO	ZDOR	0,542	0,458
4335-S9	ZNO	ZNO	0,428	0,572
4335-S10	ZNO	ZDOR	0,540	0,460

Примечание. \* — базовый образ. S2–S10 — синтетические образы.

Таблица 4. Результаты классификации при n=10, %

Характеристика		±1–5%	±5–10%	±10–15%
<i>Классификатор 1</i>				
Общая точность	О	76,67 [73,78; 79,33]	74,89 [73,00; 77,33]	73,11 [72,44; 76,89]
	У	80,26 [77,63; 83,78]	80,28 [79,03; 85,29]	82,14 [79,31; 85,19]
Чувствительность	О	67,00 [60,50; 73,00]	65,50 [62,00; 69,50]	65,75 [63,00; 67,50]
	У	68,75 [63,16; 75,00]	69,23 [66,67; 78,95]	75,00 [70,83; 77,78]
Специфичность	О	83,20 [78,00; 89,60]	82,80 [80,40; 84,80]	81,60 [79,00; 83,60]
	У	90,91 [84,21; 95,00]	93,33 [83,78; 95,00]	91,67 [87,88; 93,89]
<i>Классификатор 2</i>				
Общая точность	О	79,11 [75,22; 80,44]	77,78 [75,78; 81,44]	77,78 [75,11; 79,67]
	У	82,35 [80,00; 85,33]	84,29 [81,08; 87,50]	85,48 [83,33; 86,71]
Чувствительность	О	72,00 [68,25; 77,00]	72,50 [67,00; 77,50]	70,50 [66,75; 76,00]
	У	76,47 [68,42; 78,95]	77,42 [70,00; 83,33]	76,54 [70,83; 82,14]
Специфичность	О	86,00 [80,80; 87,60]	84,00 [80,80; 87,00]	82,40 [80,20; 85,80]
	У	90,70 [86,96; 95,00]	91,18 [87,18; 94,44]	92,31 [88,57; 94,44]

Примечание. О — общая классификация, У — уверенная классификация.

Таблица 5. Результаты классификации при  $n=30$ , %

Характеристика		$\pm 1-5\%$	$\pm 5-10\%$	$\pm 10-15\%$
<i>Классификатор 1</i>				
Общая точность	О	77,33 [73,93; 78,78]	75,11 [73,44; 78,15]	72,85 [71,19; 75,78]
	У	81,69 [77,03; 83,33]	83,87 [78,26; 86,21]	83,33 [80,79; 87,50]
Чувствительность	О	67,00 [61,17; 75,17]	66,58 [62,33; 70,17]	64,67 [60,00; 67,67]
	У	68,57 [64,86; 80,00]	71,43 [68,97; 80,00]	72,42 [70,00; 76,92]
Специфичность	О	81,27 [78,80; 87,67]	81,33 [78,13; 85,07]	79,93 [76,53; 82,53]
	У	89,47 [82,61; 92,50]	90,00 [86,49; 96,67]	93,10 [88,43; 100,0]
<i>Классификатор 2</i>				
Общая точность	О	78,15 [74,41; 81,93]	78,15 [75,93; 80,07]	76,67 [75,11; 78,30]
	У	82,50 [80,00; 85,71]	86,15 [83,87; 87,88]	86,79 [84,38; 89,80]
Чувствительность	О	72,17 [66,83; 75,33]	71,83 [65,58; 78,83]	71,25 [66,00; 73,50]
	У	76,47 [68,42; 77,96]	80,00 [74,07; 82,14]	81,82 [72,73; 83,33]
Специфичность	О	84,67 [81,47; 87,26]	83,47 [80,93; 86,67]	81,60 [79,20; 86,13]
	У	90,00 [86,05; 94,74]	92,86 [89,47; 94,44]	92,31 [88,57; 96,97]

Примечание. О — общая классификация, У — уверенная классификация.

Установлено, что при увеличении отклонений синтетических образов от базового значения диагностические характеристики, полученные на обоих классификаторах, ухудшаются. Однако результат уверенной классификации, напротив, дает более высокие значения. В целом, увеличение числа исходных данных для построения классификатора до 4500 ( $n=10$ ) позволяет получить максимальные значения чувствительности (77,42%), специфичности (93,33%) и общей точности (85,48%), что превосходит результаты, полученные на исходной выборке (см. табл. 4). Дальнейшее увеличение количества синтетических образов до 13 500 ( $n=30$ ) уже не дает существенного роста исследуемых параметров: максимальные значения составили 81,82% для чувствительности, 93,10% для специфичности и 86,79% для общей точности (см. табл. 5).

### Обсуждение

#### Резюме основного результата исследования

Определены базовые диагностические характеристики модельного классификатора (чувствительность — 72,5%; специфичность — 86,0%). При увеличении отклонений синтетических образов от базового значения диагностические характеристики при общей классификации ухудшаются, в то время как результат уверенной классификации дает более высокие значения (чувствительность — 81,8%, специфичность — 93,1%). Полученные результаты позволяют сделать вывод, что измерительная погрешность в диапазоне ( $\pm 1-15\%$ ) не оказывает существенного влияния на качество классификации.

#### Обсуждение основного результата исследования

Задача систем медицинской диагностики сводится к определению заболеваний, которыми возможно болен пациент, на основе данных о симптомах заболевания или результатов диагностических обследований. В зависимости от типа медицинских данных можно выделить два основных подхода к диагностике:

- диагностика с использованием теории вероятностей и математической статистики, основанная на анализе объективной статистической информации;
- диагностика с использованием искусственного интеллекта на основе субъективной информации, т.е. знаний и опыта группы врачей [37].

В целом при использовании методов диагностики, основанных на теории вероятности и математической статистики, процедура диагностики представляет собой «черный ящик», поскольку ее результаты не понятны ни врачу, ни пациенту [38]. Наиболее часто вычисляется условная вероятность наличия заболевания при заданном наборе диагностических характеристик на основании априорной вероятности, полученной на основе экспериментальных данных. Однако интерпретация полученных данных зачастую требует анализа и корректировки.

Следует отметить, что получение первичных данных для построения классификаторов — это длительная процедура, поскольку пациенты с нужными диагнозами в количестве, необходимом для получения статистически достоверных результатов, могут набираться годами. Описанный подход позволяет искусственно увеличить количество базовых образов для построения классификатора, одновременно улучшив получаемые диагностические характеристики.

Для диагностики рака легкого были апробированы и показали свою неэффективность такие методы, как рентгенография грудной клетки и цитологическое исследование мокроты [39]. В настоящее время для скрининга рака легкого рекомендована низкодозовая компьютерная томография грудной клетки, однако ее применение ограничено возрастной группой 55–74 года и целевой аудиторией — заядлые курильщики или отказавшиеся от курения менее 15 лет назад. Большие надежды возлагаются на выявление ранних молекулярных маркеров рака легкого (PЭА, Cyfra 21-1, CA72-4 — для аденокарциномы; Cyfra 21-1, SCC, PЭА — для плоскоклеточного и крупноклеточного рака; ProGRP, HCE, PЭА — для мелкоклеточного рака) [40]. Однако применение молекулярных маркеров зачастую ограничивается уточняющей диагностикой, оценкой эффективности лечения и прогноза течения опухолевого процесса, доклиническим выявлением развития рецидивов и только в ряде случаев используется для активного выявления рака. Поэтому для проведения диагностики рака легкого необходимо внедрение новых или расширение функциональных возможностей существующих методов.

В данной работе построен модельный классификатор для диагностики рака легкого, показывающий стабильные диагностические характеристики на уровне 70 и 88% для чувствительности и специфичности соответственно. Необходимо уточнить, что в задачи настоящего исследования не входила разработка метода диагностики, демонстрирующего более высокие диагностические характеристики по сравнению с существующими. Модельный классификатор был выбран в качестве примера, поскольку в настоящее время клинические рекомендации по диагностике рака легкого не включают ни одного метода, основанного на многомерной оценке результатов лабораторных тестов [41]. При этом для каждого пациента, результаты анализов которого использованы в качестве базовых образов для построения классификатора, определяющей является величина вероятности отнесения к определенному классу «Здоров/Болен». Отнесение к каждому классу происходит автоматически при значении вероятности более 0,50. Большинство синтетических образов, полученных при условии, что внесены небольшие отклонения в значения параметров, остается в том же классе, что и базовый образ, из которого они получены. Тем не менее есть базовые образы, которые уверенно (с вероятностью более 0,70) классифицируются ошибочно как на исходном классификаторе, так и при использовании синтетических образов. Однако базовые образы, на которых классификатор дает результат принадлежности к классу в диапазоне 0,45–0,55, затруднительно классифицировать однозначно, поскольку при малом отклонении параметров «близкий образ» тем же классификатором может быть отнесен к другому классу. Поэтому необходимо введение третьего класса в классификатор, так называемой серой зоны (0,4–0,6), т.к. вероятность постановки ошибочного диагноза в данной области существенно повышается [40]. Такая практика является распространенной в клинической лабораторной диагностике. При попадании результата классификации в «серую зону» пациенту может быть предложено провести повторную диагностику через определенный интервал времени.

### Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с использованием для верификации работы модельного классификатора только метода кросс-валидации, тогда как более показательным было бы проведение слепого тестирования на независимой выборке пациентов, что планируется сделать на следующем этапе. Дальнейшие исследования предполагается провести при увеличении числа базовых обучающих образов, добавив в модельный классификатор новые признаки, а также их преобразовании и комбинации для построения классификатора, дающего более высокие диагностические характеристики.

### Заключение

Используемые в медицинской диагностике значения диагностических характеристик представляют собой численные значения, четко привязанные к выборке, на базе которой они рассчитаны. Проверить стабильность полученных диагностических характеристик можно, получив новые данные (например, с использованием слепого тестирования на независимой группе), что зачастую сопряжено со значительным объемом лабораторных исследований, или с помощью методов математического моделирования (например, методом кросс-валидации). Предложенный в данной работе способ создания синтетических базовых образов не только позволяет наименее затратным способом увеличить выборку, но и получить на базе классификатора более высокие диагностические характеристики.

В целом, математические способы диагностики и прогнозирования позволяют значительно сократить затраты средств и времени на диагностику заболевания, увеличить точность диагностики и помогают врачу оперативно принимать решения. Именно поэтому задача разработки и внедрения этих методов в практическую деятельность врачей является актуальной.

### Источник финансирования

Исследования выполнены при финансовой поддержке ООО «ХимСервис».

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Гундырев И.А. — разработка концепции и дизайна исследования, разработка алгоритма, статистическая обработка данных; Бельская Л.В. — разработка концепции и дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований, обработка полученных результатов, подготовка текста; Косенок В.К. — сбор и анализ клинических данных, редактирование; Сарф Е.А. — сбор материала, выполнение лабораторных исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Карякина О.Е., Добродеева Л.К., Мартынова Н.А., и др. Применение математических моделей в клинической практике // *Экология человека*. — 2012. — №7 — С. 55–64.
- [Karyakina OE, Dobrodeeva LK, Martynova NA, et al. Use of mathematical models in clinical practice. *Ecology human*. 2012;(7):55–64. (In Russ).]

2. Халафян А.А. *Современные статистические методы медицинских исследований*. — М.: Изд-во ЛКИ; 2008. — 320 с. [Khalafyan AA. *Sovremennye statisticheskie metody meditsinskikh issledovaniy*. Moscow: Izd-vo LKI; 2008. 320 p. (In Russ).]
3. Оморова Н.И., Палей М.Н., Евсюкова Е.В., Тишков А.В. Композиция деревьев решений для распознавания степени тяжести хронической обструктивной болезни легких // *Информационно-управляющие системы*. — 2014. — №5 — С. 115–118. [Omirova NI, Paley MN, Evsyukova EV, Tishkov AV. Composition of decision trees for severity of chronic obstructive pulmonary disease recognition. *Informatsionno-upravlyayushchie sistemy*. 2014;(5):115–118. (In Russ).]
4. Liang L, Cai F, Cherkassky V. Predictive learning with structured (grouped) data. *Neural Netw*. 2009;22(5-6):766–773. doi: 10.1016/j.neunet.2009.06.030.
5. Самаха Б.А., Шевякин В.Н., Разумова К.В., Корневская С.Н. Использование интерактивных методов классификации для решения задач медицинского прогнозирования // *Фундаментальные исследования*. — 2014. — №1 — С. 33–37. [Samaha BA, Shevyakin VN, Razumova KV, Korenevskaya SN. Using of interactive classification methods for solving problems of medical prediction. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;(1):33–37. (In Russ).]
6. Смагин С.В. Комплекс программ для индуктивного формирования баз медицинских знаний // *Программные продукты и системы*. — 2014. — №4 — С. 108–113. [Smagin SV. Kompleks programm dlya induktivnogo formirovaniya baz meditsinskikh znaniy. *Programmnye produkty i sistemy*. 2014;(4):108–113. (In Russ).]
7. Sotiras A, Gaonkar B, Eavani H, et al. *Machine learning as a means toward precision diagnostics and prognostics*. In: Wu G, Shen D, Sabuncu M, editors. *Machine learning and medical imaging*. The Elsevier and MICCAI Society Book Series. Elsevier; 2016. pp. 299–334. doi: 10.1016/b978-0-12-804076-8.00010-4.
8. Chen H, Tan C, Lin Z, Wu T. The diagnostics of diabetes mellitus based on ensemble modeling and hair/urine element level analysis. *Comput Biol Med*. 2014;50:70–75. doi: 10.1016/j.compbiomed.2014.04.012.
9. Mohebian MR, Marateb HR, Mansourian M, et al. A Hybrid Computer-aided-diagnosis System for Prediction of Breast Cancer Recurrence (HPBCR) using optimized ensemble learning. *Comput Struct Biotechnol J*. 2017;15:75–85. doi: 10.1016/j.csbj.2016.11.004.
10. Ле Н.В., Камаев В.А., Панченко Д.П., Трушкина О.А. Обзор подходов к проектированию медицинской системы дифференциальной диагностики // *Известия Волгоградского государственного технического университета*. — 2014. — Т.20. — №6 — С. 50–58. [Le NV, Kamaev VA, Panchenko DP, Trushkina OA. A review of the approaches to designing medical expert system on differential diagnosis. *Izvestiya Volgogradskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2014;20(6):50–58. (In Russ).]
11. Гундырев И.А., Бельская Л.В. *Использование синтетических образцов для задачи медицинской диагностики рака легкого*. В кн.: *Материалы X международной научной конференции / Под общей ред. В.П. Колосова*. — Самара; 2016. — С. 8–11. [Gundyrev IA, Bel'skaya LV. *Ispol'zovanie sinteticheskikh obrazov dlya zadachi meditsinskoj diagnostiki raka legkogo*. In: (Conference proceedings) *Materialy X mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii*. Ed by V.P. Kolosov. Samara; 2016. pp. 8–11. (In Russ).]
12. Wu Yo, Wu Yi, Wang J, et al. An optimal tumor marker group-coupled artificial neural network for diagnosis of lung cancer. *Expert Syst Appl*. 2011;38(9):11329–11334. doi: 10.1016/j.eswa.2011.02.183.
13. Хайленко В.А., Давыдов М.И., Новиков А.М., Сперанский Д.Л. Клиническое значение определения сиаловых кислот у больных раком легкого // *Вестник онкологического научного центра Российской академии медицинских наук*. — 1991. — Т.2. — №1 — С. 25–27. [Khailenko VA, Davydov MI, Novikov AM, Speransky DL. Clinical value of sialic acids in lung cancer patients. *Herald of N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS*. 1991;2(1):25–27. (In Russ).]
14. Lemjabbar-Alaoui H, McKinney A, Yang Y-W, et al. Glycosylation alterations in lung and brain cancer. *Adv Cancer Res*. 2015;126:305–344. doi: 10.1016/bs.acr.2014.11.007.
15. Shamberger RJ. Serum sialic acid in normals and in cancer patients. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1984;22(10):647–651.
16. Tran TT, Nguyen TMP, Nguyen BN, Phan VC. Changes of Serum Glycoproteins in Lung Cancer Patients. *J Proteomics Bioinform*. 2008;1(1):11–16. doi: 10.4172/jpb.1000004.
17. Сперанский В.В., Алехин Е.К., Петрова И.В., Алехин В.Е. О роли гистамина и антигистаминных препаратов в онкогенезе // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2010. — Т.5. — №4 — С. 151–156. [Speransky VV, Alekhin EK, Petrova IV, Alekhin VE. The role of histamine and antihistamine drugs in oncogenesis. *Bashkortostan medical journal*. 2010;5(4):151–156. (In Russ).]
18. Флеминг М.В., Климов В.В., Чердынцева Н.В. О взаимодействии аллергических реакций и злокачественных процессов (современное состояние проблемы) // *Сибирский онкологический журнал*. — 2005. — №1 — С. 96–101. [Fleming MV, Klimov VV, Cherdyntseva NV. O vzaimovliyaniy allergicheskikh reaktsii i zlokachestvennykh protsessov (sovremennoe sostoyanie problemy). *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2005;(1):96–101. (In Russ).]
19. Keskinoglu A, Elgun S, Yilmaz E. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma. *Cancer Detect Prev*. 2001;25(1):76–79.
20. Манина И.В., Перетолчина Н.М., Сапрыкина Н.С., и др. Перспективы применения антагониста H2-гистаминовых рецепторов (циметидина) в качестве адьюванта биотерапии меланомы // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. — 2010. — №4 — С. 42–51. [Manina IV, Peretolchina NM, Saprykina NS, et al. Prospects of using antagonist histamine 42-receptor (cimetidinum) as adjuvant for melanoma biotherapy treatment. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2010;(4):42–51. (In Russ).]
21. Lattermann R, Geisser W, Georgieff M, et al. Integrated analysis of glucose, lipid, and urea metabolism in patients with bladder cancer. Impact of tumor stage. *Nutrition*. 2003;19(7–8):589–592. doi: 10.1016/S0899-9007(03)00055-8.
22. Liu J, Duan Y. Saliva: a potential media for disease diagnostics and monitoring. *Oral Oncol*. 2012;48(7):569–577. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.01.021.
23. Malathi M, Shrinivas BR. Relevance of serum alkaline phosphatase as a diagnostic aid in lung pathology. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2001;45(1):119–121.
24. Soini Y, Kaarteenaho-Wiik R, Paakko P, Kinnula V. Expression of antioxidant enzymes in bronchial metaplastic and dysplastic epithelium. *Lung Cancer*. 2003;39(1):15–22. doi: 10.1016/S0169-5002(02)00392-6.
25. Dayem AA, Choi HY, Kim JH, Cho SG. Role of oxidative stress in stem, cancers and cancer stem cells. *Cancers (Basel)*. 2010;2(2):859–884. doi: 10.3390/cancers2020859.
26. 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. — №5 — С. 36–41. [Pankova OV, Perelmuter 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;(5):36–41. (In Russ).]
27. *Клиническая биохимия. Сборник инструкций*. — Новосибирск; 2011. — 132 с. [Klinicheskaya biokhimiya. *Sbornik instruktsii*. Novosibirsk; 2011. 132 p. (In Russ).]
28. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // *Лабораторное*

- дело. — 1988. — №1 — С. 16–19. [Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Lab Delo*. 1988;(1):16–19. (In Russ).]
29. Островский О.В., Храмов В.А., Попова Т.А. *Биохимия полости рта*. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ; 2010. — 184 с. [Ostrovsky OV, Khramov VA, Popova TA. *Biokhimiya polosti rta*. Volgograd: Izd-vo VolGМУ; 2010. 184 p. (In Russ).]
30. Храмов В.А., Пригода Е.В. Уровень аминокислот и имидазольных соединений в ротовой жидкости человека // *Стоматология*. — 2002. — Т.81. — №6 — С. 10–11. [Khramov VA, Prigoda EV. Uroven' aminoazot i imidazol'nykh soedineniy v rotovoy zhidkosti cheloveka. *Stomatologiya*. 2002;81(6):10–11. (In Russ).]
31. Романенко Е.Г., Руденко А.И. Методика определения сialовой кислоты в слюне // *Світ медицини та біології*. — 2013. — Т.9. — №1 — С. 139–142. [Romanenko EG, Rudenko AI. Metodika opredeleniya sialovoi kisloty v slyune. *Svit meditsini ta biologii*. 2013;9(1):139–142. (In Russ).]
32. 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 mezhd u nakopleniyem i svyazyvaniem toksinov v plazme. *Klin Lab Diagn*. 1999;(2):13–17. (In Russ).]
33. Флах П. *Машинное обучение. Наука и искусство построения алгоритмов, которые извлекают знания из данных*. — М.: ДМК Пресс; 2015. — 399 с. [Flakh P. *Mashinnoe obuchenie. Nauka i iskusstvo postroyeniya algoritmov, kotorye izvlekayut znaniya iz dannykh*. Moscow: DMK Press; 2015. 399 p. (In Russ).]
34. Матицкий С.Э., Шитиков В.К. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R [интернет]. 2014. [Mastitskiy SE, Shitikov VK. Statisticheskiy analiz i vizualizatsiya dannykh s pomoshch'yu R [Internet]. 2014. (In Russ).] Доступно по: <http://r-analytics.blogspot.com>. Ссылка активна на 12.03.2018.
35. Шитиков В.К., Матицкий С.Э. Классификация, регрессия и другие алгоритмы Data Mining с использованием R [интернет]. 2017. [Shitikov VK, Mastitskiy SE. Klassifikatsiya, regressiya i drugie algoritmy Data Mining s ispol'zovaniem R [Internet]. 2017. (In Russ).] Доступно по: <https://github.com/ranalytics/data-mining>. Ссылка активна на 12.03.2018.
36. Джеймс Г., Уиттон Д., Хасти Т., Тибишрани Р. *Введение в статистическое обучение с примерами на языке R*. Пер. с англ. С.Э. Матицкого. — М.: ДМК Пресс; 2016. — 460 с. [James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. *An introduction to statistical learning - with applications in R*. Transl. from English. Moscow: DMK Press; 2016. 460 p. (In Russ).]
37. Ле Н.В. Интеллектуальная медицинская система дифференциальной диагностики на основе экспертных систем // *Вестник Саратовского государственного технического университета*. — 2014. — Т.2. — №1 — С. 167–179. [Le NV. An intelligent medical differential diagnosis system based on expert systems. *Vestnik Saratovskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2014;2(1):167–179. (In Russ).]
38. Поворознюк А.И. Система поддержки принятия решения в медицине на основе синтеза структурированных моделей объектов диагностики // *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. — 2009. — Т.12. — №15–1 — С. 170–176. [Povoroznyuk AI. Sistema podderzhki prinyatiya resheniya v meditsine na osnove sinteza strukturirovannykh modelei ob'ektov diagnostiki. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009;12(15–1):170–176. (In Russ).]
39. Давыдов М.И., Заридзе Д.Г. Скрининг злокачественных опухолей // *Вестник российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук*. — 2014. — Т.25. — №3–4 — С. 5–16. [Davydov MI, Zaridze DG. Skrining zlokachestvennykh opukholei. *Herald of N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS*. 2014;25(3–4):5–16. (In Russ).]
40. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Солохина М.П., и др. Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2014. — №1 — С. 69–84. [Sergeeva NS, Marshutina NV, Solokhina MP, et al. Modern conceptions of serological tumor markers and their role in oncology. *Advances in molecular oncology*. 2014;(1):69–80. (In Russ).]
41. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom legkogo. (In Russ).] Доступно по: [http://www.volgmed.ru/uploads/files/2014-11/34115-federalnye\\_klinicheskie\\_rekomendacii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_bolnyh\\_rakom\\_legkogo\\_2013\\_http\\_oncology-association\\_ru.pdf](http://www.volgmed.ru/uploads/files/2014-11/34115-federalnye_klinicheskie_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_bolnyh_rakom_legkogo_2013_http_oncology-association_ru.pdf). Ссылка активна на 12.03.2018.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Гундырев Иван Анатольевич**, кандидат физико-математических наук, аналитик ООО «Три-Софт»  
 Адрес: 644099, Омск, ул. Гагарина, д. 14, оф. 702, e-mail: [ivangundyrev@yandex.ru](mailto:ivangundyrev@yandex.ru), SPIN-код: 3338-4901,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9845-0039>

**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, e-mail: [ludab2005@mail.ru](mailto:ludab2005@mail.ru), SPIN-код: 4189-7899,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6147-4854>

**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](mailto:vic.kos_senok@mail.ru),  
 SPIN-код: 4578-1551, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2072-2460>

**Сарф Елена Александровна**, заведующая лабораторией ООО «ХимСервис»  
 Адрес: 644070, Омск, ул. А. Нейбутова, д. 91а, e-mail: [nemcha@mail.ru](mailto:nemcha@mail.ru), SPIN-код: 9161-0264,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4918-6937>

DOI: 10.15690/vramn887

Е.Б. Клейменова<sup>1</sup>, Г.И. Назаренко<sup>2</sup>, Л.П. Яшина<sup>1</sup>, С.А. Пающик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Многопрофильный медицинский центр Банка РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт современных информационных технологий в медицине ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Российская Федерация

# Проблема трансляции знаний в здравоохранении: инструменты для ее решения в области безопасности пациентов

Соблюдение научно обоснованных клинических руководств способствует повышению безопасности медицинской помощи, однако уровень использования научных знаний в повседневной практике остается неудовлетворительным. Для процесса систематического внедрения научных достижений в практическую деятельность, нацеленную на повышение качества и безопасности медицинской помощи, была предложена концепция трансляции знаний как процесса синтеза, распространения, обмена и этически корректного применения знаний. Хотя в отечественной литературе трансляционной медицине посвящено немало внимания, проблема внедренческих исследований обсуждается недостаточно. Современные информационные технологии, включая системы поддержки принятия решений (СППР), играют важнейшую роль в трансляции знаний, однако доказательства их эффективности малочисленны. Авторы описали подход к практическому внедрению знаний, содержащихся в клинических руководствах, основанный на использовании СППР. Внедрению СППР сопутствовал ряд организационных мероприятий, обеспечивших общий успех программы: создание стандартных операционных протоколов, регистра по качеству, обратной связи, а также обучение персонала. На примере профилактики внутригоспитальных венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВГ-ВТЭО) продемонстрирована эффективность данного подхода в снижении риска внутрибольничных осложнений в многопрофильном стационаре г. Москвы. Внедрение комплексной программы профилактики ВГ-ВТЭО в течение трех лет (2014–2016 гг.) позволило статистически значимо повысить охват первичной и повторной оценкой риска тромбозов и кровотечений с 15 до 80% ( $p < 0,0001$ ), снизить частоту дефектов фармакологической профилактики ВГ-ВТЭО с 50,6 до 23% ( $p = 0,01$ ), повысить адекватность применения антикоагулянтов с 50 до 76% ( $p = 0,0005$ ) без увеличения числа геморрагических осложнений. Показатели распространенности ВГ-ВТЭО снизились с 10 до 4,25 случаев на 1000 госпитализаций в целом по стационару ( $p = 0,001$ ), с 8 до 1,27 — у хирургических ( $p = 0,001$ ) и с 12 до 6,38 — у терапевтических ( $p = 0,06$ ; с достоверным линейным трендом в снижении частоты ВГ-ВТЭО,  $p = 0,038$ ) пациентов.

**Ключевые слова:** трансляция знаний, клинические руководства, безопасность пациентов, стандартные операционные протоколы, поддержка принятия решений, профилактика внутригоспитальных венозных тромбозов и тромбоэмболий.

(Для цитирования: Клейменова Е.Б., Назаренко Г.И., Яшина Л.П., Пающик С.А. Проблема трансляции знаний в здравоохранении: инструменты для ее решения в области безопасности пациентов. *Вестник РАМН*. 2018;73 (2):105–114. doi: 10.15690/vramn887)

105

E.B. Kleymenova<sup>1</sup>, S.A. Payushchik<sup>1</sup>, L.P. Yashina<sup>1</sup>, G.I. Nazarenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> General Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center «Computer Science and Control» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

## The Problem of Knowledge Translation in Healthcare: Tools for its Solution in the Area of Patient Safety

Adherence to evidence-based clinical guidelines enhances patient safety, but the level of knowledge implementation into routine practice remains unsatisfactory. The concept of knowledge translation (KT) was proposed as a «process that includes the synthesis, dissemination, exchange, and ethically sound application of knowledge» to define the framework of knowledge transfer from research to practical activities aimed at improving the quality and safety of healthcare. Although Russian authors pay much attention to translational medicine, the problem of implementation research is poorly discussed. Modern information technologies including clinical decision support systems (CDSS) play a crucial role in KT, but the evidence of their effectiveness is poor. The authors describe a systematic approach to the practical implementation of knowledge imbedded in clinical guidelines based on the use of CDSS. CDSS implementation was accompanied by organizational measures that ensured the overall success: creation of standard operating protocols and quality register, clinical audit with feedback, and staff training. The effectiveness of this approach in reducing the risk of in-hospital complications in Moscow general hospital is illustrated by the example of hospital-acquired venous thromboembolism (HA-VTE) prevention. Implementation of a comprehensive program for HA-VTE prevention in 2014–2016 helped to increase the coverage with VTE and bleeding risk assessment from 15% to 80% ( $p < 0.0001$ ), to reduce the frequency of pharmacological prophylaxis defects from 50.6% to 23% ( $p = 0.01$ ), to increase the compliance with anticoagulant use from 50% to 76% ( $p = 0.0005$ ), without increasing the rate of hemorrhagic complications. The HA-VTE rates decreased from 10 to 4.25 cases per 1000 overall hospital admissions ( $p = 0.001$ ), from 8 to 1.27 cases per 1000 operations in surgical patients ( $p = 0.001$ ) and from 12 to 6.38 cases per 1000 hospitalizations in therapeutic patients ( $p = 0.06$ ; with a statistically significant downward linear trend for HA-VTE rate,  $p = 0.038$ ).

**Key words:** knowledge translation, guideline adherence, patient safety, clinical decision support systems, hospital-acquired venous thromboembolism prevention.

(For citation: Kleymenova E.B., Payushchik S.A., Yashina L.P., Nazarenko G.I. The Problem of Knowledge Translation in Healthcare: Tools for its Solution in the Area of Patient Safety. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73 (2):105–114. doi: 10.15690/vramn887)

## Введение

Прошло 15 лет со дня выхода в свет своего рода эпохального, часто цитируемого доклада Института медицины США под названием «Человеку свойственно ошибаться» [1], в котором говорилось, что в больницах США ежегодно от предотвратимых медицинских ошибок погибает 44–98 тыс. человек. Публикация привлекла внимание широкой общественности к проблеме безопасности пациентов и послужила началом ее выделения в особую дисциплину, ставшую высокоприоритетной среди руководителей здравоохранения, профессиональных сообществ, практикующих медицинских работников и пациентов [2]. Специалисты признают как значительные успехи в области профилактики внутрибольничных осложнений, так и тот факт, что проблема безопасности пациентов оказалась гораздо сложнее, чем казалось вначале [3]. Дональд Бервик, директор Института совершенствования здравоохранения США, считает, что «система здравоохранения продолжает работать на низком уровне надежности, а значит, у пациентов по-прежнему часто возникают осложнения, которые можно было предотвратить или облегчить» [4].

Одним из общепризнанных путей повышения качества и безопасности медицинской помощи является соблюдение научно обоснованных клинических рекомендаций. По словам президента Международной комиссии по аккредитации медицинских организаций Паулы Вильсон, «центральную роль в достижении целей безопасной и высококачественной медицинской помощи играют оптимальные клинические процессы, а фундаментом для непрерывного совершенствования этих процессов служат клинические руководства» [5]. Например, согласно проведенному в США исследованию, корректное следование научно обоснованным рекомендациям по лечению сердечной недостаточности способно ежегодно предотвратить почти 68 тыс. смертей [6]. Неудивительно, что в 5-й пересмотр международных стандартов по аккредитации больниц было включено требование по «отбору и внедрению клинических практических руководств, а также соответствующих клинических путей и/или клинических протоколов для управления медицинской помощью» (стандарт GLD.11.2) [7]. На наш взгляд, появление этого требования в стандартах закономерно. Несмотря на три десятилетия активной разработки и распространения клинических руководств (КР) по всему миру, уровень их соблюдения в повседневной практике остается по-прежнему неудовлетворительным, о чем свидетельствуют исследования последних лет в различных областях медицины — от профилактической до онкологической и хирургической [8–11]. Авторы этих исследований подчеркивают необходимость использования воспроизводимых показателей соблюдения КР при оценке качества медицинской помощи, а также всестороннего изучения причин несоответствия реальной практики научно обоснованным рекомендациям с целью поиска способов сокращения разрыва между знаниями и действием («know-do» gap).

В последние годы проблема практического использования научных знаний в медицине привлекает все большее внимание ученых. Одна из известных работ — обзор M. Sabana и соавт. [12] — содержит анализ 120 исследований по соблюдению врачами КР. Авторы выявили 293 потенциальные причины плохого следования руководствам, в том числе незнание врачей соответствующих руководств или плохое знание их содержания, несогласие с отдельными рекомендациями и КР в целом, неверие

в результативность предлагаемых рекомендаций и низкая самоэффективность, инерция и отсутствие мотивации, а также внешние организационно-экономические факторы и характеристики пациента. В более поздних работах эти причины были подвергнуты пересмотру, уточнению и количественной оценке [13–15].

Область исследований, посвященных внедрению достижений науки в клиническую практику, именуется по-разному. Так, по некоторым данным, насчитывается до 90 терминов, используемых для ее описания. За рубежом чаще всего используется термин «трансляция знаний» (knowledge translation), предложенный Канадским институтом медицинских исследований (Canadian Institutes of Health Research, CIHR) [16]. По определению CIHR, «трансляция знаний — это динамический и повторяющийся процесс синтеза, распространения, обмена и этически корректного применения знаний в целях укрепления здоровья, более эффективного оказания медицинских услуг и производства медицинской продукции для укрепления системы здравоохранения». Данное определение было принято другими авторитетными организациями, например Всемирной организацией здравоохранения [17].

В трансляции знаний должны участвовать не только ученые и клиницисты, но и организаторы здравоохранения, поскольку одного создания, синтеза и распространения знаний недостаточно для их эффективного использования в повседневной практике. По образному выражению Брайана Хейнса, «если доказательная медицина — это лошадь, то трансляцию знаний можно считать телегой. Чтобы преуспеть в применении научных знаний в клинической практике, нам нужно нечто большее, чем умение отдельно взятого врача скакать на лошади доказательной медицины, — мы должны соорудить организационную телегу, чтобы усадить в нее всех пациентов» [18].

Заслуживает внимания еще одно определение, в котором подчеркнута нацеленность трансляции знаний на непрерывное совершенствование клинической практики: «это процесс последовательного уточнения научных фактов и их использования в координированной деятельности, направленной на эффективное изменение качества медицинской помощи, профессиональной практики и системы здравоохранения в целом. Ожидаемые изменения будут успешными лишь в том случае, если знания собраны из различных источников, использованы в адекватном контексте и в подготовленной к изменениям системе» [19].

В нашей стране получил распространение термин «трансляционная медицина», под которым понимают междисциплинарную область знаний, призванную создать оптимальные механизмы быстрого внедрения в клиническую практику наиболее значимых достижений фундаментальной науки с целью быстрее разрешения актуальных проблем клинической и профилактической медицины [20, 21]. К приоритетным задачам трансляционной медицины относят разработку инновационных методов диагностики и лечения, создание новых медицинских устройств и искусственных органов, биоинженерию и биоинформационные технологии [20, 22].

В отечественных публикациях описаны фазы трансляционного процесса от фундаментальных исследований до клинической практики, трансляционные барьеры (среди которых неэффективность диалога ученых и практиков, малые объемы финансирования, некорректность дизайна клинических исследований и сложности экстраполяции экспериментальных данных на клиническую ситуацию),

а также пути преодоления этих барьеров [23, 24]. Однако из обсуждения насущных проблем трансляционной медицины зачастую выпадает третья фаза трансляционного процесса — внедрение инновационных технологий в повседневную практику, обеспечение их устойчивого использования, анализ их приемлемости, эффективности и экономического эффекта [25].

Тема «внедренческих исследований», на наш взгляд, нашла наименьшее отражение в отечественной медицинской литературе, хотя, по заключению Европейского общества трансляционной медицины (European Society for Translational Medicine, EUSTM), общественное здравоохранение является не менее значимым «столпом» трансляционной медицины, чем фундаментальные и клинические исследования. Именно оно является «главной заинтересованной стороной» и «конечным пользователем» медицинских инновационных технологий [26].

Многие исследователи констатируют, что демонстрация действенности новой медицинской технологии в экспериментальных условиях отнюдь не означает ее успешной реализации в повседневной клинической практике. По некоторым оценкам, 2/3 инновационных внедрений в медицине заканчиваются неудачей [27], а путь результатов научных исследований до практического здравоохранения занимает до 17 лет [28].

Процесс успешной трансляции содержащихся в КР знаний включает обязательные этапы адаптации общих рекомендаций к условиям оказания медицинской помощи в конкретной организации и оценку эффективности их использования. О важности этих этапов свидетельствует создание в составе Международного сообщества по клиническим руководствам (Guidelines International Network, G-I-N; <http://www.g-i-n.net>) постоянно действующей рабочей группы по адаптации КР (G-I-N Adaptation Working Group). Адаптация руководств, по ее определению, — это «систематический подход к принятию и/или модификации КР, сформулированных в одной культурной и организационной среде для применения в другом контексте» [29]. Принципы, заложенные в процесс адаптации КР, включают соблюдение требований доказательной медицины и учитывают роль всех участников клинических процессов, охватываемых рекомендациями [30].

Внедрению КР посвящены отдельные руководства, часто называемые руководствами по внедрению (implementation guides). Общим для них является внимание к организационным аспектам внедрения научно обоснованной практики, к анализу и оптимизации имеющихся лечебно-диагностических процессов, инструментам и методам, позволяющим регистрировать и контролировать проводимые изменения. В странах с давней историей создания КР функционируют организации, специализирующиеся на разработке таких руководств и вспомогательных инструментов, обучающих материалов и консультативной помощи в практическом использовании научно обоснованной клинической практики (например, ANHQ в США, Национальный институт клинического совершенства NICE в Великобритании).

Исследования методов распространения передовой медицинской практики начинались в 70–80-х годах XX века с изучения способов изменения поведения врачей, а около 10 лет назад сформировалось отдельное научное направление (implementation science), специализирующееся на изучении «методов систематического внедрения научных знаний и других научно обоснованных технологий в повседневную клиническую практику» [31]. К настоящему времени сформулированы 73 дискретных внедренческих стратегий, предложены их специфиче-

ские критерии эффективности, подчеркивается необходимость их дальнейшего развития [32, 33]. К примеру, анализ 62 исследований, посвященных методам трансляции знаний в области лечения хронических заболеваний, показал, что ни в одном из них не изучена отдаленная действенность предпринимаемых мер [34].

### Системы поддержки принятия решений

Роль информационных технологий в эффективной трансляции знаний трудно переоценить, учитывая экспоненциальный рост объемов и стремительный «оборот» научных знаний. Например, согласно анализу 2001 г. [35], 50% знаний, содержащихся в КР, устаревают за 5,8 года, а 90% КР актуальны в среднем в течение 3,6 года.

Системы поддержки принятия решений (СППР) являются весьма перспективным способом представления клиницисту «нужных знаний в нужное время и в нужной форме» [36]. Они могут быть инструментом менеджмента знаний, выполнять задачу их моделирования, извлечения, представления, распространения и обновления. Продемонстрированы возможности СППР по налаживанию процесса трансляции знаний, доказана их эффективность в оптимизации клинических процессов и улучшении результатов лечения [37–39], снижении медицинских ошибок и риска осложнений [40, 41]. Факторами успешного внедрения СППР являются автоматизация, интеграция с клиническими процессами, наличие в системе персонализированных рекомендаций; информационная поддержка в момент и в месте принятия клинических решений [42].

Хотя выгоды СППР очевидны, широкого распространения в практическом здравоохранении, по мнению главного редактора ежегодника Международной ассоциации по медицинской информатике, эти системы до сих пор не получили [43]. Согласно зарубежным публикациям, СППР чаще всего касаются информационной поддержки лекарственной терапии и интегрированы с системой электронных назначений. В США и Европе такие СППР установлены в 20–35% учреждений, имеющих больничную информационную систему [44, 45]. Внедрение более сложных СППР, основанных на клинических руководствах, сопряжено с дополнительными сложностями, в том числе с созданием и обновлением базы знаний — структурированной коллекции научных сведений, используемых в компьютерных алгоритмах системы. Трудности поддержания базы знаний в актуальном состоянии связаны с разнообразием информационных источников разной научной ценности, важностью определения оптимального уровня детализации и структуризации знаний, необходимостью их объединения и регулярного обновления по мере появления новых, иногда противоречивых фактов, а также с ответственностью за возможные губительные последствия ошибок СППР. Формирование базы знаний требует значительных финансовых затрат. Так, по оценкам Т. Field и соавт. [46], только на начальную разработку системы напоминаний для СППР по лекарственным назначениям требуется 49 000 долларов США.

Для преодоления этих проблем во многих странах разрабатываются методы эффективного обмена данными в кодированной форме для компьютеризированных СППР. Например, в США при поддержке Национального координатора медицинских информационных технологий разрабатывается многоуровневая структура представления содержащихся в КР знаний с целью их повторного использования в различных информационных системах [47]. В последние годы под эгидой того же координатора

в рамках проектов «Health eDecisions» (HeD) и «Clinical Quality Framework» (CQF), нацеленных на стандартизацию СППР, были разработаны и апробированы стандартная модель данных для СППР (HL7 vMR), язык запросов GELLO и язык описания качества медицинской помощи Clinical Quality Language (CQL) [48].

Другой международный проект — OpenClinical.net — это попытка создания в открытом доступе инструментов и методов для разработки и использования знаний в стандартизированной форме с возможностью их обмена и многоцелевого использования благодаря открытому исходному коду [49]. Применение сервис-ориентированной архитектуры [50] и семантические веб-сервисы для разработки унифицированных модулей знаний [51] также являются попытками создания платформ для совместимых СППР.

К сожалению, в нашей стране распространение клинических СППР не вышло за рамки инициатив отдельных авторских коллективов. Анализ публикаций в научной электронной библиотеке e.LIBRARY.RU показал, что около 3/4 работ, посвященных СППР в клинической медицине (143 из 198 публикаций), касаются диагностических или прогностических экспертных систем. По данным литературы, посвященной отношению врачей к СППР, одной из причин неактивного принятия этих систем являются недоверие к генерируемым рекомендациям в условиях непрозрачности логических выводов и высокой неопределенности, опасения в утрате контроля над процессом принятия решений [52]. Кроме того, авторы недостаточно убедительно демонстрируют влияние СППР на клинически значимые исходы (смертность, заболеваемость, развитие осложнений), не описывают организационные мероприятия и финансовые издержки, сопряженные с разработкой и эксплуатацией этих систем.

нических рекомендациях, для использования в СППР, результаты ее внедрения как инструмента трансляции знаний для повседневной практики, а также описание дополнительных мер, позволивших добиться статистически значимого эффекта в безопасности пациентов. В качестве примера использована поддержка принятия решений по профилактике внутригоспитальных венозных тромбозно-болических осложнений (ВГ-ВТЭО).

СППР, разработанная на базе Медицинского центра Банка России (МЦ БР, позднее ММЦ БР), была названа Системой автоматизации клинических руководств и аудита лечения (САКРАЛ), чтобы подчеркнуть тот факт, что алгоритмы принятия решений в ней основаны на КР и учитывают класс доказательности и строгость рекомендаций. Система построена по модульному принципу, то есть разбита на разделы для независимой работы специалистов разного профиля. Всего в САКРАЛЕ разработано 52 сценария. Принцип работы САКРАЛа и его отдельных модулей описан в предыдущих публикациях [53, 54].

В контексте темы данной статьи остановимся подробнее на процессе синтеза и представления знаний в ходе разработки сценариев САКРАЛа. Создание сценария проходит несколько обязательных этапов (рис. 1).

1. Определение проблемы, на решение которой будет направлен сценарий.
2. Определение категорий пациентов, видов и этапов медицинской помощи, для которых предназначен сценарий.
3. Тематический информационный поиск по всем доступным ресурсам отечественных стандартов оказания медицинской помощи, протоколов, ГОСТов и национальных клинических рекомендаций, англоязычных КР.
4. Изучение литературных источников, отбор научно обоснованных КР, в которых указаны качество доказательств и строгость рекомендаций на основе принципов доказательной медицины.
5. Анализ содержания отобранных документов, отбор и при необходимости перевод на русский язык рекомендаций, относящихся непосредственно к теме сце-

### Синтез и представление знаний в системе поддержки принятия решений САКРАЛ

В настоящем разделе изложен поход к представлению знаний, содержащихся в научно обоснованных кли-



Рис. 1. Концептуальная модель формализации рекомендаций в системе поддержки принятия решений

нария с указанием класса доказательности и строгости рекомендаций.

6. Определение необходимости в дополнительных данных для формирования таблиц решений и вспомогательных рекомендаций.
7. Представление элементов данных в виде вопросов и ответов.
8. Формирование таблиц решений таким образом, чтобы после ответа на вопросы, относящиеся к клинической ситуации пациента и только к ней, было сформировано решение в виде рекомендаций, представляющих собой текстовый фрагмент рекомендаций. Рекомендации содержат ссылку на первоисточник.
9. Составление шаблона решения (протокола) на основании заполненной пользователем формы.

Использованный в САКРАЛе подход к формализации и представлению знаний достаточно упрощенный, прямолинейный, он имеет как преимущества, так и недостатки. Его основная особенность — отсутствие этапа перевода структурированных знаний в полностью формализованный язык.

За рубежом для формального описания клинических руководств разработан целый ряд языков моделирования: Asbru, GUIDE, PROforma, GLIF, SAGE и др. Они опираются на международно признанные классификаторы, словари и тезаурусы, такие как SNOMED, LOINC, UMLS. Например, метатезаурус Национальной медицинской библиотеки США содержит концепции, определения, синонимы и перекрестные ссылки примерно из 200 различных словарей. В отсутствие русскоязычных версий или подходов к использованию многоязычных терминологических ресурсов подобного уровня попытки создать универсальную модель представления знаний для компьютеризированных КР потребуют огромных затрат, которые вряд ли будут оправданы. Ведь по оценкам некоторых авторов [55], на включение одного определения концепции в словарь терминов СППР требуется 6 часов, то есть 300 часов для 50 концепций, включаемых в словарь за месяц работы двух программистов.

Содержание САКРАЛа разрабатывают высококвалифицированные врачи без участия инженеров по знаниям и программистов. Это сокращает время и трудозатраты на создание сценариев, снижает риск ошибок при структуризации знаний, облегчает проверку правильности алгоритмов. На создание сценария у экспертов уходит 2–4 месяца, на его обновление при появлении новых КР — 2–3 недели. Но, с другой стороны, отсутствие формализации значительно суживает возможности повторного использования знаний и интеграции с медицинскими информационными системами, поэтому пользователям большую часть форм приходится заполнять вручную.

Накопление знаний в САКРАЛе в дальнейшем покажет целесообразность более глубокой унификации знаний. В настоящее время вышеописанный подход демонстрирует достаточную эффективность и надежность.

### **Функции СППР по контролю лечебно-диагностических процессов и формирование регистра по качеству**

Любая модель трансляции знаний логично включает этапы разработки и использования показателей, отражающих эффективность практического применения научно обоснованных рекомендаций.

Во многих странах разработкой индикаторов качества занимаются специальные учреждения на государствен-

ном уровне, опираясь на теорию управления качеством и принципы доказательной медицины, используя развитый математический аппарат и современные информационные технологии. Например, Агентство по исследованиям и качеству в здравоохранении Департамента здравоохранения и социальной защиты США (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) не только разрабатывает и регулярно пересматривает индикаторы качества медицинской помощи и безопасности пациентов, но и предлагает компьютерные системы автоматизированного сбора и обработки данных для вычисления индикаторов на основе административных и статистических данных больниц [56].

В нашей стране Министерство здравоохранения также уделяет большое внимание критериям качества и доступности медицинской помощи. Но, к сожалению, нормативные документы, как правило, ограничиваются простым перечнем показателей, без детализации правил сбора и методов вычисления данных, без учета возможностей современных медицинских информационных систем. Например, в приказе Минздрава РФ от 10.05.2017 № 203 «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» во многих случаях фигурирует условие «в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний». Это подразумевает неоднозначность использования критериев, затрудняет возможность автоматизации сбора и анализа данных для оценки качества медицинской помощи в соответствии с этими критериями.

В САКРАЛе контроль лечебно-диагностических процессов проводится в рамках мониторинга показателей качества с помощью встроенных шаблонов клинического аудита.

В результате заполнения СППР и аудита происходит автоматическое формирование регистра по качеству. Например, регистр по ВГ-ВТЭО содержит 257 полей, включая все случаи ВГ-ВТЭО для последующего анализа их безопасности и эффективности, что позволяет автоматически рассчитывать индикаторы качества, сравнивать их с национальными и международными показателями безопасности.

### **Адаптация клинических руководств, стандартные операционные протоколы**

Вскоре после внедрения САКРАЛа в ММЦ БР стало очевидным, что СППР «в одиночку» не в состоянии кардинально улучшить клинические процессы, поскольку в них помимо врача, принимающего решение, вовлечено множество других участников. За принятием решения, подразумевающего выбор одного из нескольких вариантов ведения пациента, как правило, следует стандартный набор лечебно-диагностических мероприятий. Поэтому научно обоснованным КР должны сопутствовать протоколы, инструкции, шаблоны назначений и чек-листы, призванные стандартизировать те элементы клинических процессов, которые выполняются единообразно во всех случаях, относящихся к принятому решению. В ММЦ БР эти документы были разработаны в виде стандартных операционных протоколов (СОП), касающихся в первую очередь профилактики внутрибольничных осложнений. Они имеют сходную структуру и включают 3 основных раздела:

- 1) общий раздел с обоснованием актуальности, цели, области применения СОПа и списком нормативных документов и клинических руководств;
- 2) раздел, последовательно описывающий процесс профилактики внутрибольничных осложнений от посту-

пления пациента в стационар до выписки с перечнем требований к врачам и медсестрам, ссылками на вспомогательные инструкции, шкалы и чек-листы;

- 3) раздел, описывающий процесс контроля за выполнением СОПа, индикаторы качества для процесса и результатов профилактики внутрибольничных осложнений.

Как правило, первичный текст СОПов составляют те же эксперты, которые разрабатывали соответствующие СППР, придерживаясь принципов доказательной медицины при отборе включаемых в СОП мероприятий с доказанной эффективностью. Для внедрения СОПов распоряжением главного врача создаются рабочие группы, включающие врачей и медсестер из отделений, в которых чаще возникают соответствующие внутрибольничные осложнения, сотрудников отдела управления качеством медицинской помощи, главную медсестру, клинического фармаколога и эпидемиолога по необходимости. Основные функции рабочей группы заключаются в рецензировании СОП, составлении плана внедрения и обучающих материалов, обучении медперсонала, сборе данных по внедрению СОП. Руководит рабочей группой координатор, который организует внедрение СОП и дальнейшую оценку его результативности, включая анализ и корректировку СОП и целевых значений индикаторов качества. Каждый СОП перед утверждением проходит апробацию в 1–2 отделениях стационара. В процессе тестирования оцениваются нагрузка на медперсонал, связанная с ведением дополнительной документации и отчетности, и «жизнеспособность» СППР и системы регистрации выбранных показателей.

Для эффективного внедрения СОПа крайне важно распределять функции и зоны ответственности сотрудников, участвующих в его выполнении. Для наглядного представления распределения функций создается «матрица ответственности» (табл.).

При внедрении новых технологий крайне важна административная поддержка, поэтому СОП утверждается приказом главного врача. Для поддержания СОПа в актуальном состоянии ежегодно выполняются его пересмотр, обновление доказательной базы и проверка на соответствие ресурсам организации. Более частое обновление может привести к искажению статистических показателей (индикаторов процесса профилактики), которые должны в течение года регистрироваться по единой схеме.

### Обучение и обратная связь

Обучение медперсонала является неременным элементом трансляции знаний и может проводиться в различных формах. В ММЦ БР было организовано обучение врачей как основных пользователей СППР, а также ознакомление медсестер и врачей с СОПами. Обучение завершилось письменным тестированием медсестер и врачей на знание СОП.

Индикаторы качества процесса и результатов профилактики внутрибольничных осложнений входят в ключевые показатели деятельности с ежеквартальным и ежегодным представлением для клинических подразделений стационара. По ним оцениваются клиническая эффективность комплекса инструментов трансляции знаний и необходимость их адаптации под потребности организации.

### Доказательства эффективности инструментов трансляции знаний

По глубокому убеждению авторов данной статьи, мероприятия по внедрению научно обоснованных методов клинической практики не могут не оказать положитель-

**Таблица.** Распределение функций профилактики и контроля ВГ-ВТЭО (матрица ответственности)

№ п/п	Функции	Зам. гл. врача по лечебной работе	Координатор СОП	Сотрудники ОУКМП	Эксперты-аудиторы	Врачи кабинетов УЗДГ и КТ	Зав. кожным отделением	Лечащий врач	Старшая медсестра отделения стационара	Медсестра кожного отделения
1	Соблюдение требований СОП	Р	Р				О	И	О	И
2	Документирование и контроль переоценки риска ВГ-ВТЭО и кровотечения						О	И		
3	Регистрация объема профилактики ВГ-ВТЭО в дневниках историй болезни						О	И		
4	Контроль симптомов и регистрация ВГ-ВТЭО					У	О	И	У	У
5	Текущий аудит выполнения СОП		О				И		И	
6	Проблемный аудит случаев ВГ-ВТЭО	Р	О	И	И					
7	Анализ данных по выполнению СОП		И	У						
8	Определение индикаторов качества по СОП	Р	О	И			У			
9	Контроль целевых показателей	О	И	И	У		У			
10	Пересмотр СОП	Р	И	У	У		У			

*Примечание.* Уровни ответственности: «Р» — общее руководство работами, разработка решений, «О» — ответственность за качество данного этапа работы, ответственный исполнитель, «И» — исполнитель, «У» — участвует в работе, участник процесса. ВГ-ВТЭО — внутригоспитальные венозные тромбоземболические осложнения, СОП — стандартный операционный протокол, ОУКМП — отдел управления качеством медицинской помощи, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, КТ — компьютерная томография.

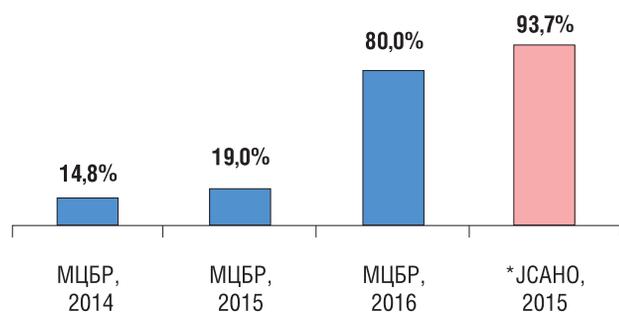


Рис. 2. Доля пациентов, которым проведена оценка риска внутригоспитальных венозных тромбоземболических осложнений

Примечание. \* — по [57].

ного влияния на показатели качества и безопасности медицинской помощи, если они проводятся последовательно, систематически, с привлечением информационных технологий. Это убедительно доказал опыт ММЦ БР, что можно проиллюстрировать примером внедрения комплексной программы совершенствования профилактики ВГ-ВТЭО, которая началась в 2014 г. с разработки СППР и продолжилась в 2016 г. созданием и внедрением СОП по профилактике ВГ-ВТЭО.

Внедрение СППР и СОП позволило статистически значимо повысить охват первичной и повторной оценкой риска ВГ-ВТЭО и кровотечения с 15 до 80% ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

Частота дефектов фармакологической профилактики ВГ-ВТЭО (включая необоснованный отказ от профилактики) достоверно снизилась с 50,6 до 23% (RR 0,65;  $p = 0,01$ ), а адекватность применения антикоагулянтов повысилась с 50 до 76% (RR 1,53; 95% ДИ 1,2–1,9;  $p = 0,0005$ ) без увеличения числа геморрагических осложнений; частота ВГ-ВТЭО уменьшилась примерно в 2 раза (RR 0,47; 95% ДИ 0,31–0,70;  $p = 0,002$ ).

Распространенность ВГ-ВТЭО до введения комплексных мер профилактики составляла 10 случаев на 1000 госпитализаций, в том числе 12 на 1000 госпитализаций у пациентов терапевтического профиля и 8 на 1000 операций у хирургических пациентов. Комплексная программа профилактики позволила статистически значимо снизить

показатели распространенности ВГ-ВТЭО: до 4,25 в целом по стационару ( $p = 0,001$ ), до 1,27 у хирургических пациентов ( $p = 0,001$ ) и до 6,38 у терапевтических пациентов ( $p = 0,06$ ; с достоверным линейным трендом в снижении частоты ВГ-ВТЭО,  $p = 0,038$ ) (рис. 3).

Представленные на графиках результаты иллюстрируют относительный вклад элементов комплексного подхода в общий эффект повышения безопасности медицинской помощи. Как видно из рис. 2, влияние СППР на показатель процесса профилактики ВГ-ВТЭО в первые годы внедрения был незначительным: доля пациентов, которым проведена оценка риска, не превысила 20%. Другими словами, простое представление врачам клинических рекомендаций в удобном и концентрированном виде не гарантировало значительного улучшения рутинной клинической практики, хотя обучение и усиление внимания к проблеме безопасности пациентов сказалось на конечном результате — снижении частоты ВГ-ВТЭО. Существенно повысить соблюдение врачами рекомендованных профилактических мер удалось только с помощью активных организационных мероприятий — разработки и внедрения СОП, обучения среднего медперсонала и налаживания обратной связи с регулярным представлением результатов клинического аудита.

В заключение еще раз подчеркнем, что процесс трансляции знаний не заканчивается публикацией лучших достижений трансляционной медицины в виде клинических рекомендаций. Только конечный результат — здоровье пациента — может служить мерилем эффективности инновационной технологии, предназначенной для практического здравоохранения.

Можно отчасти согласиться с утверждением о том, что трансляция знаний — это деятельность, отличная от создания знаний и имеющая собственные барьеры и стимулы [58]. Она действительно является «телегой» для научных знаний, но сооружение этой телеги, обеспечение ее плавного хода и максимального пробега требует специфических навыков и инструментов. Потенциал современных информационных технологий как инструмента трансляции знаний огромен, и способы наиболее полного раскрытия этого потенциала, на наш взгляд, заслуживают не меньшего внимания, чем другие области научных знаний.

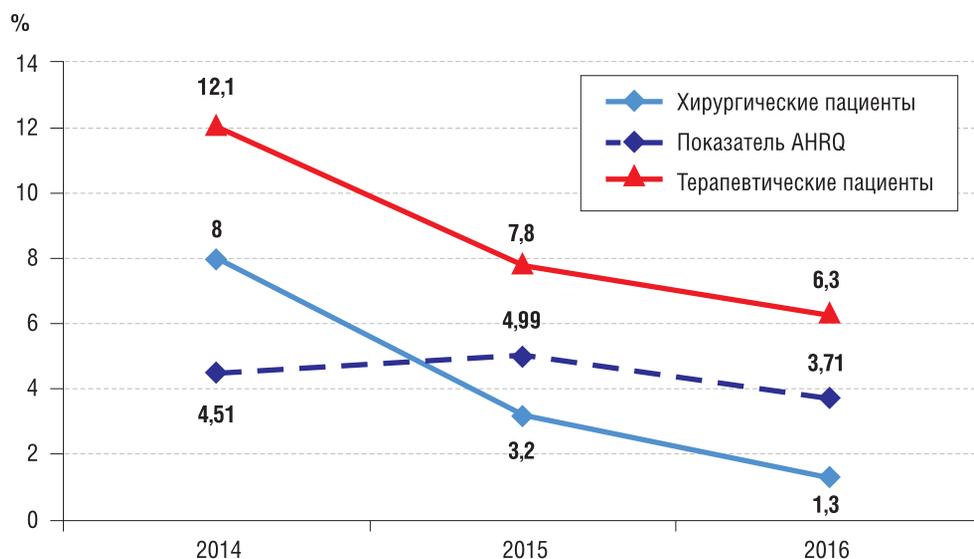


Рис. 3. Частота внутригоспитальных венозных тромбоземболических осложнений у пациентов терапевтического и хирургического профиля, госпитализированных в стационар МЦ БР в 2014–2016 гг.

Примечание. Показатель АНРQ (Частота периоперационных ВТЭО в индикаторе безопасности АНРQ, v.4.5, 5.0, 6.0) для 2014, 2015 и 2016 гг. соответственно.

### Заключение

При внедрении научно обоснованных методов профилактики и лечения в повседневную практику в нашем случае был применен комплекс мер, включая СППР, СОП, аудит, регистр по качеству с предоставлением аналитической отчетности, обучение и обратную связь. Эти меры не являются принципиально новыми и описаны во многих других публикациях, посвященных совершенствованию качества медицинской помощи. Однако удачные особенности ключевых инструментов трансляции знаний, использованные в ММЦ БР, позволили не только добиться успеха на начальных этапах их внедрения, но и устойчиво, в течение нескольких лет эффективно совершенствовать систему безопасности пациентов в стационаре. Для СППР такими особенностями стали подход к формализации знаний, самостоятельная разработка сценариев клиническими экспертами, а также представление рекомендаций в виде выдержки из исходного документа с предоставлением пользователю возможности свериться с источником. По нашему мнению, это повышает доверие врачей к СППР и облегчает проверку правильности формируемых решений. Главной особенностью СОПов явились процессный подход и четкое распределение обя-

занностей по выполнению требований профилактики внутрибольничных осложнений.

Разработанный комплексный подход к трансляции знаний открывает перспективы к дальнейшему совершенствованию методов повышения безопасности пациентов путем использования новейших технологий информационной поддержки (например, мобильных устройств), расширения интеграции с больничными информационными системами и использования единых критериев качества и безопасности медицинской помощи в учреждениях различного профиля.

### Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа, подготовка и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

### Конфликт интересов

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

### ЛИТЕРАТУРА

- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To err is human: Building a safer health system*. Washington: National City Press; 2000.
- Dubrovsky AS, Bishop A, Biron A, et al. "We Should Talk"—moving knowledge into action by learning to engage patients, families, and healthcare staff to communicate for patient safety. *Health Manage Forum*. 2016;29(4):141–145. doi: 10.1177/0840470416641119.
- Mitchell I, Schuster A, Smith K, et al. Patient safety incident reporting: a qualitative study of thoughts and perceptions of experts 15 years after 'To Err is Human'. *BMJ Qual Saf*. 2016;25(2):92–99. doi: 10.1136/bmjqs-2015-004405.
- National Patient Safety Foundation. *Free from Harm: Accelerating Patient Safety Improvement Fifteen Years after To Err Is Human* [Internet]. Boston: National Patient Safety Foundation; 2015 [cited 2016 Feb 10]. Available from: <http://www.npsf.org/?page=freefromharm>.
- Hoensing H. *Clinical practice guidelines: closing the gap between theory and practice* [Internet]. A white paper by Joint Commission International. Joint Commission International; 2016 [cited 2017 Jul 14]. Available from: [https://www.elsevier.com/\\_\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/190177/JCI-Whitepaper\\_cpgs-closing-the-gap.pdf](https://www.elsevier.com/___data/assets/pdf_file/0007/190177/JCI-Whitepaper_cpgs-closing-the-gap.pdf).
- Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, et al. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J*. 2011;161(6):1024–1030. doi: 10.1016/j.ahj.2011.01.027.
- Joint Commission International. *Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals*. 5th ed. Oak Brook: Joint Commission Resources; 2014. 296 p.
- Clark R, Tonmukayakul U, Mangan Y, et al. Measuring adherence to evidence-based clinical practice guideline. *J Evid Based Dent Pract*. 2017;17(4):301–309. doi: 10.1016/j.jebdp.2017.05.001.
- Mearis M, Shega JW, Knoebel RW. Does adherence to national comprehensive cancer network guidelines improve pain-related outcomes? An evaluation of inpatient cancer pain management at an academic medical center. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(3):451–458. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.09.016.
- Farfan M, Bautista M, Bonilla G, et al. Worldwide adherence to ACCP guidelines for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Thromb Res*. 2016;141:163–170. doi: 10.1016/j.thromres.2016.03.029.
- Borchard A, Schwappach DL, Barbir A, Bezzola P. A systematic review of the effectiveness, compliance, and critical factors for implementation of safety checklists in surgery. *Ann Surg*. 2012;256(6):925–933. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182682f27.
- Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? *JAMA*. 1999;282(15):1458. doi: 10.1001/jama.282.15.1458.
- Glasziou P, Haynes B. The paths from research to improved health outcomes. *ACP J Club*. 2005;142(2):A8–10.
- Asonganyi E, Vaghassia M, Rodrigues C, et al. Factors affecting compliance with clinical practice guidelines for pap smear screening among healthcare providers in africa: systematic review and meta-summary of 2045 individuals. *PLoS One*. 2013;8(9):e72712. doi: 10.1371/journal.pone.0072712.
- Keiffer MR. Utilization of clinical practice guidelines: barriers and facilitators. *Nurs Clin North Am*. 2015;50(2):327–345. doi: 10.1016/j.cnur.2015.03.007.
- Straus SE, Tetroe J, Graham I. Defining knowledge translation. *CMAJ*. 2009;181(3-4):165–168. doi: 10.1503/cmaj.081229.
- Pablos-Mendez A, Chunharas S, Lansang MA, et al. Knowledge translation in global health. *Bull World Health Organ*. 2005;83(10):723.
- www.unitedhealthfoundation.org [Internet]. Haynes RB. Evidence-based medicine and knowledge translation: horse and carriage. United Health Foundation Commentary. April, 2007 [cited 2009 Oct 23]. Available from: <http://www.unitedhealthfoundation.org/ebm.html>.
- Khoddam H, Mehrdad N, Peyrovi H, et al. Knowledge translation in health care: a concept analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2014;28:98.
- Щербо С.Н. Трансляционная медицина // *Медицинский алфавит*. — 2012. — Т.2. — №10 — С. 5–6. [Shcherbo SN. Translyatsionnaya meditsina. *Meditsinskii alfavit*. 2012;2(10):5–6. (In Russ).]
- Сучков С.В., Ридинг С., Чжао А.В., и др. Трансляционная медицина как уникальный инструмент развития национальных и международных систем охраны здоровья (Часть 1) // *Высокотехнологическая медицина*. — 2015. — Т.2. — №1 — С. 42–46. [Suchkov SV, Reading S, Zhao AV, et al. Translational medicine as a unique tool for the development of national and

- international health systems (Part 1). *Vysokotekhnologichnaya meditsina*. 2015;2(1):42–46. (In Russ).]
22. Пальцев М.А., Белушкина Н.Н. Трансляционная медицина — новый этап развития молекулярной медицины // *Молекулярная медицина*. — 2012. — №4 — С. 3–6. [Paltsev MA, Belushkina NN. Translational medicine — a new stage in the development of molecular medicine. *Molekulyarnaya meditsina*. 2012;(4):3–6. (In Russ).]
  23. Пономаренко Г.Н. Концепция трансляционной медицины в физиотерапии и реабилитации // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. — 2014. — №3 — С. 4–12. [Ponomarenko GN. The concept of translational medicine in physiotherapy and rehabilitation. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2014;(3):4–12. (In Russ).]
  24. Шляхто Е.В., Конради А.О., Галагудза М.М. Трансляционная медицина: вчера, сегодня, завтра // *Вестник Росздравнадзора*. — 2016. — №1 — С. 47–51. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Galagudza MM. Translational medicine: yesterday, today, tomorrow. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;(1):47–51. (In Russ).]
  25. Dougherty D, Conway PH. The «3T's» road map to transform US health care: the «how» of high-quality care. *JAMA*. 2008;299(19):2319–2321. doi: 10.1001/jama.299.19.2319.
  26. Cohrs RJ, Martin T, Ghahramani P, et al. Translational medicine definition by the European Society for Translational Medicine. *New Horiz Transl Med*. 2015;2(3):86–88. doi: 10.1016/j.nhtm.2014.12.002.
  27. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, et al. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci*. 2009;4:50. doi: 10.1186/1748-5908-4-50.
  28. Green LW, Ottoson JM, Garcia C, Hiatt RA. Diffusion theory and knowledge dissemination, utilization, and integration in public health. *Annu Rev Public Health*. 2009;30:151–174. doi:10.1146/annurev.publhealth.031308.100049.
  29. www.g-i-n.net [Internet]. Introduction to the G-I-N Adaptation Working Group [cited 2017 Jul 20]. Available from: <http://www.g-i-n.net/working-groups/adaptation/introduction-g-i-n-adaptation-wg>.
  30. www.g-i-n.net [Internet]. The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. V. 2.0. 2009. 94 p [cited 2017 Jul 20]. Available from: <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>.
  31. Eccles MP, Mittman BS. Welcome to implementation science. *Implement Sci*. 2006;1:1. doi: 10.1186/1748-5908-1-1.
  32. Powell BJ, Waltz TJ, Chinman MJ, et al. A refined compilation of implementation strategies: results from the Expert Recommendations for Implementing Change (ERIC) project. *Implement Sci*. 2015;10:21. doi: 10.1186/s13012-015-0209-1.
  33. Powell BJ, Stanick CF, Halko HM, et al. Toward criteria for pragmatic measurement in implementation research and practice: a stakeholder-driven approach using concept mapping. *Implement Sci*. 2017;12(1):118. doi: 10.1186/s13012-017-0649-x.
  34. Tricco AC, Ashoor HM, Cardoso R, et al. Sustainability of knowledge translation interventions in healthcare decision making: a scoping review. *Implement Sci*. 2016;11:55. doi: 10.1186/s13012-016-0421-7.
  35. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, et al. Validity of the Agency For Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? *JAMA*. 2001;286(12):1461–1467. doi:10.1001/jama.286.12.1461.
  36. Schreiber G. *Knowledge engineering and management: the Common KADS methodology*. Cambridge: MIT Press; 2000.
  37. Jaspers M, Smeulers M, Vermeulen H, Peute L. Effects of clinical decision-support systems on practitioner performance and patient outcomes: a synthesis of high-quality systematic review findings. *J Am Med Inform Assoc*. 2011;18(3):327–334. doi: 10.1136/amiajnl-2011-000094.
  38. Bryan C, Boren S. The use and effectiveness of electronic clinical decision support tools in the ambulatory /primary care setting: a systematic review of the literature. *Inform Prim Care*. 2008;16(2):79–91. doi: 10.14236/jhi.v16i2.679.
  39. Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, et al. Effect of clinical decision-support systems: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;157(1):29–43. doi: 10.7326/0003-4819-157-1-201207030-00450.
  40. Moja L, Kwag KH, Lytras T, et al. Effectiveness of computerized decision support systems linked to electronic health records: a systematic review and meta-analysis. *Am J Publ Health*. 2014;104(12):e12–22. doi: 10.2105/AJPH.2014.302164.
  41. Kuperman G, Bobb A, Payne T, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc*. 2007;14(1):29–40. doi: 10.1197/jamia.M2170.
  42. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ*. 2005;330(7494):765–772. doi: 10.1136/bmj.38398.500764.8F.
  43. Koutkias V, Bouaud J. Computerized clinical decision support: contributions from 2015. *Yearb Med Inform*. 2016;(1):170–177. doi: 10.15265/iy-2016-055.
  44. Carli-Ghabarou D, Seidling HM, Bonnabry P, Lovis C. A survey-based inventory of clinical decision support systems in computerised provider order entry in Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13894. doi: 10.4414/smw.2013.13894.
  45. Cresswell KM, Lee L, Slee A, et al. Qualitative analysis of vendor discussions on the procurement of Computerised Physician Order Entry and Clinical Decision Support systems in hospitals. *BMJ Open*. 2015;5(10):e008313. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008313.
  46. Field TS, Rochon P, Lee M, et al. Costs associated with developing and implementing a computerized clinical decision support system for medication dosing for patients with renal insufficiency in the long-term care setting. *J Am Med Inform Assoc*. 2008;15(4):466–472. doi: 10.1197/jamia.M2589.
  47. Boxwala AA, Rocha BH, Maviglia S, et al. A multi-layered framework for disseminating knowledge for computer-based decision support. *J Am Med Inform Assoc*. 2011;18 Suppl 1:i132–i139. doi: 10.1136/amiajnl-2011-000334.
  48. www.hl7.org [Internet]. Section 3: Clinical and Administrative Domains. Section 6: Rules and References. HL7 Version 3 Standard: GELLO, A Common Expression Language, Release 2 [cited 2017 Jul 20]. Available from: [http://www.hl7.org/implement/standards/product\\_brief.cfm?product\\_id=5](http://www.hl7.org/implement/standards/product_brief.cfm?product_id=5).
  49. Fox J, Gutenstein M, Khan O, et al. OpenClinical.net: a platform for creating and sharing knowledge and promoting best practice in healthcare. *Computers in Industry*. 2015;66:63–72. doi: 10.1016/j.compind.2014.10.001.
  50. Rodriguez-Loya S, Kawamoto K. *Newer architectures for clinical decision support*. In: Berner ES, editor. *Clinical decision support systems. Theory and practice*. 3rd ed. NewYork: Springer; 2016. pp. 87–97.
  51. Zhang YF, Gou L, Tian Y, et al. Design and development of a sharable clinical decision support system based on a semantic web service framework. *J Med Syst*. 2016;40(5):118. doi: 10.1007/s10916-016-0472-y.
  52. Esmaeilzadeh P, Sambasivan M, Kumar N, Nezakati H. Adoption of clinical decision support systems in a developing country: antecedents and outcomes of physician's threat to perceived professional autonomy. *Int J Med Informatics*. 2015;84(8):548–560. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2015.03.007.
  53. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Жуйков М.Ю., и др. Система автоматизации клинических руководств и аудита лечения // *Врач и информационные технологии*. — 2014. — №2 — С. 23–32. [Nazarenko GI, Kleimenova EB, Zhuiikov MYu, et al. System of computer-interpretable clinical guidelines and treatment audit. *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2014;(2):23–32. (In Russ).]

54. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Константинова М.В., и др. Система автоматизации клинических руководств и аудита лечения (сакрал) в неврологии // *Врач.* — 2014. — №9 — С. 84–87. [Nazarenko GI, Kleimenova EB, Konstantinova MV, et al. An automated clinical guidelines and (sacral) treatment audit system in neurology. *Vrach.* 2014;(9):84–87. (In Russ).]
55. Maviglia S, Sordo M. *Practical approaches to knowledge management: focus on clinical decision support.* MEDINFO 2015. Proceedings of the 15th World Congress on Health (Medical) Informatics; 2015 Aug 19–23; Sao Paulo, Brazil.
56. qualityindicators.ahrq.gov [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Patient Safety Indicators Overview [cited 2017 May 30]. Available from: [https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/psi\\_resources.aspx](https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/psi_resources.aspx).
57. ointcommission.org [Internet]. America's Hospitals: Improving Quality and Safety. The Joint Commission's Annual Report 2015 [cited 2016 Nov 5]. Available from: <https://www.jointcommission.org/annualreport.aspx>.
58. Engebretsen E, Sandset TJ, Ødemark J. Expanding the knowledge translation metaphor. *Health Res Policy Syst.* 2017;15(1):19. doi: 10.1186/s12961-017-0184-x.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Клейменова Елена Борисовна**, доктор медицинских наук, заведующая отделом управления качеством медицинской помощи Многопрофильного медицинского центра Банка России

**Адрес:** 117593, Москва, Севастопольский пр., д. 66, **тел.:** +7 (495) 676-80-11, **e-mail:** e.kleimenova@gmail.com, **SPIN-код:** 2037-7164, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-8745-6195>

**Назаренко Герасим Игоревич**, доктор медицинских наук, академик РАН, директор Института современных информационных технологий в медицине ФИЦ ИУ РАН

**Адрес:** 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 44/2, **тел.:** +7 (499) 135-12-46, **e-mail:** gerasimnazarenko@gmail.com, **SPIN-код:** 2362-1001, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-0026-7720>

**Яшина Любовь Петровна**, кандидат биологических наук, консультант отдела управления качеством медицинской помощи Многопрофильного медицинского центра Банка России

**Адрес:** 117593, Москва, Севастопольский пр., д. 66, **тел.:** +7 (495) 676-80-12, **e-mail:** lyashinal@yandex.ru, **SPIN-код:** 1910-0484, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-1357-0056>

**Пающик Светлана Александровна**, кандидат медицинских наук, заместитель заведующего отделом управления качеством медицинской помощи Многопрофильного медицинского центра Банка России

**Адрес:** 117593, Москва, Севастопольский пр., д. 66, **тел.:** +7 (495) 676-83-91, **e-mail:** svetlanapay@gmail.com, **SPIN-код:** 1367-6633, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-7350-0423>

DOI: 10.15690/vramn904

Т.А. Гребенникова<sup>1</sup>, Ж.Е. Белая<sup>1</sup>, А.Г. Солодовников<sup>2</sup>, А.В. Ильин<sup>3</sup>,  
Л.В. Никанкина<sup>1</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,  
Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, Российская Федерация<sup>3</sup> Медицинский центр «Фертилаб», Москва, Российская Федерация

## Wnt10b и Wnt3a как биомаркеры изменений регуляции костного обмена у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга

**Обоснование.** Эндогенный гиперкортицизм вследствие болезни Иценко–Кушинга осложняется низкотравматичными переломами в 50% случаев. Современные технологии позволяют более глубоко изучить патогенетические изменения регуляции костного ремоделирования при гиперкортицизме и предложить новые биомаркеры поражения скелета в сыворотке крови. **Цель исследования** — изучить содержание Wnt-белков — регуляторов костного ремоделирования в сыворотке крови пациентов с болезнью Иценко–Кушинга. **Методы.** Образцы крови натощак были взяты между 8–10 часами утра у 42 пациентов с болезнью Иценко–Кушинга и 42 человек группы контроля, подобранных по полу и возрасту. Образцы сыворотки были заморожены при температуре  $\leq -80$  °C. Оценка уровней Wnt-белков (Wnt3a, Wnt10b) проводилась иммуноферментным методом с использованием наборов WNT3a SEL818Hu (USCN) и WNT10b SEP553Hu (USCN). Свободный кортизол в суточной моче и маркеры костного обмена исследовались электрохемилумinesцентным методом на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche). Все пациенты были опрошены по поводу низкотравматичных переломов за период болезни; выполнена боковая рентгенография позвоночника в грудном и поясничном отделах (Axiot Icons R200 Siemens). **Результаты.** Медиана (Ме Q25; Q75) возраста пациентов с болезнью Иценко–Кушинга составила 33 (21; 43) года и существенно не отличалась от группы контроля ( $p=0,936$ ), индекс массы тела — 29 (23; 34) кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,094$ ). Распределение по полу между группами также было сопоставимо — 32 женщины и 10 мужчин с болезнью Иценко–Кушинга против 37 женщин и 5 мужчин, включенных в группу контроля ( $p=0,254$ ). Медиана свободного кортизола в суточной моче у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга составила 825 (301; 2077) нмоль/сут. Оба исследуемых Wnt-белка были статистически выше у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга по сравнению со здоровым контролем: соответственно 0,15 (0,04; 0,23) против 0,04 (0,01; 0,13) нг/мл ( $p=0,017$ ) для Wnt3a и 2621 (2226; 3688) против 1917 (1721; 2549) нг/мл ( $p=0,008$ ) для Wnt10b. **Заключение.** Сывороточный уровень Wnt3a и Wnt10b отражает интенсивность дисрегуляции Wnt-сигнального пути, в связи с чем оба исследуемых Wnt-белка целесообразно рассматривать в качестве биомаркеров нарушения костного ремоделирования при гиперкортицизме.

**Ключевые слова:** Wnt-сигнальный путь, болезнь Иценко–Кушинга, глюкокортикостероидный остеопороз, Wnt10b, Wnt3a.

(Для цитирования: Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Солодовников А.Г., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Мельниченко Г.А. Wnt10b и Wnt3a как биомаркеры изменений регуляции костного обмена у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга. Вестник РАМН. 2018;73 (2):115–121. doi: 10.15690/vramn904)

### Обоснование

Глюкокортикостероидный остеопороз (ГКО) представляет собой наиболее распространенную и тяжелую форму вторичного остеопороза и приводит к развитию низкотравматичных переломов в 30–50% случаев [1, 2]. ГКО характеризуется быстрой потерей губчатой костной ткани и повышением риска низкотравматичных переломов уже в первые 3–6 мес терапии глюкокортикостероидами [3]. Ввиду недостаточной эффективности доступных методов диагностики и лечения ГКО патофизиология воздействия глюкокортикостероидов на костную ткань остается предметом исследований. Наиболее часто изучение ГКО производится на модели грызунов, которая, однако, имеет некоторые ограничения, основным из которых является отсутствие изменения губчатой костной ткани у мышей [4], когда именно ее потеря обуславливает наиболее частые переломы тел позвонков у людей в условиях гиперкортицизма [5]. При болезни Иценко–Кушинга из-за постоянного повышенного уровня эндогенного кортизола возникают аналогичные изменения в костной ткани, как и при длительном введении супрафизиологических доз глюкокортикостероидов [5, 6].

Главной особенностью патогенеза ГКО является подавление формирования костной ткани [7, 8]. Глюко-

кортикостероиды негативно влияют на остеобластогенез [5], преимущественно за счет угнетения канонического Wnt/ $\beta$ -катенин-сигнального пути (далее Wnt-сигнального пути) [5, 9]. Накопление  $\beta$ -катенина в ядре клетки зависит от влияния различных клеточных факторов на передачу Wnt-сигнала. Активация Wnt-сигнального пути осуществляется за счет связывания Wnt (винглесс) белка с двойным рецепторным комплексом, состоящим из фризельды и белка 5/6, родственного лиганда липопротеида (LRP5/LRP6) [10]. Всего известно 19 Wnt-белков, из которых Wnt3a и Wnt10b являются наиболее специфичными регуляторами костного ремоделирования [11, 12]. Wnt3a и Wnt10b способствуют дифференцировке мезенхимальной стволовой клетки по линии остеобластогенеза за счет подавления адипогенеза и улучшения пролиферации, а также вследствие выживаемости остеобластов [13]. Среди антагонистов Wnt-сигнального пути наиболее специфичными для остеобластогенеза являются склеростин (SOST) и диккопф 1 (DKK1) [3]. Ранее этим же коллективом авторов было показано увеличение экспрессии генов *SOST* и *DKK1*, а также компенсаторное увеличение *WNT10b*, но не *WNT3a* в образцах костной ткани пациентов с болезнью Иценко–Кушинга [14]. На моделях ГКО у мышей дополнительно было выявлено повышение экспрессии гена секретируемого белка, связывающего

фризельд 1 (*SFRP1*) [15], чего не было выявлено у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга [14]. При оценке уровня антагонистов Wnt-сигнального пути в сыворотке крови удалось выявить различие только по уровню SOST, который был статистически значимо выше у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга по сравнению с контролем, а DKK1 и SFRP1 не отличались.

Целью настоящей работы стало изучение уровней агонистов Wnt-сигнального пути, а именно Wnt10b и Wnt3a, в сыворотке пациентов с болезнью Иценко–Кушинга.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное исследование по типу случай-контроль.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Всего было включено 42 пациента с болезнью Иценко–Кушинга, находившихся на обследовании в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НИИЦ эндокринологии» Минздрава России, и 42 здоровых добровольца в качестве контрольной группы, сопоставимых по полу, возрасту и индексу массы тела.

Наличие эндогенного гиперкортицизма было подтверждено по крайней мере двумя из следующих тестов: определением свободного кортизола в суточной моче (референсный интервал 60–413 нмоль/сут), свободного кортизола в слюне, собранной в 23:00 (референсный интервал 0,5–9,4 нмоль/л), и/или подавлением кортизола в сыворотке крови менее 50 нмоль/л после приема 1 мг дексаметазона (малая дексаметазоновая проба) [6]. Болезнь Иценко–Кушинга была установлена на основании нормальных или повышенных уровней

адренкортикотропного гормона утром, наличия аденомы гипофиза по результатам магнитно-резонансной томографии и/или показателей селективного забора из нижних каменных синусов [16]. Результаты гистологического исследования послеоперационного материала также подтвердили наличие болезни Иценко–Кушинга у включенных пациентов. У здоровых добровольцев, составивших контрольную группу, не было никаких клинических симптомов эндогенного гиперкортицизма. Отсутствие патологической гормональной секреции гормонов гипофиза было подтверждено лабораторными методами исследования.

### Критерии исключения

Из протокола исследования были исключены пациенты, находящиеся в состоянии ремиссии на фоне проведенного хирургического лечения или получаемой медикаментозной терапии, а также лица, принимающие глюкокортикостероиды (в т.ч. вследствие надпочечниковой недостаточности), находящиеся в терминальных состояниях; с тяжелыми, угрожающими жизни состояниями (такими как острая почечная и печеночная недостаточность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), острыми инфекциями; обострением хронических заболеваний, тяжелыми психиатрическими заболеваниями; длительной (>1 нед) общей иммобилизацией; беременные; с клинически выраженным переломом в течение предыдущих 6 мес; с любой другой причиной вторичного остеопороза на момент проведения исследования или в течение 5-летней истории болезни или любым длительным лечением препаратами, имеющими доказанное влияние на ремоделирование костной ткани у людей в течение предыдущих 12 мес, включая лечение антирезорбтивными или анаболическими препаратами и патогенетическую терапию гиперкортицизма.

T.A. Grebennikova<sup>1</sup>, Z.E. Belaya<sup>1</sup>, A.G. Solodovnikov<sup>2</sup>, A.V. Ilyin<sup>3</sup>, L.V. Nikankina<sup>1</sup>, G.A. Melnichenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Medical Center 'FertiLab', Moscow, Russian Federation

## Wnt10b and Wnt3a as Biomarkers of Changes in the Regulation of Bone Metabolism in Patients with Cushing's Disease

**Background:** Endogenous hypercortisolism due to Cushing's disease (CD) is complicated by low-traumatic fractures in 50% of cases. Modern technologies allow to study pathogenetic changes in the regulation of bone remodeling in hypercortisolism and to offer new serum biomarkers.

**Aims:** To evaluate levels of Wnt proteins related to bone remodeling regulation in serum samples from patients with CD. **Materials and methods:**

Fasting serum samples were taken and stored in aliquot at  $\leq -80$  °C from 42 consecutive subjects with clinically evident and biochemically confirmed active CD and 42 healthy volunteers matched by age, sex and body mass index (BMI). Evaluation of the levels of Wnt proteins (Wnt3a, Wnt10b) was measured by immunochemiluminescence assay using the WNT3a SEL818Hu (USCN) and the WNT10b SEP553Hu (USCN).

Twenty-four hours urine free cortisol (24hUFC) (60–413 nmol/24h) and bone turnover markers was measured by electrochemiluminescence assay on a Cobas 6000 Module e601 (Roche). At the time of enrollment all participants were questioned regarding any low traumatic fractures for the period of the disease. Patients underwent standard spinal radiographs in anterior-posterior and lateral positions of the vertebrae Th4–L4 (Axiom Icons R200 Siemens). **Results:** The median (Me Q25; Q75) age of patients with CD was 33 (21; 43) years with no difference among the groups,  $p=0.936$ ; BMI — 29 (23; 34) kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.094$  and without differences by sex,  $p=0.254$ . The median 24hUFC in subjects with CD — 825 (301; 2077) nmol/24h was significantly higher as compared to the control group ( $p<0.001$ ). We report increased levels of Wnt3a and Wnt10b in patients with CD: Wnt3a 0.15 (0.04; 0.23) ng/ml in patients with CD vs 0.04 (0.01; 0.13) ng/ml in control group ( $p=0.017$ ) and Wnt10b 2621 (2226; 3688) pg/ml vs 1917 (1721; 2549) pg/ml ( $p=0.008$ ). **Conclusions:** The serum level of Wnt3a and Wnt10b reflects the intensity of Wnt-signaling dysregulation, and therefore they may be considered as biomarkers of bone remodeling deterioration in hypercortisolism.

**Key words:** Wnt/ $\beta$ -catenin pathway, Cushing's disease, glucocorticoid induced osteoporosis, Wnt10b, Wnt3a.

(**For citation:** Grebennikova TA, Belaya ZE, Solodovnikov AG, Ilyin AV, Nikankina LV, Melnichenko GA. Wnt10b and Wnt3a as Biomarkers of Changes in the Regulation of Bone Metabolism in Patients with Cushing's Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2018;73 (2):115–121. doi: 10.15690/vramn904)

**Условия проведения**

Все клинические, лабораторные и инструментальные манипуляции, выполненные в рамках данного исследования, были проведены на базе одного учреждения (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва).

**Продолжительность исследования**

Набор материала продолжался в течение одного года (с октября 2016 по октябрь 2017 г.). Образцы сыворотки исследовались одномоментно после сбора всего биологического материала.

**Исходы исследования**

**Основной исход исследования**

Определены сывороточные уровни агонистов Wnt-сигнального пути — Wnt3a и Wnt10b — у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга и группы здорового контроля.

**Дополнительные исходы исследования**

Определены уровни свободного кортизола в суточной моче и вечерней слюне, используемые для подтверждения болезни Иценко–Кушинга, а также биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена и почечной функции (кальций общий и креатинин) для исключения метаболических нарушений, способных повлиять на костное ремоделирование.

**Методы регистрации исходов**

У всех участников исследования были взяты образцы крови натощак (8–10 часов утра), которые подвергались центрифугированию (лабораторная центрифуга Eppendorf 5810R, Германия, с комплектом роторов: A-4-81, Ф-4-81-МТР/Flex, FA-45-30-11 и F-45-48-PCR) в течение 15 мин после забора крови из вены при температуре +5 °С при скорости вращения 3000 об./мин в течение 20 мин. Образцы сыворотки были заморожены и хранились при температуре -80 °С.

Оценка уровней Wnt-белков проводилась иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов WNT3 SEL818Hu (USCN, США) и WNT10b SEP553Hu (USCN, США).

**Таблица.** Общая характеристика участников исследования

Параметры	Болезнь Иценко–Кушинга Me (Q25; Q75)*	Контроль Me (Q25; Q75)*	<i>p</i>
Количество пациентов	42	42	-
Возраст, лет	33 (21; 43)	30 (28; 39)	0,936
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29 (23; 34)	25 (23; 28)	0,094
Пол, Ж (%) / М (%)	32 (76) / 10 (24)	37 (88) / 5 (12)	0,254
Кальций общий, ммоль/л	2,38 (2,33; 2,46)	2,35 (2,28; 2,41)	0,078
Креатинин, мкмоль/л	70 (63; 81)	65 (60; 70)	0,157
Остеокальцин, нг/мл	9,4 (6,8; 13,3)	19,3 (16,1; 24,3)	<0,001
С-концевой телопептид коллагена 1-го типа, нг/мл	0,329 (0,27; 0,46)	0,365 (0,278; 0,412)	0,147
ИРФ-1	201 (162; 293)	201 (151; 245)	0,179
L1–L4, Z-критерий	-0,9 (-2; -0,3)	0,2 (-0,47; 0,95)	<0,001
Femur neck, Z-критерий	-0,6 (-1,6; 0,1)	0,35 (-0,6; 0,9)	0,001
Низкотравматичные переломы			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• количество (%)</li> <li>• тип</li> </ul>	13 (31) В 9 случаях — компрессионный перелом тел позвонков, в 7 — внепозвоночные переломы (в 4 случаях — ребер, в 2 — лодыжки, в 1 — плюсневой кости)	1 (2) Низкотравматичный перелом лодыжки	0,001

*Примечание.* \* — данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (25% и 75%). ИРФ-1 — инсулиноподобный фактор роста-1, L1–L4 — поясничные позвонки, Femur neck — проксимальный отдел бедренных костей.

Анализ крови на адренокортикотропный гормон, определение свободного кортизола в вечерней слюне и суточной моче проводились электрохемилюминесцентным методом (ECLIA) на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария). Уровни инсулиноподобного фактора роста-1 измеряли с помощью иммунохемилюминесценции (Liaison, Германия).

**Этическая экспертиза**

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол заседания ЛЭК № 17 от 26.10.2016).

Все участники добровольно подписали официальную форму информированного согласия до включения в исследование.

**Статистический анализ**

**Принципы расчета размера выборки**

Ввиду отсутствия пилотных исследований мощность выборки оценена эмпирически с учетом редкости данных заболеваний.

**Методы статистического анализа данных**

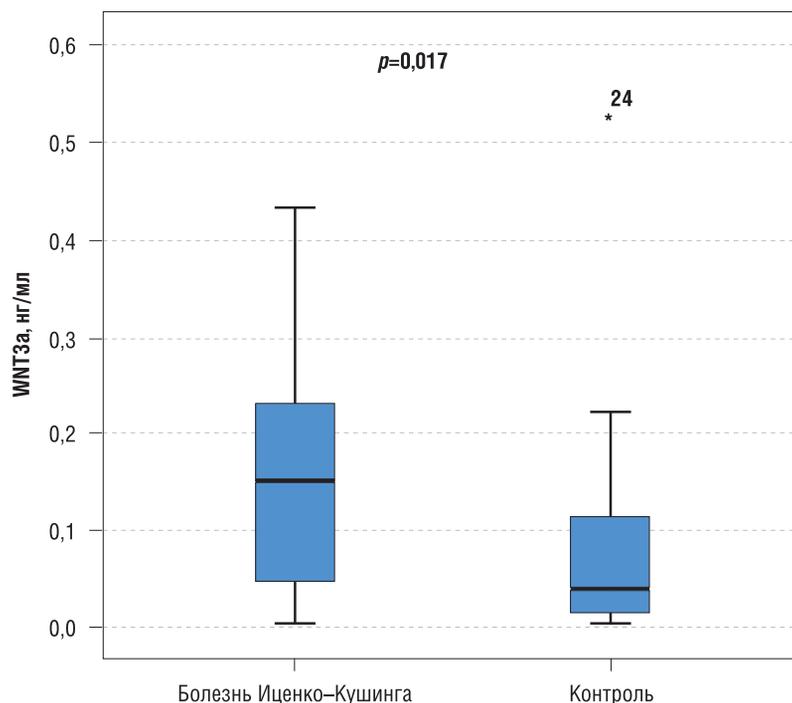
Данные представлены с использованием медианы (Me) и квартилей 25% и 75% (Q25; Q75). Сравнение между количественными параметрами производилось с помощью критерия Манна–Уитни. Точный критерий Фишера был использован при сравнении двух независимых групп для качественных параметров. Для выявления зависимости между переменными использовался корреляционный анализ Спирмена.

Значение *p* менее 0,05 считалось статистически значимым. Статистическая обработка производилась в пакете SPSS 16.0 Inc SoftWare.

**Результаты**

**Участники исследования**

Клиническая характеристика участников исследования и биохимические параметры приведены в табл.



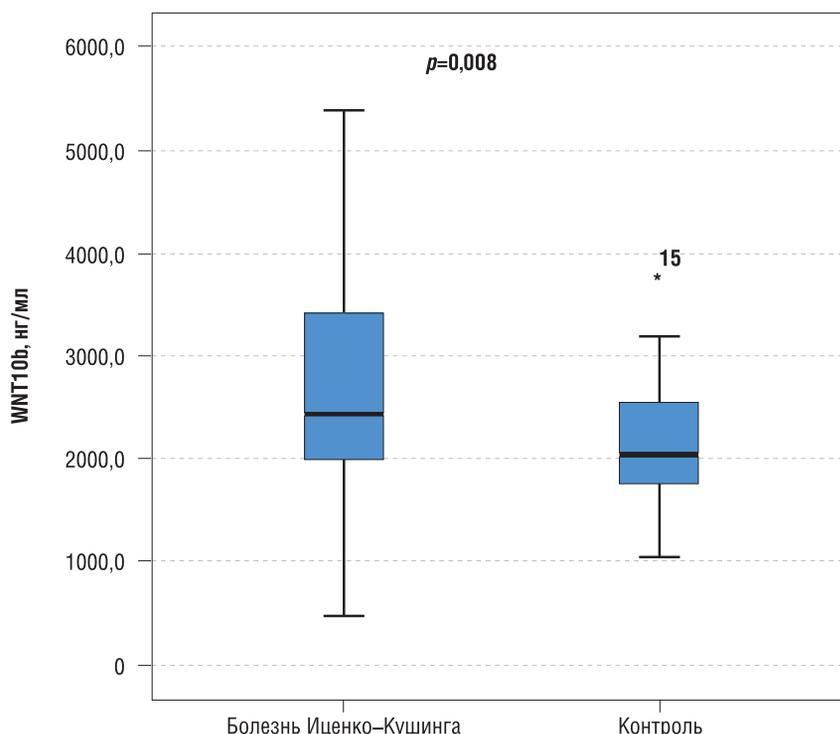
118 **Рис. 1.** Wnt3a в периферической крови у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга по сравнению с группой контроля\*

Пациенты с болезнью Иценко–Кушинга имели повышенный уровень свободного кортизола в суточной моче — 825 (301; 2077) нмоль/сут, в слюне в 23:00 — 11,4 (6,7; 24) нмоль/л ( $p < 0,001$  по сравнению с контролем) и отсутствие подавления кортизола в сыворотке крови на фоне приема 1 мг дексаметазона. Средняя расчетная продолжительность болезни Иценко–Кушинга составила приблизительно 4 (2; 10) года. Как и ожидалось, уровень остеокальцина в сыворотке был значимо снижен у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). У пациентов с болезнью Иценко–Кушинга наблюдались низкотравматические

переломы, главным образом компрессионные переломы тел позвонков, при этом разница по сравнению с группой контроля была статистически значимой ( $p = 0,001$ ) (см. табл.).

**Основные результаты исследования**

У пациентов с болезнью Иценко–Кушинга по сравнению с группой контроля, составленной из здоровых добровольцев, впервые обнаружено выраженное повышение Wnt3a — 0,15 (0,04; 0,23) нг/мл ( $p = 0,017$ ) (рис. 1) и Wnt10b — 2621 (2226; 3688) пг/мл ( $p = 0,008$ ) (рис. 2) в сыворотке крови. Вместе с тем уровень остеокальцина



**Рис. 2.** Wnt10b в периферической крови у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга по сравнению с группой контроля\*

обратно коррелировал с кортизолом в суточной моче ( $p=-0,562$  и  $p<0,001$ ) и одновременно с Wnt10b в сыворотке крови ( $p=-0,334$  и  $p=0,002$ ). При этом непосредственной зависимости между Wnt10b и кортизолом в суточной моче выявлено не было ( $p=0,202$  и  $p=0,071$ ). Кроме того, обнаружена корреляция Wnt3a с уровнем свободного кортизола в суточной моче ( $p=0,367$  и  $p=0,007$ ).

#### **Дополнительные результаты исследования**

Уровни общего кальция и креатинина были сопоставимы в группах пациентов с болезнью Иценко–Кушинга и здорового контроля, что свидетельствует об отсутствии метаболических изменений, способных повлиять на физиологическую регуляцию костного ремоделирования.

#### **Нежелательные явления**

Нежелательных явлений в ходе исследования не отмечено ни в одной из двух групп.

### **Обсуждение**

#### **Резюме основного результата исследования**

В настоящем исследовании впервые были изучены уровни внеклеточных агонистов Wnt-сигнального пути в сыворотке крови пациентов с болезнью Иценко–Кушинга в сравнении со здоровым контролем. Несмотря на известное подавление костеобразования у больных гиперкортицизмом, в данной работе было выявлено повышение обоих исследованных агонистов Wnt-сигнального пути (Wnt10b и Wnt3a), которое, по всей видимости, носит компенсаторный характер.

#### **Обсуждение основного результата исследования**

Увеличение экспрессии генов *WNT10b*, но не *WNT3a*, было ранее обнаружено в образцах костной ткани пациентов с болезнью Иценко–Кушинга [14]. Ранее активно изучалось содержание внеклеточных антагонистов Wnt-сигнального пути в сыворотке крови при различных заболеваниях и состояниях [17–20]. Уровень SOST был статистически значимо повышен в сыворотке крови у пациентов с эндогенным [21] и экзогенным гиперкортицизмом [3]. Хотя надежность и воспроизводимость исследования антагонистов Wnt-сигнального пути в сыворотке крови в ряде случаев ставится под сомнение, эти молекулы рассматриваются как новые биомаркеры костного ремоделирования [22]. Выявленное в настоящей работе повышение агонистов Wnt-сигнального пути в сыворотке крови у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом свидетельствует не об активации этого сигнального пути, а, скорее, о дисрегуляции по аналогии с традиционными маркерами костного ремоделирования.

В костной ткани непрерывно протекают процессы формирования и резорбции, баланс между которыми определяет прочность скелета. В регулировании костного обмена Wnt-сигнальный путь играет центральную роль за счет контроля над синтезом и дифференцировкой мезенхимальных стволовых клеток, стимуляции репликации преостеобластов, индукции остеобластогенеза и подавления апоптоза остеобластов и остеоцитов [23].

Маркеры костеобразования у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга, как и ожидалось, были подавлены, и это сочеталось с увеличением содержания агонистов Wnt-сигнального пути и ранее продемонстрированного повышения антагонистов Wnt-сигнала в сыворотке крови

[21, 24]. Эти же результаты — подавление экспрессии генов активности остеобластов и повышение как агонистов, так и антагонистов Wnt-сигнального пути — были получены в костной ткани пациентов [14]. Интересно, что в костной ткани пациентов с болезнью Иценко–Кушинга экспрессия *WNT3a* не изменялась, однако уровень белка в периферической крови был значимо выше по сравнению с контрольной группой. Данный феномен может быть объяснен увеличением свободной фракции Wnt3a в циркулирующей крови ввиду снижения образования комплекса Wnt3a с антагонистом SFRP4 (белком, связывающим фризельд 4) [25] за счет подавления синтеза последнего в костной ткани [14]. Представленную гипотезу также подтверждает корреляция уровня Wnt3a в сыворотке крови с уровнем свободного кортизола в суточной моче.

#### **Ограничения исследования**

Продолжительность эндогенного гиперкортицизма может оказывать влияние на параметры костного ремоделирования. При болезни Иценко–Кушинга длительность эндогенного гиперкортицизма точно оценить не представляется возможным, т.к. данное заболевание является редким и часто неправильно диагностируется при первичной медико-санитарной помощи, поэтому между первыми признаками эндогенного гиперкортицизма и установлением диагноза может пройти много времени.

### **Заключение**

При ГКО вследствие эндогенного гиперкортицизма нарушение прочности скелета связано прежде всего с подавлением формирования костной ткани ввиду угнетения Wnt-сигнального пути. В предшествующих работах активно изучались сывороточные уровни антагонистов проведения Wnt-сигнала, однако физиологические механизмы поддержания остеобластогенеза оставались неясными. Опираясь на результаты исследования экспрессии генов, регулирующих костный метаболизм непосредственно в образцах костной ткани, мы изучили компенсаторные возможности клеток остеобластического ряда в условиях эндогенного гиперкортицизма. Было выявлено повышение сывороточных уровней основных костноспецифических Wnt-белков — Wnt3a и Wnt10b, что свидетельствует о наличии биологически предусмотренных механизмов восстановления баланса костеобразования, которые, однако, являются недостаточными при выраженном эндогенном гиперкортицизме вследствие болезни Иценко–Кушинга, что демонстрирует подавленный уровень маркера костеобразования — остеокальцина. Вместе с тем мы полагаем, что при ГКО вследствие приема лекарственных препаратов по поводу аутоиммунных заболеваний компенсаторные реакции организма в виде повышения белков Wnt3a и Wnt10b могут оказаться более эффективными. Таким образом, сывороточные уровни белков Wnt3a и Wnt10b демонстрируют дисрегуляцию Wnt-сигнального пути и могут использоваться в качестве биомаркеров нарушения костного обмена при ГКО.

#### **Источник финансирования**

Грант Президента для молодых докторов медицинских наук МД-3204.2017.7.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Гребенникова Т.А. — сбор клинического материала, анализ полученных результатов, написание текста рукописи; Белая Ж.Е. — разработка дизайна исследования, анализ полученных результатов, редактирование текста

рукописи; Солодовников А.Г. — статистическая обработка результатов исследования, создание графиков, редактирование текста рукописи; Ильин А.В. — проведение иммуноферментных методов исследования, редактирование текста рукописи; Никанкина Л.В. — проведение электрохемилюминесцентных и иммунохемилюминесцентных методов исследования, редактирование текста рукописи; Мельниченко Г.А. — одобрение дизайна исследования, анализ полученных результатов, редактирование текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):893–899. doi: 10.1359/JBMR.040134.
2. Belaya ZE, Hans D, Rozhinskaya LY, et al. The risk factors for fractures and trabecular bone-score value in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Arch Osteoporos.* 2015;10:44. doi: 10.1007/s11657-015-0244-1.
3. Guanabens N, Gifre L, Peris P. The role of Wnt signaling and sclerostin in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(1):90–97. doi: 10.1007/s11914-014-0197-0.
4. Zhang Z, Ren H, Shen G, et al. Animal models for glucocorticoid-induced postmenopausal osteoporosis: an updated review. *Biomed Pharmacother.* 2016;84:438–446. doi: 10.1016/j.biopha.2016.09.045.
5. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319–1328. doi: 10.1007/s00198-007-0394-0.
6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526–1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
7. Belaya ZE, Ilijin AV, Melnichenko GA, et al. Diagnostic performance of osteocalcin measurements in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Bonekey Rep.* 2016;5:815. doi: 10.1038/bonekey.2016.42.
8. Бровкина О.И., Белая Ж.Е., Гребенникова Т.А., и др. Экспрессия генов, регулирующих остеогенез в костной ткани пациентов с акромегалией и эндогенным гиперкортицизмом // *Генетика.* — 2017. — Т.53. — №8 — С. 981–987. [Brovkina OI, Belaya ZhE, Grebennikova TA, et al. Expression of osteogenesis regulatory genes in the bone tissue of patients with acromegaly and endogenous hypercorticism. *Genetika.* 2017;53(8):981–987. (In Russ).] doi: 10.7868/S0016675817070025.
9. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(2):82–88. doi: 10.1038/nrrheum.2009.259.
10. Kahn M. Can we safely target the WNT pathway? *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(7):513–532. doi: 10.1038/nrd4233.
11. van Amerongen R, Mikels A, Nusse R. Alternative Wnt signaling is initiated by distinct receptors. *Sci Signal.* 2008;1(35):re9. doi: 10.1126/scisignal.135re9.
12. Mikels AJ, Nusse R. Purified Wnt5a protein activates or inhibits beta-catenin-TCF signaling depending on receptor context. *PLoS Biol.* 2006;4(4):e115. doi: 10.1371/journal.pbio.0040115.
13. Almeida M, Han L, Bellido T, et al. Wnt proteins prevent apoptosis of both uncommitted osteoblast progenitors and differentiated osteoblasts by beta-catenin-dependent and -independent signaling cascades involving Src/ERK and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT. *J Biol Chem.* 2005;280(50):41342–41351. doi: 10.1074/jbc.M502168200.
14. Belaya ZE, Grebennikova TA, Melnichenko GA, et al. Effects of endogenous hypercortisolism on bone mRNA and microRNA expression in humans. *Osteoporos Int.* 2018;29(1):211–221. doi: 10.1007/s00198-017-4241-7.
15. Yao W, Cheng Z, Busse C, et al. Glucocorticoid excess in mice results in early activation of osteoclastogenesis and adipogenesis and prolonged suppression of osteogenesis: a longitudinal study of gene expression in bone tissue from glucocorticoid-treated mice. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1674–1686. doi: 10.1002/art.23454.
16. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы эндокринологии.* — 2015. — Т.61. — №2 — С. 55–77. [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZhE. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(2):55–77. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201561255-77.
17. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 2009;8(9):1137–1148. doi: 10.1002/jbmr.5650080915.
18. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1737–1744. doi: 10.1210/jc.2011-2958.
19. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Bratengeier C, et al. Serum sclerostin levels positively correlate with lumbar spinal bone mineral density in postmenopausal women — the six-month effect of risedronate and teriparatide. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):1171–1176. doi: 10.1007/s00198-010-1525-6.
20. Ardawi MS, Al-Sibiany AM, Bakhsh TM, et al. Decreased serum sclerostin levels in patients with primary hyperparathyroidism: a cross-sectional and a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1789–1797. doi: 10.1007/s00198-011-1806-8.
21. Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA, et al. Serum extracellular secreted antagonists of the canonical Wnt/beta-catenin signaling pathway in patients with Cushing's syndrome. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2191–2199. doi: 10.1007/s00198-013-2268-y.
22. Chapurlat RD, Confavreux CB. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(10):1714–1725. doi: 10.1093/rheumatology/kev410.
23. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Канонический Wnt/β-катенин сигнальный путь: от истории открытия до путей клинического применения // *Терапевтический архив.* — 2016. — Т.88. — №10 — С. 74–81. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA. The canonical Wnt/β-catenin pathway: from the history of the discovery to clinical application. *Ter Arkh.* 2016;88(10):74–81. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh201688674-81.
24. Brabnikova Maresova K, Pavelka K, Stepan JJ. Acute effects of glucocorticoids on serum markers of osteoclasts, osteoblasts, and osteocytes. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(4):354–361. doi: 10.1007/s00223-012-9684-4.

25. Constantinou T, Baumann F, Lacher MD, et al. SFRP-4 abrogates Wnt-3a-induced beta-catenin and Akt/PKB signalling and reverses a Wnt-3a-imposed inhibition of in vitro mammary differentiation. *J Mol Signal.* 2008;3:10. doi: 10.1186/1750-2187-3-10.
26. Spencer GJ. Wnt signalling in osteoblasts regulates expression of the receptor activator of NF B ligand and inhibits osteoclastogenesis in vitro. *J Cell Sci.* 2006;119(7):1283–1296. doi: 10.1242/jcs.02883.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Гребенникова Татьяна Алексеевна (Tatiana A. Grebennikova, MD)**, научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии  
**Адрес:** 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, **e-mail:** grebennikova@hotmail.com, **SPIN-код:** 4380-5447, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>

**Белая Жанна Евгеньевна (Zhanna E. Belaya, MD, PhD)**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии  
**Адрес:** 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (495) 500-00-90, **e-mail:** jannabelaya@gmail.com, **SPIN-код:** 4746-7173, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

**Солодовников Александр Геннадьевич (Alexander G. Solodovnikov)**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры профилактической и семейной медицины Уральской государственной медицинской академии  
**Адрес:** 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, **e-mail:** dr.alexander.solodovnikov@gmail.com, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4564-2168>

**Ильин Александр Викторович (Alexander V. Ilyin, MD)**, заведующий клинико-диагностической лаборатории Медицинского центра «Фертилаб»  
**Адрес:** 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (495) 500-00-90, **e-mail:** biochem@endocrincentr.ru, **SPIN-код:** 3182-5396, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3259-4443>

**Никанкина Лариса Вячеславовна (Larisa V. Nikankina, MD)**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией клинической биохимии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии  
**Адрес:** 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (495) 500-00-90, **e-mail:** larisarikan@rambler.ru, **SPIN-код:** 2794-0008, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8303-3825>

**Мельниченко Галина Афанасьевна (Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor)**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института клинической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии  
**Адрес:** 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (495) 500-00-90, **e-mail:** teofrast2000@mail.ru, **SPIN-код:** 8615-0038, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>

Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфриева

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,  
Красноярск, Российская Федерация

## Перспективное исследование гемостазиологических нарушений в I фазе тяжелого острого панкреатита

**Обоснование.** Острый панкреатит является одним из наиболее распространенных заболеваний органов брюшной полости. В патогенезе тяжелого острого панкреатита важную роль играет развитие трипсиновой аутоагрессии, обуславливающей развитие гемостазиологических осложнений. Исследование биохимических маркеров состояния гемостаза и общего гомоцистеина как маркера повреждения эндотелия при остром панкреатите и их влияния на развитие тяжелых осложнений I фазы заболевания представляется актуальной задачей. Эти осложнения являются причиной ~40% летальных исходов. **Цель исследования** — изучить развитие нарушений коагуляционного звена гемостаза и уровня гомоцистеина как маркера повреждения эндотелиальных клеток у больных острым панкреатитом в ранние сроки от начала заболевания в зависимости от тяжести заболевания, объема повреждения поджелудочной железы и развития осложнений. **Методы.** В исследование включены данные 127 пациентов, которые были разделены на группы с тяжелым и нетяжелым острым панкреатитом. Определяли показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, международное нормализованное отношение и фибриноген, а также гомоцистеин. **Результаты.** Наиболее выраженные изменения коагуляционного звена гемостаза и уровня общего гомоцистеина отмечаются на третьи сутки от начала заболевания. На седьмые сутки у пациентов с тяжелым острым панкреатитом регистрировалась тенденция к снижению показателей коагуляционного звена гемостаза и общего гомоцистеина, однако гипокоагуляционных нарушений выявлено не было. Существуют корреляционные связи высокой и средней степени между объемом панкреонекроза и выраженностью нарушений гемостаза на третьи сутки и уровнем общего гомоцистеина ( $rS=0,94$ ;  $p^1=0,001$ ). У пациентов с тяжелым панкреатитом в 69,57% случаев наблюдались системные осложнения разной степени выраженности. Существуют средние и высокие корреляции между нарушением системы гемостаза на третьи сутки и развитием системных осложнений и высокая положительная корреляция между уровнем общего гомоцистеина и развитием системных осложнений ( $rS=0,77$ ;  $p^1=0,001$ ). **Заключение.** Гемостатические нарушения и уровень общего гомоцистеина коррелирует с объемом поражения поджелудочной железы, забрюшинной клетчатки и развитием тяжелых системных осложнений I фазы тяжелого острого панкреатита.

**Ключевые слова:** острый некротизирующий панкреатит, гемостаз, гомоцистеин.

(Для цитирования: Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антюфриева Д.А. Перспективное исследование гемостазиологических нарушений в I фазе тяжелого острого панкреатита. *Вестник РАМН.* 2018;73 (2):122–129. doi: 10.15690/vramn906)

Y.S. Vinnik, S.S. Dunaevskaya, D.A. Antufrieva

Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

## Prospective Research of Hemostasis Disorders in the I Phase of Serious Acute Pancreatitis

**Background:** Acute pancreatitis is one of the most common surgical abdominal diseases. The development of trypsin autoaggression which provokes hemostasis disorders play significant role for pathogenesis of severe acute pancreatitis. The study of biochemical hemostasis-related markers and general homocysteine as a marker of endothelium damage at acute pancreatitis and their influence on development of heavy complications of the I phase of a disease is actual and relevant task. These complications are the reason for about 40% of lethal outcomes. **Aims:** To study hemostasis disorders and homocysteine as marker of damage of endothelial cells in patients with acute pancreatitis during the initial period of a disease depending on disease severity, the volume of injury of a pancreas, and development of complications. **Materials and methods:** 127 patients who were divided into two groups: with severe AP and not severe AP. We investigated variables and indicators of hemostasis system: activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), international normalized ratio (INR) fibrinogen, and homocysteine. **Results:** The most expressed hemostasis disorders and level of the general homocysteine were registered on 3rd day from the disease onset. On the 7th day, the tendency to decrease in indexes of a coagulative link of a hemostasis and decrease in level of the general homocysteine was registered in patients with severe acute pancreatitis. There were correlative communications of high and average degree between the volume of a pancreatonecrosis and violation of a hemostasis on 3rd day from the disease onset, and the level of the general homocysteine  $rS=0.94$  ( $p^1=0.001$ ). In patients with severe pancreatitis, systemic complications of different degree of expressiveness were observed in 69.57% of cases. There were average and high correlations between violation of system of a hemostasis on the 3rd day and systemic complications development, as well as high direct correlation between increase in level of the general homocysteine and systemic complications development  $rS=0.77$ ,  $p^1=0.001$ . **Conclusions:** Hemostasis disorders and the level of general homocysteine correlated with volume of pancreas and retroperitoneal cellular tissue affection and system complications development at the I-th phase of severe acute pancreatitis.

**Key words:** acute necrotizing pancreatitis, hemostasis, homocysteine.

(For citation: Vinnik Y.S., Dunaevskaya S.S., Antufrieva D.A. Prospective Research of Hemostasis Disorders in the I Phase of Serious Acute Pancreatitis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2018;73 (2):122–129. doi: 10.15690/vramn906)

## Обоснование

Острый панкреатит является одним из наиболее распространенных заболеваний органов брюшной полости, уступая лишь острому аппендициту в структуре неотложной хирургической патологии [1, 2]. Помимо роста заболеваемости отмечается увеличение доли тяжелых форм заболевания, которые составляют от 12 до 30% [3–5]. Несмотря на огромное число исследований в этой области, летальность от осложнений при тяжелом остром панкреатите остается на высоком уровне и составляет от 21 до 85% случаев тяжелого острого панкреатита [6].

В патогенезе тяжелого острого панкреатита важную роль играет трипсиновая аутоагрессия, обуславливающая развитие гемостазиологических осложнений [7–9]. На фоне эндотоксикоза регистрируются снижение скорости кровотока в капиллярах, ухудшение реологических свойств крови и формирование циркуляторно-метаболических изменений [9–11].

Исследование биохимических маркеров состояния гемостаза и общего гомоцистеина как маркера повреждения эндотелия при остром панкреатите и их влияние на развитие тяжелых осложнений I фазы заболевания представляется актуальной задачей для хирургов, так как позволит лучше понять течение патологического процесса и выявить возможные факторы риска развития осложнений и пути их профилактики. Именно системные осложнения I фазы тяжелого острого панкреатита являются причиной почти 40% летальных исходов [12, 13].

**Цель исследования** — изучить развитие нарушений коагуляционного звена гемостаза и гомоцистеина как маркера повреждения эндотелиальных клеток у пациентов с острым панкреатитом в ранние сроки от начала заболевания в зависимости от тяжести заболевания, объема повреждения поджелудочной железы и развития осложнений.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведенное исследование являлось наблюдательным проспективным когортным.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет с острым панкреатитом, поступившие в I хирургическое отделение НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск» ОАО РЖД в первые 72 ч от начала заболевания.
- наличие в анамнезе сахарного диабета и других эндокринных, аутоиммунных, инфекционных, онкологических заболеваний;
- наличие тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, сердечная недостаточность  $\geq 2$ A степени,  $\geq$  II функциональный класс по NYHA;
- наличие в анамнезе аллергических реакций и непереносимости контрастных веществ;
- беременность.

Обследования велись с учетом принципов информированного согласия больного в соответствии с Международными этическими запросами Всемирной организации здравоохранения (Good Clinical Practice, GCP), предъявляемыми к медицинским осмотрам с участием человека (Женева, 1993).

*Критерием исключения* из исследования являлся отказ пациента от участия в исследовании. Пациенты I группы, не прошедшие компьютерную томографию, были исключены из исследования.

### Условия проведения

Исследование было проведено в 2014–2016 гг. на базе I хирургического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск» ОАО РЖД, принимающего по неотложной помощи население Красноярска.

### Продолжительность исследования

Наблюдение производилось на протяжении всего курса стационарного лечения. Средний койко-день для пациентов I группы составил 9,0 [7,0; 12,0], для пациентов II группы — 21,0 [19,0; 42,0].

### Описание медицинского вмешательства

Исследование имело диагностический характер и проводилось в качестве клинического наблюдения. Лечение острого панкреатита у всех пациентов проходило в соответствии с существующими клиническими рекомендациями и стандартными протоколами лечения острого панкреатита.

### Исходы исследования

#### Основной исход исследования

Конечной точкой исследования являлось развитие общих и местных осложнений I фазы тяжелого острого панкреатита, диагностика которых осуществлялась в соответствии с рекомендациями Российского общества хирургов.

#### Дополнительные исходы исследования

В рамках данного исследования дополнительных исходов не зарегистрировано.

### Анализ в подгруппах

Формирование подгрупп основывалось на тяжести острого панкреатита, определяемого в соответствии с российскими и международными рекомендациями. В ходе исследования пациенты были разделены на две группы. В I группу вошли 35 пациентов с нетяжелым острым панкреатитом (<3 баллов по шкале Ranson), во II группу — 92 пациента с тяжелым острым панкреатитом (>3 баллов по шкале Ranson). Средние значения нормы основаны на анализе контрольной группы из 35 практически здоровых лиц.

### Методы регистрации исходов

Исследовали следующие показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), международное нормализованное отношение (МНО) и фибриноген. Содержание общего гомоцистеина определяли методом твердофазного конкурентного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Забор крови для определения вышеперечисленных показателей проводили на 1, 3, 7-е сут от начала заболевания. По результатам проведения компьютерной томографии на мультиспиральном четырехсрезовом компьютерном томографе Lightspeed (General Electric, США) оценено состояние поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки на 14-е сут от начала заболевания. Пациенты I группы дополнительно были обследованы в амбулаторно-поликлинической сети, так как сроки госпитализации не позволяли выполнить компьютерную томографию на 14-е сут от начала заболевания в условиях стационара

(табл. 1). Диагностика тяжелых системных осложнений, таких как острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая почечная недостаточность, интоксикационные расстройства сознания, функциональная недостаточность желудочно-кишечного тракта, острая дыхательная недостаточность, острая печеночная недостаточность, была основана на клинических, лабораторных и инструментальных данных. Местные асептические деструктивные осложнения визуализировали при помощи компьютерной томографии.

**Этическая экспертиза**

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 51/2013 от 28.10.2013).

**Статистический анализ**

**Принципы расчета размера выборки**

Для выявления различия в 2 балла по шкале Ranson на 5% уровне значимости с мощностью 80%, принимая стандартное отклонение равным 1,72 балла, потребуется 33 человека для создания каждой группы. Сформированы группы по 35 человек. Однако, учитывая неоднородность патологических изменений по данным КТ-визуализации у пациентов II группы, число наблюдений в ней было увеличено до 92.

**Методы статистического анализа данных**

Характер распределения исследуемых величин оценивали на основании теста Шапиро–Уилка. Исследуемые величины не соответствовали нормальному распределению. При характере распределения отличным от нормального описательная статистика представлена в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей [25; 75]. Для выявления достоверных различий в группах применяли метод непараметрической статистики — критерий Манна–Уитни. Критический уровень статистической значимости (*p*) при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Рассчитан коэффициент корреляции по Спирмену (*r**S*) с доверительными границами (доверительный интервал, ДИ) двусторонней значимости *p* ≤ 0,01. Статистический анализ данных проведен с помощью пакета анализа Ms Excel 10.0, программ Statistica for Windows 6.0 (Dell, США) и SPSS Statistics v. 17.0 (SPSS, США). Результаты статистической обработки сведены в таблицы.

**Результаты**

**Объекты (участники) исследования**

В исследовании принимали участие 127 пациентов с острым панкреатитом, проходивших лечение в I хирургическом отделении Дорожной клинической больницы

ОАО РЖД на станции Красноярск, поступивших в первые 72 ч от начала заболевания. Возраст больных составил от 22 лет до 71 года, медиана 46 лет (ДИ 42,4–49,3). Контрольной группой выступали 35 практически здоровых лиц, сопоставимых с группой клинического наблюдения по возрастному и половому составу; возраст — от 23 до 69 лет, медиана 45 лет (ДИ 40,2–50,6). Клиническое наблюдение осуществлялось на протяжении всего срока стационарного лечения и на амбулаторно-поликлиническом этапе. В основе исследования лежит сравнение клинического течения, показателей гемостазиограммы, уровня общего гомоцистеина у пациентов с тяжелым и нетяжелым острым панкреатитом, а также взаимосвязь системных и местных асептических деструктивных осложнений.

**Основные результаты исследования**

В первые сутки от начала заболевания не было выявлено достоверных отличий показателей гемостаза исследуемых групп от показателей контрольной группы. Однако во II группе отмечалось повышение уровня общего гомоцистеина до 19,34 [17,29; 21,19]; *p*\*=0,001, *p*=0,001 (табл. 2).

Обращают на себя внимание выраженные изменения коагуляционного звена гемостаза у II группы пациентов на третьи сутки от начала заболевания, характеризующиеся развитием гиперкоагуляционного синдрома. Так, при тяжелом течении острого панкреатита наблюдалось укорочение АЧТВ — 31,3 [29,4; 33,7] сек (*p*\*=0,001, *p*=0,012), ТВ 11,9 [10,3; 12,2] сек (*p*\*=0,001, *p*=0,001), увеличение содержания фибриногена — 4,7 [3,5; 5,8] г/л (*p*\*=0,042, *p*=0,048). На третьи сутки регистрировалась максимальная концентрация общего гомоцистеина — 20,53 [18,64; 23,06] мкмоль/л (*p*\*=0,001, *p*=0,001), которая свидетельствовала о пике развития эндотелиальной дисфункции. Определены корреляционные связи между тяжестью острого панкреатита по шкале Ranson и состоянием коагуляционного звена гемостаза на третьи сутки от начала заболевания: *r**S* между тяжестью острого панкреатита и уровнем АЧТВ составил -0,76, *p*<sup>1</sup>=0,001 (высокая отрицательная корреляция), с уровнем ПВ — -0,42, *p*<sup>1</sup>=0,001 (слабая отрицательная корреляция), с уровнем ТВ — -0,79, *p*<sup>1</sup>=0,001 (высокая отрицательная корреляция), с уровнем МНО — -0,64, *p*<sup>1</sup>=0,001 (средняя отрицательная корреляция), с уровнем фибриногена — 0,69, *p*<sup>1</sup>=0,001 (средняя положительная корреляция). Кроме того, регистрировалась высокая положительная корреляция между уровнем общего гомоцистеина и тяжестью острого панкреатита — 0,72, *p*<sup>1</sup>=0,001 (табл. 3).

*p*\* — достоверность различия между показателями контрольной и исследуемой групп.

*p*<sup>1</sup> — значимость двусторонняя, считается достоверной при *p* ≤ 0,01.

**Таблица 1.** Характеристика поражения поджелудочной железы у исследуемых больных

Параметры	I группа, <i>n</i> =35 (%)	II группа, <i>n</i> =92 (%)
Интерстициальный отек поджелудочной железы	25 (71,43)	5 (5,43)
Мелкоочаговый панкреонекроз (<30%)	7 (20,00)	33 (35,87)
Крупноочаговый панкреонекроз (от 30 до 50%)	3 (8,57)	34 (36,96)
Субтотальный панкреонекроз (от 50 до 75%)	-	16 (17,39)
Тотальный панкреонекроз (>75%)	-	4 (4,34)

**Таблица 2.** Показатели коагуляционного звена гемостаза и общего гомоцистеина в первые сутки от начала заболевания в зависимости от тяжести течения заболевания

Показатель	Средние показатели нормы n=35	I группа n=35 [25; 75] p*	II группа n=92 [25; 75] p*	p	Корреляция с тяжестью острого панкреатита по Ranson rS/p <sup>1</sup>	Корреляция с объемом поражения поджелудочной железы rS/p <sup>1</sup>
АЧТВ, сек	37,9 [36,4; 38,3]	36,7 [35,2; 38,2] 0,255	32,6 [31,9; 38,4] 0,606	0,524	-0,43/0,001	-0,52/0,001
ПВ, сек	14,2 [12,8; 15,7]	14,5 [11,9; 15,3] 0,706	13,4 [10,9; 16,0] 0,843	0,692	-0,28/0,001	-0,36/0,001
ТВ, сек	15,7 [14,4; 16,4]	14,9 [12,7; 16,2] 0,622	14,0 [12,3; 16,8] 0,832	0,726	-0,34/0,001	-0,38/0,001
МНО	0,98 [0,86; 1,11]	1,10 [0,85; 1,19] 0,522	1,07 [0,84; 1,20] 0,729	0,685	-0,39/0,001	-0,45/0,001
Фибриноген, г/л	2,8 [2,2; 3,4]	3,8 [2,3; 4,2] 0,726	3,5 [2,6; 4,9] 0,532	0,740	0,42/0,001	0,48/0,001
Общий гомоцистеин, мкмоль/л	9,60 [5,72; 15,94]	10,26 [7,84; 14,29] 0,677	19,34 [17,29; 21,19] 0,001	0,001	0,52/0,001	0,54/0,001

*Примечание.* p — достоверность различия между показателями группы тяжелого и нетяжелого острого панкреатита; p\* — достоверность различия между показателями контрольной и исследуемой групп; p<sup>1</sup> — значимость двусторонняя, считается достоверной при p ≤ 0,01; rS — коэффициент корреляции по Спирмену. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, ТВ — тромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

**Таблица 3.** Показатели коагуляционного звена гемостаза и общего гомоцистеина на третьи сутки от начала заболевания в зависимости от тяжести течения заболевания

Показатель	Средние показатели нормы n=35 [25; 75]	I группа n=35 [25; 75] p*	II группа n=92 [25; 75] p*	p	Корреляция с тяжестью острого панкреатита по Ranson rS/p <sup>1</sup>	Корреляция с объемом поражения поджелудочной железы rS/p <sup>1</sup>
АЧТВ, сек	37,9 [36,4; 38,3]	35,8 [34,6; 37,4] 0,172	31,3 [29,4; 33,7] 0,001	0,012	-0,76/0,001	-0,91/0,001
ПВ, сек	14,2 [12,8; 15,7]	13,8 [12,6; 14,4] 0,528	12,6 [11,5; 13,2] 0,136	0,328	-0,42/0,001	-0,60/0,001
ТВ, сек	15,7 [14,4; 16,4]	14,7 [13,2; 15,9] 0,441	11,9 [10,3; 12,2] 0,001	0,001	-0,79/0,001	-0,84/0,001
МНО	0,98 [0,86; 1,11]	1,01 [0,91; 1,16] 0,624	0,89 [0,72; 0,91] 0,532	0,487	-0,64/0,001	-0,69/0,001
Фибриноген, г/л	2,8 [2,2; 3,4]	3,2 [2,8; 3,4] 0,328	4,7 [3,5; 5,8] 0,042	0,048	0,69/0,001	0,72/0,001
Общий гомоцистеин, мкмоль/л	9,60 [5,72; 15,94]	11,35 [8,72; 12,04] 0,522	20,53 [18,64; 23,06] 0,001	0,001	0,72/0,001	0,94/0,001

*Примечание.* p — достоверность различия между показателями группы тяжелого и нетяжелого острого панкреатита; p\* — достоверность различия между показателями контрольной и исследуемой групп; p<sup>1</sup> — значимость двусторонняя, считается достоверной при p ≤ 0,01; rS — коэффициент корреляции по Спирмену. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, ТВ — тромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

**Таблица 4.** Показатели коагуляционного звена гемостаза и общего гомоцистеина на седьмые сутки от начала заболевания в зависимости от тяжести течения заболевания

Показатель	Средние показатели нормы n=35 [25; 75]	I группа n=35 [25; 75]	II группа n=92 [25; 75]	p	Корреляция с тяжестью острого панкреатита по Ranson rS/p <sup>1</sup>	Корреляция с объемом поражения поджелудочной железы rS/p <sup>1</sup>
АЧТВ, сек	37,9 [36,4; 38,3]	37,4 [35,9; 38,6] 0,781	35,9 [33,5; 37,6] 0,329	0,472	-0,46/0,001	-0,51/0,001
ПВ, сек	14,2 [12,8; 15,7]	13,6 [13,2; 15,5] 0,620	12,8 [12,5; 15,6] 0,752	0,694	-0,33/0,001	-0,40/0,001
ТВ, сек	15,7 [14,4; 16,4]	15,0 [14,6; 16,3] 0,570	14,5 [13,9; 14,9] 0,498	0,507	-0,49/0,001	-0,56/0,001
МНО	0,98 [0,86; 1,11]	1,03 [0,89; 1,12] 0,832	1,02 [0,84; 1,08] 0,716	0,650	-0,47/0,001	-0,55/0,001
Фибриноген г/л	2,8 [2,2; 3,4]	2,6 [2,1; 3,6] 0,741	3,0 [3,3; 4,1] 0,229	0,704	0,31/0,001	0,39/0,001
Общий гомоцистеин, мкмоль/л	9,60 [5,72; 15,94]	10,07 [6,34; 13,68] 0,623	18,92 [17,12; 21,54] 0,001	0,001	0,63/0,001	0,69/0,001

*Примечание.* p — достоверность различия между показателями группы тяжелого и нетяжелого острого панкреатита; p\* — достоверность различия между показателями контрольной и исследуемой групп; p<sup>1</sup> — значимость двусторонняя, считается достоверной при p≤0,01; rS — коэффициент корреляции по Спирмену. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, ТВ — тромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

На седьмые сутки у пациентов с тяжелым острым панкреатитом регистрировалась тенденция к снижению показателей коагуляционного звена гемостаза. Уровень общего гомоцистеина у пациентов с тяжелым панкреатитом на седьмые сутки продолжал превышать показатели нормы — 18,92 [17,12; 21,54] мкмоль/л (p\*=0,001, p=0,001). Сохранялась средняя положительная корреляция между уровнем общего гомоцистеина и тяжестью острого панкреатита — rS=0,63, p=0,001 (табл. 4).

Обращает внимание существование корреляционных связей между объемом панкреонекроза и нарушением гемостаза на третьи сутки от начала заболевания. Так, rS между объемом поражения поджелудочной железы и уровнем АЧТВ составил -0,91, p<sup>1</sup>=0,001 (очень высокая отрицательная корреляция), с уровнем ПВ — -0,60, p<sup>1</sup>=0,001 (средняя отрицательная корреляция), с уровнем ТВ — -0,84, p<sup>1</sup>=0,001 (высокая отрицательная корреляция), с уровнем МНО — -0,69, p<sup>1</sup>=0,001 (средняя отрицательная корреляция), с уровнем фибриногена — 0,72,

p<sup>1</sup>=0,001 (высокая положительная корреляция). Следует отметить, что полученные корреляции между объемом поражения и показателями коагуляционного звена гемостаза оказались несколько выше, чем корреляции с тяжестью острого панкреатита. Корреляция между объемом панкреонекроза и уровнем общего гомоцистеина составила 0,94, p<sup>1</sup>=0,001 (очень высокая положительная корреляция), что указывает на развитие гемостазиологических нарушений и повреждение эндотелия вследствие некротизирующего поражения поджелудочной железы (см. табл. 3).

Рассматривая течение тяжелого острого панкреатита в I фазу, существенное влияние на исход заболевания имеет развитие системных осложнений панкреатогенной токсемии и асептических деструктивных осложнений. У пациентов, вошедших в I группу, системных осложнений не отмечено. У пациентов II группы в 69,57% случаев наблюдались системные осложнения разной степени выраженности, структура осложнений представлена в табл. 5. Вы-

**Таблица 5.** Развитие системных осложнений I фазы острого панкреатита у исследуемых больных

Вид осложнения панкреатогенной токсемии	I группа n=35 (%)	II группа n=92 (%)
Всего больных с осложнениями панкреатогенной токсемии, в том числе:	н/о	64 (69,57)
• с острой сердечно-сосудистой недостаточностью	н/о	38 (41,30)
• острой почечной недостаточностью	н/о	26 (28,26)
• интоксикационными расстройствами сознания	н/о	24 (26,09)
• недостаточностью желудочно-кишечного тракта	н/о	27 (29,35)
• острой дыхательной недостаточностью, в т.ч. с применением искусственной вентиляции легких	н/о	18 (19,57) 6 (6,52)
• острой печеночной недостаточностью	н/о	15 (16,30)

*Примечание.* н/о — нет осложнений.

**Таблица 6.** Коэффициенты корреляции между показателями коагуляционного звена гемостаза и общего гомоцистеина на третьи сутки и развитием осложнений I фазы тяжелого острого панкреатита

Показатель	Системные осложнения, $rS/p^1$	Асептические деструктивные осложнения, $rS/p^1$
АЧТВ, сек	-0,61/0,001	-0,42/0,001
ПВ, сек	-0,48/0,001	-0,41/0,001
ТВ, сек	-0,64/0,001	-0,48/0,001
МНО	-0,66/0,001	-0,52/0,001
Фибриноген, г/л	0,59/0,001	0,36/0,001
Общий гомоцистеин, мкмоль/л	0,77/0,001	0,69/0,001

*Примечание.*  $p^1$  — значимость двусторонняя, считается достоверной при  $p \leq 0,01$ ;  $rS$  — коэффициент корреляции по Спирмену. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, ТВ — тромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

явлены корреляции между нарушением системы гемостаза на третьи сутки и развитием системных осложнений I фазы тяжелого острого панкреатита. Так,  $rS$  между развитием системных осложнений и уровнем АЧТВ составил -0,61,  $p^1=0,001$  (средняя отрицательная корреляция), с уровнем ПВ — -0,48,  $p^1=0,001$  (слабая отрицательная корреляция), с уровнем ТВ — -0,64,  $p^1=0,001$  (средняя отрицательная корреляция), с уровнем МНО — -0,66,  $p^1=0,001$  (средняя отрицательная корреляция), с уровнем фибриногена — 0,59,  $p^1=0,001$  (средняя положительная корреляция). Отмечена высокая положительная корреляция между повышением уровня общего гомоцистеина и развитием системных осложнений —  $rS=0,77$ ,  $p^1=0,001$  (табл. 6).

Тяжелое течение острого панкреатита, как правило, сопровождается развитием асептических деструктивных осложнений. Во II группе пациентов эти осложнения были отмечены в 91,30% случаев (табл. 7). Коэффициенты корреляции ( $rS$ ) между развитием асептических деструктивных осложнений и показателями коагуляционного звена гемостаза составили -0,42,  $p^1=0,001$  (слабая отрицательная корреляция) с АЧТВ, -0,41,  $p^1=0,001$  (слабая отрицательная корреляция) с ПВ, -0,48,  $p^1=0,001$  (слабая отрицательная корреляция) с ТВ, -0,52,  $p^1=0,001$  (средняя отрицательная корреляция) с МНО, 0,36,  $p^1=0,001$  (слабая положительная корреляция) с уровнем фибриногена. Коэффициент корреляции ( $rS$ ) между уровнем общего гомоцистеина и развитием асептических деструктивных осложнений составил 0,69,  $p^1=0,001$ , что соответствует средней положительной корреляции (см. табл. 6). Развитие асептических деструктивных осложнений в большей степени обусловлено поражением поджелудочной железы и вовлеченностью в патологический процесс забрюшинной клетчатки, коэффициенты составляют 0,71,  $p^1=0,001$  и 0,76,  $p^1=0,001$  соответственно.

**Таблица 7.** Развитие асептических деструктивных осложнений у исследуемых пациентов

Асептические деструктивные осложнения	I группа $n=35$ (%)	II группа $n=92$ (%)
Всего больных с асептическими деструктивными осложнениями, в том числе:	2 (5,71)	84 (91,30)
• со свободной жидкостью в плевральной полости	-	43 (46,74)
• свободной жидкостью в брюшной полости	2 (5,71)	61 (66,30)
• ограниченными жидкостными скоплениями	1 (2,86)	55 (59,78)
• стерильным ретроперитонеонекрозом	-	59 (64,13)
• асептической секвестрацией	-	41 (44,56)
• несформированной стерильной псевдокистой	-	27 (29,34)

**Дополнительные результаты исследования**

Дополнительных результатов исследования не зарегистрировано.

**Нежелательные явления**

В ходе проведения исследования нежелательных явлений не выявлено.

**Обсуждение**

**Резюме основного результата исследования**

У пациентов II группы на третьи сутки от начала заболевания отмечается статистически значимое изменение показателей гемостаза, свидетельствующее о развитии гиперкоагуляционного синдрома, сопровождающегося гипергомоцистеинемией, что может являться маркером повреждения эндотелия у данной группы пациентов. Существуют корреляции высокой и средней силы между уровнем показателей коагуляционного звена гемостаза и тяжестью острого панкреатита, объемом поражения поджелудочной железы и системными осложнениями I фазы тяжелого острого панкреатита. Уровень общего гомоцистеина как маркера поражения эндотелиальных клеток имеет высокие и очень высокие корреляции с тяжестью острого панкреатита, объемом поражения поджелудочной железы и развитием системных осложнений. Асептические деструктивные осложнения, как правило, сопровождающие тяжелое течение острого панкреатита, не имеют выраженных корреляционных взаимосвязей с состоянием коагуляционного звена гемостаза и уровнем общего гомоцистеина, однако в большей степени обусловлены объемом поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки.

### Обсуждение основного результата исследования

Согласно литературным данным, одним из ведущих компонентов в патогенезе развития тяжелого острого панкреатита являются изменения в системе гемостаза, проявляющиеся в виде тромботических осложнений. Полученные в ходе исследования результаты согласуются с данными о том, что при тяжелом остром панкреатите происходит нарушение коагуляционного звена гемостаза, сопровождаемое явлениями гиперкоагуляции в первые 7 дней от начала заболевания [14]. Однако впервые установлена связь между объемом поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки и выраженностью этих нарушений.

Согласно литературным данным, ряд авторов [14, 15] отмечает развитие состояния гипокоагуляции у пациентов с тяжелым течением острого панкреатита, однако в ходе нашего исследования у пациентов не выявлено гипокоагуляционных нарушений и клинических проявлений геморрагического синдрома.

L. Kerekes и соавт. в своем исследовании связывают интенсивность воспалительного процесса поджелудочной железы с гемостазиологическими параметрами, в частности с повышением уровня фибриногена [16].

D. Radenković с соавт. изучали последовательное изменение параметров коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом. В ходе данного исследования выявлено значимое различие между параметрами коагуляционного звена гемостаза у выживших и умерших пациентов [17]. В ходе нашего исследования выявлена связь между гемостазиологическими нарушениями и развитием тяжелых системных осложнений I фазы острого панкреатита.

Исследование J. Malinowska с соавт. доказывает значимую роль гомоцистеина в поражении эндотелиальных клеток и влиянии на процессы коагуляции и фибринолиза, в том числе его способность вызывать гиперкоагуляцию [18]. Таким образом, повышение уровня гомоцистеина, выявленное в рамках данного исследования, является маркером повреждения эндотелиальных клеток. Впервые выявлена связь между уровнем гомоцистеина и объемом поражения паренхимы железы и забрюшинной клетчатки. Нарастание концентрации гомоцистеина может отражать степень повреждения эндотелия.

### Ограничения исследования

Результаты исследования обусловлены течением тяжелого острого панкреатита и не могут быть применены в отношении пациентов, имеющих тяжелые декомпенсированные сопутствующие заболевания, а также в отношении пациентов, принимающих антикоагулянтную и дезагрегантную терапию по поводу сопутствующих заболеваний.

### Заключение

Тяжелое течение острого панкреатита, как правило, сопровождается изменениями в коагуляционном звене гемостаза с развитием признаков гиперкоагуляции. Наиболее выраженные изменения отмечаются у пациентов на третьи сутки от начала заболевания. Существуют высокие и средней силы корреляционные взаимосвязи между тяжестью острого панкреатита, объемом поражения поджелудочной железы, выраженностью гиперкоагуляционного синдрома на третьи сутки от начала заболевания, уровнем общего гомоцистеина и развитием местных и общих осложнений тяжелого острого панкреатита.

### Источник финансирования

Исследование и публикация настоящей статьи осуществлены за счет личных средств авторского коллектива.

### Конфликт интересов

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

### Выражение признательности

Авторы хотели бы поблагодарить коллектив I хирургического отделения ДКБ ОАО РЖД на станции Красноярск за их ежедневный труд и неоценимую помощь в проведении исследования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С., Кириенко А.И. *Клиническая хирургия. Национальное руководство*. Т.2. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. — 825 с. [Savel'ev VS, Kirienko AI. *Klinicheskaya khirurgiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 825 p. (In Russ).]
2. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., и др. *Диагностика и лечение острого панкреатита*. — М.: ВИДАР; 2013. — 384 с. [Ermolov AS, Ivanov PA, Blagovestnov DA, et al. *Diagnostika i lechenie ostrogo pankreatita*. Moscow: VIDAR; 2013. 384 p. (In Russ).]
3. Наумов А.В., Гриневич Т.Н., Найдина В.М. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2012. — Т.49. — №1 — С. 9–19. [Naumov AV, Grinevich TN, Najdina VM. Homocysteine in pathogenesis of microcirculatory and thrombotic complications. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2012;49(1):9–19. (In Russ).]
4. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антюфьева Д.А. Возможности современных методов визуализации острого тяжелого панкреатита // *Новости хирургии*. — 2014. — Т.22. — №1 — С. 58–62. [Vinnik YuS, Dunaevskaya SS, Antyufrieva DA. Voz-
5. можnosti sovremennyh metodov vizualizatsii ostrogo tyazhelogo pankreatita. *Novosti khirurgii*. 2014;22(1):58–62. (In Russ).]
5. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):435–441; quiz 442. doi: 10.1038/ajg.2009.622.
6. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatolgy*. 2013;13:e1–15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
7. Самигулина Г.Р., Спиридонова Е.А., Ройтман Е.В., и др. Анализ прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активности крови на ранних стадиях течения острого панкреатита // *Вестник интенсивной терапии*. — 2014. — №1 — С. 40–44. [Samigulina GR, Spiridonova EA, Rojtmann EV, et al. Analiz prokoagulyantnoi, antikoagulyantnoi i fibrinoliticheskoi aktivnosti krovi na rannikh stadiyakh techeniya ostrogo pankreatita. *Vestnik intensivnoi terapii*. 2014;(1):40–44. (In Russ).]
8. Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е., Сергеева О.Н. Современные представления о патогенезе гемостаза как сово-

- купности типовых патологических процессов и патологических состояний, осложняющих течение беременности // *Научное обозрение. Медицинские науки.* — 2016. — №2 — С. 12–32. [Glukhova TN, Chesnokova NP, Rogozhina IE, Sergeeva ON. Modern understanding of the pathogenesis of preeclampsia as a set of sample pathological process and pathological conditions, complicated pregnancy. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki.* 2016;(2):12–32. (In Russ).]
9. Смолина Е.Н., Кадинская М.И., Приданцева О.В., Трапицына А.С. Изменения свертывающей системы крови при острых хирургических заболеваниях органов панкреатобилиарной зоны // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.* — 2009. — Т.16. — №3 — С. 40–42. [Smolina EN, Kadinskaya MI, Pridanseoa OV, Trapitsyna AS. Changes in the coagulation system in acute surgical pathology in the organs of pancreatobiliary zone. *Uchenye zapiski SPGMU im. akad. I.P. Pavlova.* 2009;16(3):40–42. (In Russ).]
  10. Яицкий Н.А., Седов В.М., Сопия Р.А. *Острый панкреатит.* — М.: МЕДпресс-информ; 2003. — 224 с. [Yaickii NA, Sedov VM, Sopiya RA. *Ostryi pankreatit.* Moscow: MEDpress-inform; 2003. 224 p. (In Russ).]
  11. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol.* 2008;14(5):675–684. doi: 10.3748/wjg.14.675.
  12. Хмара М.Б., Козлов В.В., Гнилосыр П.А., и др. Анализ летальности при остром деструктивном панкреатите // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* — 2013. — Т.3. — №2 — С. 423. [Khmara MB, Kozlov VV, Gnilyosyr PA, et al. Analiz letal'nosti pri ostrom destruktivnom pankreatite. *Byulleten meditsinskikh internet-konferentsii.* 2013;3(2):423. (In Russ).]
  13. Мизгирёв Д.В., Дуберман Б.Л., Эпштейн А.М., и др. Осложнения и летальность при миниинвазивном лечении острого некротического панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии.* — 2014. — Т.19. — №2 — С. 66–71. [Mizgirev DV, Duberman BL, Epshtein AM, et al. Complications and mortality rates in mini-invasive procedures for acute necrotizing pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii.* 2014;19(2):66–71. (In Russ).]
  14. Власов А.П., Кормишкин А.Е., Рубцов О.Ю., и др. Состояние гуморального компонента системы гемостаза на начальных этапах острого панкреатита // *Современные проблемы науки и образования.* — 2015. — №5 — С. 51. [Vlasov AP, Kormishkin AE, Rubcov OYu, et al. Complications and mortality rates in mini-invasive procedures for acute necrotizing pancreatitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;(5):51. (In Russ).]
  15. Тарабрин О.А., Щербаков С.С. Особенности диагностики нарушений гемостаза и оптимизация инфузионной терапии при тяжелом течении деструктивного панкреатита // *Медицина неотложных состояний.* — 2014. — №2 — С. 40–44. [Tarabrin OA, Shcherbakov SS. Features of diagnosis of hemostatic disorders and optimization of infusion therapy for severe destructive pancreatitis. *Emergency medicine.* 2014;(2):40–44. (In Russ).]
  16. Kerekes L, Arkossy P, Altorjay I, et al. Evaluation of hemostatic changes and blood antioxidant capacity in acute and chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2001;48(42):1746–1749.
  17. Radenkovic D, Bajec D, Karamarkovic A, et al. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2004;29(2):152–156. doi: 10.1097/00006676-200408000-00010.
  18. Malinowska J, Kolodziejczyk J, Olas B. The disturbance of hemostasis induced by hyperhomocysteinemia; the role of antioxidants. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(2):185–194.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Винник Юрий Семёнович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России  
**Адрес:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 248-79-71, **e-mail:** yuvinnik@yandex.ru, **SPIN-код:** 5070-8140, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

**Дунаевская Светлана Сергеевна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России  
**Адрес:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 248-79-71, **e-mail:** vikto-potapenk@yandex.ru, **SPIN-код:** 8322-7672, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-2820-4737>

**Антуфриева Дарья Александровна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России  
**Адрес:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 248-79-71, **e-mail:** antyufrievadaria@gmail.com, **SPIN-код:** 4237-0480, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-0190-7336>

DOI: 10.15690/vramn879

И.И. Краснюк (мл.)<sup>1</sup>, Т.М. Кошелева<sup>1</sup>, А.В. Беляцкая<sup>1</sup>, И.И. Краснюк<sup>1</sup>,  
О.И. Степанова<sup>1</sup>, Ю. Сковпень<sup>2</sup>, А.Н. Воробьев<sup>3</sup>, В.В. Грих<sup>1</sup>, Л.В. Овсянникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Rancho BioSciences, Сан-Диего, Соединенные Штаты Америки

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

## Аспекты применения индометацина в медицине и фармации

Синтезированный в шестидесятых годах прошлого столетия типичный представитель класса нестероидных противовоспалительных средств индометацин нашел широкое применение в различных областях медицины. Сочетание противовоспалительного и обезболивающего действия обусловило успешное применение индометацина при ревматических заболеваниях. Новейшие исследования выявили, что препарат может стать перспективным средством и в терапии ряда иных патологий. В статье приведен краткий обзор ассортимента современных препаратов и различных лекарственных форм индометацина на отечественном фармацевтическом рынке. Одним из факторов, снижающих биофармацевтические характеристики препаратов индометацина, является его малая растворимость в воде. Согласно результатам анализа литературных данных, одной из перспективных технологий, способных успешно увеличить растворимость и биодоступность индометацина, является метод получения его твердых дисперсий. Твердые дисперсии — это би- или многокомпонентные системы из лекарственного вещества и носителя, представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу лекарственного вещества или молекулярно-дисперсные твердые или жидкие растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя. Представлен краткий обзор работ, посвященных различным аспектам получения, исследования и применения твердых дисперсий индометацина с разными полимерами-носителями.

**Ключевые слова:** индометацин, твердые дисперсии, полимеры, растворимость, биодоступность.

(Для цитирования: Краснюк И.И. (мл.), Кошелева Т.М., Беляцкая А.В., Краснюк И.И., Степанова О.И., Сковпень Ю., Воробьев А.Н., Грих В.В., Овсянникова Л.В. Аспекты применения индометацина в медицине и фармации. *Вестник РАМН*. 2018;73 (2):130–134. doi: 10.15690/vramn879)

### Introduction

Indomethacin is one of the most widely used NSAIDs in modern medicine. T.Y. Shen et al. synthesized indomethacin at Merck, Sharp and Dome laboratory, New York. The medication's chemical properties and production method were first described in 1963. A lot of clinical trials were conducted thereafter which highlighted advantages of indomethacin over pyrazolone derivatives (amidopyrine and phenylbutazone) and salicylates (Aspirin) [1]. Combined administration of indomethacin and

steroid drugs was proved to enhance the effect of the latter. Due to anti-inflammatory and pain relieving effects, indomethacin was successfully used in rheumatoid diseases such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, arthritic gout, and ankylosing spondylitis. Indomethacin was the first nonsteroidal drug which ensured consistent reduction of joint swelling in rheumatoid arthritis. Moreover, it became the drug of choice in arthritic gout. Commonly reported side effects of indomethacin include headache, dizziness, asthenia, and dyspepsia. Due to therapeutic benefits indomethacin has become the gold standard of NSAIDs.

I.I. Krasnuk (Junior)<sup>1</sup>, T.M. Kosheleva<sup>1</sup>, A.V. Belyatskaya<sup>1</sup>, I.I. Krasnuk<sup>1</sup>, O.I. Stepanova<sup>1</sup>,  
Yuliya Skovpen<sup>2</sup>, A.N. Vorobiev<sup>3</sup>, V.V. Grikh<sup>1</sup>, L.V. Ovsyannikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Rancho BioSciences, San Diego, U.S.A.

<sup>3</sup> RUDN University, Moscow, Russian Federation

### Application of Indomethacin in Medicine and Pharmacy

Indomethacin, a non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID), has been used in different spheres of medicine since the 1960s. It is successfully administered as an anti-inflammatory and pain-relieving medication in rheumatoid and other diseases. According to recent research, indomethacin may become a promising drug enhancing endogenous remyelination in patients with multiple sclerosis. Also, indomethacin affects cell proliferation and invasion, thus it is used to manage pancreatic cancer in patients with hyperglycemia. In addition, indomethacin can inhibit protein synthesis in colorectal carcinoma and other types of cancer cells. The article reviews modern indomethacin medications and the different dosage forms on the Russian pharmaceutical market. Indomethacin poor water solubility is one of the reasons for decreasing its biopharmaceutical characteristics. According to the conducted research, a prospective way to improve indomethacin solubility and bioavailability is the Solid Dispersion (SD) method. SDs are bi- or multicomponent systems consisting of the drug and the carrier. They are a highly dispersed solid phase of the drug or molecular-dispersed solid solutions with a partial formation of a variable composition complex and a carrier. The article provides a brief overview on different aspects of obtaining, investigating, and applying indomethacin SDs with various polymers.

**Key words:** indomethacin, solid dispersion (SD), polymers, solubility, bioavailability.

(For citation: Krasnuk II (Junior), Kosheleva TM, Belyatskaya AV, Krasnuk II, Stepanova OI, Yuliya Skovpen, Vorobiev AN, Grikh VV, Ovsyannikova LV. Application of Indomethacin in Medicine and Pharmacy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(2):130–134. doi: 10.15690/vramn879)

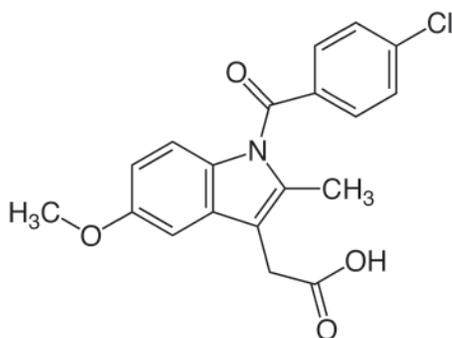


Fig. Indomethacin. Molecular weight 357.793 g/mol

Indomethacin is a synthetic nonsteroidal indole derivative 2-[1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl]acetic acid (Fig.).

According to drug physical properties, indomethacin is white to pale-yellow odorless crystalline powder [2, 3]. Crystals exhibit polymorphism with one form of polymorphic crystals melting at about 155 °C and the other at about 162 °C, respectively [3]. Indomethacin is soluble in ether, acetone and castor oil; sparingly soluble in ethanol, practically insoluble in water (0.937 mg/L at 25 °C) which limits its application in pharmaceutical technology and decreases some parameters of its dosage forms. The medication is stable in neutral or slightly acidic media and is decomposed by strong alkali [2]; stored at temperature below 25 °C away from light and moisture [2, 3].

Indomethacin is one of the most active NSAIDs [4]. Its pharmacological activity includes nonselective inhibition of the enzyme cyclooxygenase (COX) and partial blocking of prostaglandin biosynthesis thus providing anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects. The inhibition of COX-1 leads to suppression of thromboxane A2 synthesis which results in reversible reduction of platelet aggregation [3].

Indomethacin dosage forms are widely used in different areas of medicine. The drug is systemically administered in inflammatory and degenerative musculoskeletal diseases (articular syndrome, spine pain, traumatic inflammation of soft tissues and joints, rheumatism), pain syndrome (head and toothache, myalgia, neuralgia, pain after trauma and surgery accompanied with inflammation). In cases when potential benefits outweigh side effects, the drug is prescribed in algodismenorrhea, inflammatory processes in the small pelvis, pericarditis, and in premature birth. It is used as an adjuvant in ENT disorders with acute pain syndrome. Also, it is applied topically in ligament, tendon, muscle and joint inflammation after traumas. In ophthalmology indomethacin is prescribed to inhibit myosis in cataract surgery, inflammation after surgery, and noninfectious conjunctivitis. In dentistry it is administered in arthritis and arthrosis of the temporomandibular joint and oral tissues inflammatory disorders [3].

According to recent research, indomethacin may become a promising drug improving endogenous remyelination in patients with multiple sclerosis. It can cross the blood-brain barrier and stimulate oligodendrocytes formation from their progenitor cells [5]. Via up-regulating E-cadherin, coded by CDH1 gene suppressor [6], indomethacin affects cell proliferation and invasion, thus it is used to manage pancreatic cancer in patients with hyperglycemia [7].

Due to its ability to selectively activate the double-stranded RNA-dependent protein kinase and cause rapid phosphorylation of eIF2 $\alpha$ , Indomethacin can inhibit protein synthesis in colorectal carcinoma and other types of cancer cells, which makes it a promising drug in cancer management [8].

## Indomethacin Preparations

Ten brand names of indomethacin are currently available on the Russian pharmaceutical market. They are as follows: Indomethacin, Indobene, Indocollyre, Indomethacin 100 Berlin-Chemie, Indomethacin 50 Berlin-Chemie, Indomethacin Sopharma, Indomethacin-Akri, Indomethacin-Altpharm, Indomethacin-Biosintez, and Metindol Retard. Most Indomethacin dosage forms are manufactured by the following Russian companies: JSC Murom Apparatus Producing Plant, OJSC Biosintez, OOO (a limited liability company under the laws of Russian Federation) Ozon, JSC Pharmaceutical Factory Obolenskoe, Akrikhin, and OOO Altpharm. Foreign Indomethacin preparations are produced in Germany (Merkle GmbH., Berlin-Chemie AG), France (Laboratoire Chauvin SA), Poland (ICN Polfa Rzeszów SA), Bulgaria (Sopharma AD, Balkanpharma Dupnica AD, Balkanpharma Troyan AD, VetProm AD), Belarus (Borisovskiy Zavod Medicinskikh Preparatov OJSC), Moldova (Farmaprim).

Pharmaceutical substances to produce indomethacin preparations are manufactured in China (Taicang Pharmaceutical Company, CSPC Pharmaceutical Group Limited, Shijiazhuang Group Zhongnuo Pharma Co., Ltd.).

Indomethacin is administered orally, intramuscularly, rectally, and locally. The initial adult dose prescribed orally after meals is 25 mg 2–3 times a day. Then a daily dose is increased to 100–150 mg (3–4 times a day) depending on the drug tolerance. 75 mg (1 capsule) of indomethacin retard is taken once or twice daily (in the morning and in the evening) 5–10 days, then 1 capsule a day in the evening [4].

The brand name of coated tablets manufactured by the Russian company OJSC Biosintez is Indomethacin-Biosintez. Enteric coated tablets are Indomethacin (Russia, Bulgaria) and Indomethacin Sopharma (Bulgaria). Prolonged release tablets are Metindol Retard (Poland) [2]. Effervescent tablets containing indomethacin, caffeine and prochlorperazine to treat headache are manufactured by E-Pharma Trento S.P.A. (Italy) but they are not registered in Russia. Rectal suppositories of 50 mg or 100 mg are administered twice daily [4]. They are Indomethacin-Altpharm by OOO Altpharm and indomethacin manufactured by Farmaprim and OJSC Biosintez. Also, foreign companies produce rectal suppositories under the following brand names: Indomethacin (Croatia and Moldova), Indomethacin 100 Berlin-Chemie, Indomethacin 50 Berlin-Chemie (Germany), Indomethacin Sopharma (Bulgaria) [2]. To treat acute conditions, indomethacin is administered intramuscularly — 60 mg once or twice daily for 7–14 days followed by tablets or suppositories. Indomethacin ointment is applied topically in acute and chronic polyarthritis, neuritis, plexitis, radiculitis, thrombophlebitis and arthropathic psoriasis. The total daily amount should not exceed a 15 cm length of ointment squeezed from the tube for adults and 7.5 cm for children [4]. Indomethacin 10% ointment is produced by national factories JSC Murom Apparatus Producing Plant, OJSC Biosintez, OOO Ozon and foreign companies (Belarus, Bulgaria). Indomethacin-Akri, Indomethacin-Biosintez, and Indomethacin Sopharma 10% ointment are manufactured by the Russian companies Akrikhin, OJSC Biosintez, and Bulgarian Sopharma AD, respectively.

Indomethacin gel is represented by a German medication Indobene (1%) and by a Bulgarian preparation Indomethacin (5% and 10%) [2]. Eftimethacyn, the ointment produced by the Russian company Medic LDF and containing aminophylline, diphenhydramine, and indomethacin, is used to treat diseases of the musculoskeletal system. Gel containing indomethacin and angioprotector troxerutin is manufactured in Bulgaria by VetProm AD, Balkanpharma Troyan AD under

the brand names Troximethacin and Indovasin, respectively. These medications are used in combination therapy in chronic venous insufficiency of lower limbs, superficial thrombophlebitis, rheumatoid lesions of soft tissues, and postsurgical edemas. In ophthalmology indomethacin drops are administered in noninfectious inflammatory processes, e.g. after surgery [4]. Ophthalmological medications include eye drops Indocollyre produced in France.

Despite its wide application and high efficacy, indomethacin has pronounced side effects which is critical to widespread administration. The main mechanism of NSAIDs side effects lies in the main therapeutic mechanism. The medications inhibit the synthesis of protective specific prostaglandins in the mucous layer of the gastrointestinal tract (GIT) which leads to peptic ulcerative lesions of the stomach and the duodenum. According to endoscopic studies, such adverse events occur in 10–20% of patients administered NSAIDs on a regular basis. Along with the risk of arterial hypertension, bronchospasms, toxic hepatitis, thrombopenia, cardiac rhythm disorders, indomethacin negatively affects the GIT [2, 4] which is typical for patients receiving the most commonly prescribed oral dosage form. Side effects include nausea, vomiting, pain in the epigastrium, erosive ulcerative lesions of the GIT, gastrointestinal and rectal bleeding. Thus, indomethacin has a wide range of contraindications, including erosive ulcerative lesions of the GIT and some forms of enterocolitis [9]. To prevent and decrease dyspeptic disorders, indomethacin should be taken with milk during or after meals along with antacids. The medication is contraindicated in bronchial asthma, thrombopenia, and renal insufficiency; should not be administered in pregnant women because of its teratogenic action [4]. Another drug disadvantage is its low water solubility which decreases its BA. It requires high-dose intake which increases the risk of side effects [9]. Similar to other anti-inflammatory drugs, indomethacin is a drug of long term administration and its anticipatory discontinuation may lead to disease recurrence which highlights the necessity for dose decrease in terms of safe intake.

There are different dosage forms of indomethacin. They are tablets of 5, 10, and 25 mg (N. 10, 30, 50); prolonged release tablets of 75 mg (N. 25, 50); pills of 25 mg (N. 30); capsules of 25, 30, and 50 mg (N. 20, 30, 50); capsules retard of 75 mg (N. 10, 50); rectal suppositories of 50 and 100 mg (N. 5, 10); 3% injection solution in 2 ml ampules; 1% and 10% gel in 50 and 100 gr tubes; 5% and 10% ointment in 30 and 40 gr tubes; 0.1% and 1% eye suspension; 0.1% eye drops. Shelf life of indomethacin-containing drugs varies according to the manufacturer and dosage form: tablets can be stored from 3 to 5 years, capsules — 4.5 years, ointment and gel — from 2 to 3 years, suppositories — 3 years, eye suspension — 2 years [4], eye drops — 1.5 years. Rectal suppositories, 10% ointment, enteric coated tablets and coated tablets are produced in Russia, while gel, eye drops and prolonged release tablets are manufactured by foreign companies only. Pills, capsules, injection solution and eye suspension of indomethacin are not presented on the Russian market as state license is expired.

### Indomethacin dosage forms with improved solubility

The issue of drug solubility improvement is one of interest for the current research which stresses the importance and timeliness of improving and designing Indomethacin-containing drugs. Many studies focused on the ways for reducing indomethacin side effects. Different micro- and nanocarriers based on biodegradable polymers have been developed. Microencap-

sulation of indomethacin into biodegradable particles of polylactide-glycolide and its copolymer polylactide-polyethylene glycole using compressed CO<sub>2</sub> allowed getting sustained release of the model drug [10]. Desired compositions of indomethacin sustained release microcapsules using ethyl cellulose, hydroxy propyl methyl cellulose, and chitosan-carboxymethyl-cellulose are described [11].

A pharmaceutical composition of indomethacin encapsulated in phospholipid nanoparticles with increased antirheumatoid and anti-inflammatory activity when taken orally and intravenously was designed and patented by Russian scientists in 2011. When administered to rats orally, indomethacin BA increased two-fold compared to the drug in its free form [9, 12]. A pharmaceutical composition of indomethacin encapsulated in phospholipid nanoparticles patented in 2012 is one of the up-to-date developments in ophthalmology [13].

Another study concerning the production of poly (vinyl acetate) nanoparticles with indomethacin incorporated in them to include in ophthalmic formulations describes a sustained release dosage form [14]. A group of scientists from China synthesized mesoporous silica nanospheres functionalized with aminopropyl groups which include the drug coated with a natural organic polymer alginate (ALG). Sustained release of indomethacin was mainly due to the blockage effect of the coated ALG [15]. Ways to form indomethacin microspheres using natural and synthetic polymers (albumin, ethyl cellulose and Eudragit L100) are described [16].

One more study focused on the emulgel system of indomethacin using 2 types of gelling agents: Carbopol 934 and Xanthan Gum which has higher drug release and desired physical properties (color, homogeneity, consistency, spreadability, pH value) [17].

To solve the problem of indomethacin poor solubility, a promising approach to advance the technology of drug formation and increase BA — SD method — was used. SDs are bi- or multicomponent systems consisting of the drug and the carrier. They are a highly dispersed solid phase of the drug or molecular-dispersed solid solutions with a partial formation of a variable composition complex and a carrier [18, 19]. Russian and foreign studies on Indomethacin solubility improvement with polymers such as hydroxy propyl methyl cellulose, Soluplus, polyvinyl acetate, polyethylene glycol (PEG), and polyvinylpyrrolidone (PVP) of different molecular weights were used to produce SD [9, 20].

Another study analyzed the drug permeability across Caco-2 monolayers and revealed that the drug absorption increased four-fold when reformulated as SD with hydrophilic PEG 8000 compared to the drug in its free form. It may be explained by transition of the drug from the crystalline to amorphous state upon dispersing within PEG matrix. The study demonstrated no chemical interaction between the drug and the carrier [20]. The research stated that SD method greatly influences the stability of the drug amorphous state and the drug concentration in the solution. The polymers added as pre-dissolved solutions generated higher supersaturation concentrations of the drug. In contrast, SDs maintained supersaturation for longer [21].

### Prospects of Indomethacin Solid Dispersion

Many years have passed and a lot of research has been done since indomethacin was synthesized and introduced in clinical practice. Thus, all pharmacological and technological aspects of its implementation have been thoroughly studied. The chemical substance indomethacin is an active

agent widely used in various dosage forms: tablets, prolonged release, capsules retard, rectal suppositories, ointment, and eye drops.

The substance may seem to have lost its innovative potential. However, this opinion is inaccurate. Scientists of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University have been conducting research to enhance bioavailability of poorly water soluble drugs by means of the solid dispersion method, using polymer carriers for many years. This approach has been used to investigate over 30 poorly water soluble substances from different pharmacological groups for the last 15 years [18, 22–25].

The solid dispersion method allows improving biopharmaceutical characteristics of substances including solubility improvement. Therefore, it enables us to widen the scope of the newly synthesized and well-known substances application enhancing bioavailability and reducing side effects.

Modern research in Russia aims at developing innovative dosage forms with advanced pharmaceutical characteristics, containing indomethacin solid dispersion which may become competitive among national and foreign pharmaceuticals.

## Conclusions

Indomethacin is one of the most active NSAIDs used as an antipyretic, pain relieving, and analgesic medication. There is a wide range of dosage forms both national and foreign on the pharmaceutical market in the Russian Federation. However, the substance is poorly water soluble and has a number of side effects. SD method to increase indomethacin solubility and dosage forms design is a pressing issue in modern pharmacy. Therefore, the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Healthcare Ministry of the Russian Federation conducts detailed research to produce indomethacin SDs with polymers to enhance its solubility which enables to further develop highly soluble dosage forms with enhanced BA and reduced side effects.

## Authors conflict of interests statement

Authors claim that there is no conflict of interest associated with this work.

## ЛИТЕРАТУРА

- Shen T, Windholz T, Rosegay A, et al. Non-steroid anti-inflammatory agents. *J Am Chem Soc.* 1963;(85):488–489. doi: 10.1021/ja00887a038.
- Реестр лекарственных средств России: РЛС. Энциклопедия лекарств /* Под ред. Вышковского Г.Л. — М.: ВЕНДАТА; 2016. — Вып. 25. — 1288 с. [*Registr lekarstvennykh sredstv Rossii: RLS. Entsiklopediya lekarstv.* Ed by Vyshkovskii G.L. Issue 25. Moscow: Vedanta; 2016. 1288 p. (In Russ).]
- European Pharmacopoeia.* 8th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2014. 2484 p.
- Машковский М.Д. *Лекарственные средства. Пособие для врачей.* 16-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая Волна; 2012. — 1216 с. [Mashkovskii MD. *Lekarstvennye sredstva: posobie dlya vrachei.* 16th ed., revised and updated. Moscow: Novaya Volna; 2012. 1216 p. (In Russ).]
- Preisner A, Albrecht S, Cui QL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug indometacin enhances endogenous remyelination. *Acta Neuropathol.* 2015;130(2):247–261. doi: 10.1007/s00401-015-1426-z.
- Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Роль кадгеринов в норме и при развитии рака молочной железы // *Архив патологии.* — 2015. — Т.77. — №3 — С. 57–64. [Zasadkevich Y, Brilliant A, Sazonov S. Role of cadherins in health and in developing breast cancer. *Arkh Patol.* 2015;77(3):57. (In Russ).] doi: 10.17116/patol201577357-64.
- Han L, Peng B, Ma Q, et al. Indometacin ameliorates high glucose-induced proliferation and invasion via modulation of e-cadherin in pancreatic cancer cells. *Curr Med Chem.* 2013;20(33):4142–4152. doi: 10.2174/09298673113209990249.
- Brunelli C, Amici C, Angelini M, et al. The non-steroidal anti-inflammatory drug indomethacin activates the eIF2alpha kinase PKR, causing a translational block in human colorectal cancer cells. *Biochem J.* 2012;443(2):379–386. doi: 10.1042/BJ20111236.
- Патент РФ на изобретение № 2417079/ 27.04.11. Бюл. № 12. Арчаков А.И., Ипатова О.М., Медведева Н.В., и др. Фармацевтическая композиция для лечения ревматических и воспалительных заболеваний на основе индометацина, включенного в фосфолипидные наночастицы. [Patent RUS № 2417079/ 27.04.11. Бул. № 12. Archakov AI, Ipatova OM, Medvedeva NV, et al Farmatsevticheskaya kompozitsiya dlya lecheniya revmaticheskikh i vospalitel'nykh zabolevaniy na osnove indometatsina, vkluchennogo v fosfolipidnye nanochastitsy. (In Russ).] Доступно по: <http://www.freepatent.ru/images/patents/43/2417079/patent-2417079.pdf>. Ссылка активна на 28.08.2017.
- Liu H, Finn N, Yates MZ. Encapsulation and sustained release of a model drug, indomethacin, using CO(2)-based microencapsulation. *Langmuir.* 2005;21(1):379–385. doi: 10.1021/la047934b.
- Ahmed M, Kamal MA, Wahed MI, et al. Development of indomethacin sustained release microcapsules using ethyl cellulose and hydroxy propyl methyl cellulose phthalate by O/W emulsification. *Dhaka Univ J Pharm Sci.* 2008;7(1):83–88. doi: 10.3329/dujps.v7i1.1223.
- Широнин А.В., Ипатова О.М., Медведева Н.В., и др. Повышение биодоступности и противовоспалительной эффективности индометацина при встраивании в фосфолипидные наночастицы // *Биомедицинская химия.* — 2011. — Т.57. — №6 — С. 671–676. [Shironin AV, Ipatova OM, Medvedeva NV, et al. The increase of bioavailability and anti-inflammatory effect of indomethacin included into phospholipid nanoparticles. *Biomed Khim.* 2011;57(6):671–676. (In Russ).]
- Патент РФ на изобретение № 2456979/ 27.07.12. Бюл. №21. Ипатова О.М., Стрекалова О.С., Прозороский В.Н., и др. Индометацин на основе фосфолипидных наночастиц для применения в офтальмологии. [Patent RUS № 2456979/ 27.07.12. Бул. № 21. Ipatova OM, Strekalova OS, Prozoroskii VN, et al. Indometatsin na osnove fosfolipidnykh nanochastits dlya primeneniya v oftal'mologii. (In Russ).] Доступно по: <http://www.freepatent.ru/images/patents/5/2456979/patent-2456979.pdf>. Ссылка активна на 28.08.2017.
- Andonova VY, Georgiev GS, Georgieva VT, et al. Indomethacin nanoparticles for applications in liquid ocular formulations. *Folia Med (Plovdiv).* 2013;55(1):76–82. doi: 10.2478/fofmed-2013-0009.
- Hu L, Sun C, Song A, et al. Alginate encapsulated mesoporous silica nanospheres as a sustained drug delivery system for the poorly water-soluble drug indomethacin. *AJPS.* 2014;9(4):183–190. doi: 10.1016/j.ajps.2014.05.004.
- Chinna Gangadhar B, Shyam Sunder R, Vimal Kumar Varma M, et al. Formulation and evaluation of indomethacin microspheres using natural and synthetic polymers as controlled release dosage forms. *Int J Drug Discov.* 2010;2(1):8–16. doi: 10.9735/0975-4423.2.1.8-16.
- Mulye SP, Wadkar KA, Kondawar MS. Formulation development and evaluation of indomethacin emulgel. *Der Pharmacia Sinica.* 2013;4(5):31–45.
- Овсянникова Л.В., Краснюк И.И. (мл.), Никулина О.И., и др. Роль твердых дисперсий с полимерами в изменении оптических свойств растворов и кристаллического строения диклофенака // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* — 2014. — №12 — С. 59–60. [Ovsyannikova LV, Krasnyuk II (junior), Nikulina OI, et al. The role of solid disper-

- sions with polymers to change the optical properties of the solutions and the crystal structure of diclofenac. *Problems of biological, medical, and pharmaceutical chemistry*. 2014;(12):59–60. (In Russ.)]
19. Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В., Краснюк И.И., и др. Перспективы применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации // *Фармация*. — 2016. — №6 — С. 7–11. [Krasnyuk Jr II, Belyatskaya AV, Krasnyuk II, et al. Prospects for using solid polyvinylpyrrolidone dispersions in medicine and pharmacy. *Farmatsiya*. 2016;(6):7–11. (In Russ.)]
  20. Khan S, Elshaer A, Rahman AS, et al. Genomic evaluation during permeability of indomethacin and its solid dispersion. *J Drug Target*. 2011;19(8):615–623. doi: 10.3109/1061186X.2010.531730.
  21. Surwase SA, Itonen L, Aaltonen J, et al. Polymer incorporation method affects the physical stability of amorphous indomethacin in aqueous suspension. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;96:32–43. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.06.005.
  22. Краснюк И.И. *Разработка и совершенствование технологии мягких лекарственных форм с применением твердых дисперсий и физических смесей с ПЭГ*: Дис. ... канд. фарм. наук. — М.; 2005. [Krasnyuk II. *Razrabotka i sovershenstvovanie tekhnologii myagkikh lekarstvennykh form s primeneniem tverdykh dispersii i fizicheskikh smesei s PEG*. [dissertation]. Moscow; 2005. (In Russ.)]
  23. Краснюк И.И. *Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твердых дисперсий*: Дис. ... докт. фарм. наук. — М.; 2010. — 298 с. [Krasnyuk II. *Povyshenie biodostupnosti lekarstvennykh form s primeneniem tverdykh dispersii*. [dissertation] Moscow; 2010. 298 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/povyshenie-biodostupnosti-lekarstvennykh-form-s-primeneniem-tverdykh-dispersii>. Ссылка активна на 17.11.2017.
  24. Степанова О.И. *Разработка быстрорастворимых противомикробных лекарственных препаратов, содержащих твердые дисперсии*: Дис. ... канд. фарм. наук. — М.; 2015. — 207 с. [Stepanova OI. *Razrabotka bystrorastvorimykh protivomikrobykh lekarstvennykh preparatov, soderzhashchikh tverdye dispersii*. [dissertation]. Moscow; 2015. 207 p. (In Russ.)]
  25. Ковальский И.В. *Повышение биодоступности рутина из твердых лекарственных форм методом твердых дисперсий*: Дис. ... канд. фарм. наук. — М.; 2015. — 138 с. [Koval'skii IV. *Povyshenie biodostupnosti rutina iz tverdykh lekarstvennykh form metodom tverdykh dispersii*. [dissertation] Moscow; 2015. 138 p. (In Russ.)]

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Краснюк Иван Иванович** (мл.) (*Ivan I. Krasnyuk, Junior*), доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: krasnyuk.79@mail.ru, SPIN-код: 1746-8595, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8557-8829>

**Коселева Татьяна Михайловна** (*Tatiana M. Kosheleva*), аспирант кафедры аналитической, физической и коллоидной химии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: allenovatanya@yandex.ru, SPIN-код: 5182-0039, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8571-3541>

**Беляцкая Анастасия Владимировна** (*Anastasiia V. Belyatskaya*), кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: nastena27@inbox.ru, SPIN-код: 2477-4321, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8214-4483>

**Краснюк Иван Иванович** (*Ivan I. Krasnyuk*), доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: krasnyuki@mail.ru, SPIN-код: 9865-8758, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4382-7377>

**Степанова Ольга Ивановна** (*Olga I. Stepanova*), кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: o.i.nikulina@mail.ru, SPIN-код: 1645-9092, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9885-3727>

**Сковпень Юлия** (*Yulia Scovpen*), Rancho BioSciences

Адрес: 16955 Via Del Campo Suite 220, San Diego CA 92127, e-mail: scovpen@gmail.ru, SPIN-код: 8059-0482, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3570-9776>

**Воробьев Александр Николаевич** (*Alexander N. Vorobiev*), заведующий лабораторией промышленной фармацевтической технологии Центра коллективного пользования (Научно-образовательный центр) Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, стр. 2, тел.: +7 (495) 787-38-03 доб. 21-04, e-mail: alek\_san2007@mail.ru, SPIN-код: 6484-3431, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7182-9911>

**Грих Виктория Владимировна** (*Viktoriya V. Grikh*), аспирант кафедры аналитической, физической и коллоидной химии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: lee.toriya@mail.ru, SPIN-код: 8479-0344, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1614-1070>

**Овсянникова Любовь Витальевна** (*Lubov' V. Ovsyannikova*), преподаватель кафедры аналитической, физической и коллоидной химии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: liky145@rambler.ru, SPIN-код: 6017-5474, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0566-3079>

DOI: 10.15690/vramn991

И.Э. Есауленко, А.В. Никитин, Л.В. Васильева, Е.В. Гостева,  
И.А. Стародубцева, Е.П. Карпухина, Д.А. Малюков

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,  
Воронеж, Российская Федерация

# К столетию Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. История кафедры пропедевтики внутренних болезней

Статья посвящена 100-летию юбилею кафедры пропедевтики внутренних болезней Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. Отмечены несколько важных этапов формирования кафедры. История развития кафедры пропедевтики внутренних болезней неразрывно связана со становлением Воронежского медицинского университета. В разные годы прошлого столетия кафедрой руководили известные ученые-клиницисты — П.И. Философов, Н.А. Куршаков, А.А. Герке, В.А. Равич-Щербо и др. Именно их работам в области диагностики и лечения туберкулезных заболеваний легких и плевры, клинического течения адгезивного перикардита обязана отечественная медицина. В послевоенные годы кафедрой заведовали профессора М.Н. Тумановский, А.С. Кобызов, Ю.Д. Сафонов. Их вклад в развитие медицинской науки сложно переоценить. Учение профессора Ю.Д. Сафонова о биогидравлическом механизме происхождения тонов сердца получило резонанс во всем мире. С 1987 г. по настоящее время кафедру пропедевтики внутренних болезней возглавляет профессор А.В. Никитин, известный как основатель нового научного направления в области немедикаментозных методов лечения пациентов с заболеваниями внутренних органов. За научный вклад Анатолий Владимирович удостоен Премии Совета Министров СССР, а также Почетного звания «Заслуженный работник Высшей школы РФ». Защита 50 кандидатских и 5 докторских диссертаций под руководством профессора А.В. Никитина являются результатом научного труда известного ученого, клинициста и педагога.

**Ключевые слова:** Воронежский медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней, юбилей.

**(Для цитирования):** Есауленко И.Э., Никитин А.В., Васильева Л.В., Гостева Е.В., Стародубцева И.А., Карпухина Е.П., Малюков Д.А. К столетию Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. История кафедры пропедевтики внутренних болезней. *Вестник РАМН*. 2018;73 (2):135–140. doi: 10.15690/vramn991

135

I.E. Esaulenko, A.V. Nikitin, L.V. Vasilieva, E.V. Gosteva, I.A. Starodubtseva,  
E.P. Karpuhina, D.A. Malukov

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,  
Voronezh, Russian Federation

## To the 100th Anniversary of the NN Burdenko Voronezh State Medical University.

### The History of the Department of the Propaedeutic of Internal Diseases

The article concerns the 100th anniversary of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases at the NN Burdenko Voronezh State Medical University. There are several important stages in the formation of the department. The history of the development of the department of propaedeutics of internal diseases is inextricably linked with the formation of the Voronezh Medical University from the day of its foundation. During the last century, the department was headed by famous scientists-clinicians: Philosophov P.I., Kurshakov N.A., Gerke A.A., Ravich-Shcherbo V.A., and others. The national medicine owes to their work in the field of diagnosis and treatment of tuberculosis diseases of the lungs and pleura, the clinical course of adhesive pericarditis. During the postwar periods, the department was headed by professors Tumanovsky M.N., Kobyzov A.S., Safonov Yu.D. Their contribution to the development of medical science is difficult to overestimate. The doctrine of Professor Safonov Yu.D. on the bio-hydraulic mechanism of origin of heart sounds found resonance all over the world. Since 1987 to the present time the department of propaedeutics of internal diseases is headed by Professor Nikitin A.V. known as the founder of a new scientific direction in the field of non-drug treatment methods for diseases of internal organs. For his scientific contribution, Anatoly Vladimirovich was awarded the USSR Council of Ministers Prize, and was given an Honorary title «Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation». Professor Nikitin A.V. is a famous scientist, a clinician, and a teacher who advised on 50 candidate and 5 doctoral dissertations defended afterward.

**Key words:** Voronezh medical university, department propaedeutic of internal diseases, the anniversary.

**(For citation):** Esaulenko IE, Nikitin AV, Vasilieva LV, Gosteva EV, Starodubtseva IA, Karpuhina EP, Malukov DA. To the 100th Anniversary of the NN Burdenko Voronezh State Medical University. The History of the Department of the Propaedeutic of Internal Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73 (2):135–140. doi: 10.15690/vramn991



Рис. 1. Главное здание Юрьевского Императорского университета

Двенадцатого апреля 1801 г. указом царя Александра I был учрежден Дерптский университет. В 1983 г. Дерпт был переименован в г. Юрьев, а затем и в г. Тарту (Эстония). Вначале функционировало 4 факультета — юридический, богословский, философский и медицинский (рис. 1).

В дальнейшем известное развитие исторических событий привело к необходимости перевода университета вглубь России. 18 мая 1918 г. Госкомиссия по просвещению при Совете народных комиссаров РСФСР рассмотрела вопрос о переводе Юрьевского университета в Воронеж. 12 ноября 1918 г. на базе медицинского факультета Воронежского государственного университета (ВГУ) началась подготовка врачей. На первый курс приняли 1500 человек. Подготовка специалистов-медиков велась на 22 кафедрах. В декабре 1930 г. медицинский факультет ВГУ был преобразован в самостоятельный институт, который имел два факультета — лечебно-профилактический и санитарно-гигиенический. В 1933 г. был открыт третий факультет — охраны материнства и детства. В это время в институте работали 25 профессоров и около 120 доцентов, ассистентов и преподавателей [1].

Терапевтическая клиника Воронежского государственного университета с 1918 по 1923 г. была единой (в бывшем жилом доме по ул. Верхне-Стрелецкой, д. 18).

Датой основания кафедры считают 20 декабря 1918 г., когда в должность профессора диагностики и пропедевтической клиники вступил **Пётр Иванович Философов** (1879–1935 гг.) (рис. 2).

В 1923 г. клиника ВГУ переехала в здание бывшего Михайловского кадетского корпуса (ныне угол улиц Студенческой и Чайковского) (рис. 3).

В 1925 г. на должность заведующего кафедрой был избран профессор **Николай Александрович Куршаков** (1886–1973), окончивший ВМА в 1910 г. В 1912 г. он защитил докторскую диссертацию; в 1925 г. — пере-

ехал в Воронеж, где до 1935 г. возглавлял пропедевтическую терапевтическую клинику ВГУ (ВГМУ).

В 1935 г. после защиты докторской диссертации на тему «Клиника слипчивого перикардита» заведующим кафедрой и профессором терапевтической клиники Воронежского медицинского института был избран **А.А. Герке. Александр Альфонсович** родился в 1882 г. в Курляндской губернии (ныне Латвия), медфак Харьковского университета окончил с отличием (рис. 4).

С 1937 по 1940 г. кафедрой заведовал профессор **Владимир Антонович Равич-Щербо** (1890–1955). В 1916 г. он окончил медфак Казанского университета. До 1922 г. служил военным врачом. В 1938 г. был избран профессо-



Рис. 2. Пётр Иванович Философов



Рис. 3. Терапевтическая клиника по ул. Грузовой, 6. 1923 год

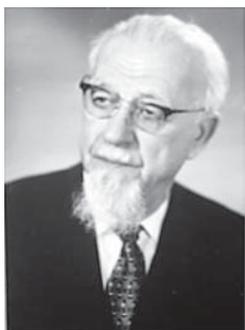


Рис. 4. Профессор Александр Альфонсович Герке

С тех пор вся трудовая деятельность его была связана с этой кафедрой — от ассистента, доцента до заведующего (1940/41 и 1946–1949 гг.).



Рис. 5. Профессор Владимир Антонович Равич-Шербо

продемонстрировал хороший терапевтический эффект, получаемый при лечении абсцесса легкого путем переливания крови. В группе у ассистента Р.Ф. Гольника учился будущий профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Ю.Д. Сафонов. Р.Ф. Гольник погиб на фронте в 1943 г.

**Александр Михайлович Марков** родился в 1901 г. в Воронежской области. В 1919 г. был призван в Красную Армию. В 1923 г. поступил на медфак ВГУ, а в 1928 г. окончил его. В 1938 г. был избран заведующим кафедрой внутренних болезней Воронежского стоматологического института. Этой кафедрой он заведовал до конца 1941 г., когда добровольно вступил в Советскую Армию.

**Александр Андреевич Григоров** родился в 1896 г. В 1925 г. окончил медфак Московского государственного университета; был оставлен при госпитальной терапевтической клинике в качестве ординатора. В 1940 г. был избран доцентом кафедры терапии Воронежского стоматологического института. Работал в должности доцента до 1947 г., затем приказом ТУМУЗа переведен в Красноярский мединститут, где заведовал кафедрой пропедевтики внутренних болезней до 1972 г.

Грянула война... В этот тяжелый период сотрудники кафедры, как и весь институт, участвовали в эвакуации имущества и оборудования сначала в Красноярск, а затем, 4 июля 1942 г., в Ульяновск.

**Владимир Степанович Нестеров** родился в 1898 г. в Новороссийске. После окончания Ростовского университета в 1925 г. работал ординатором у своего учителя — профессора И.В. Завадского. В период 1941–1944 гг. руководил кафедрой пропедевтики внутренних болезней ВГМИ.

ром кафедры пропедевтики внутренних болезней Воронежского медицинского института. Владимир Антонович был выдающимся фтизиатром: его исследования касались вопросов туберкулезных заболеваний плевры, легких и их лечения (рис. 5).

**Мирон Леонович Рейнгольд** (1899–1955) — доцент, кандидат медицинских наук — окончил медфак ВГУ в 1924 г., после чего работал ординатором на кафедре пропедевтики внутренних болезней у профессора П.И. Философова.

На организованных с 1936 г. студенческих кружках проходили занятия по клиническому, лабораторному, рентгенологическому и физиотерапевтическому циклам. Темы занятий — углубленное изучение отдельных разделов внутренней медицины. В этот период вопросы научной работы кафедры заметно расширились: помимо сердечно-сосудистой патологии важное значение приобретали проблемы гематологии и переливания крови.

Р.Ф. Гольник работал на кафедре с 1935 по 1941 г. В своей кандидатской диссертации он



Рис. 6. Профессор М.Н. Тумановский и Индира Ганди на V Всемирном конгрессе кардиологов. Дели, 1966

На фронтах Великой Отечественной воевали ассистенты кафедры пропедевтики внутренних болезней Р.Ф. Гольник, И.А. Брежнев, А.И. Резникова.

**Вениамин Ефимович Незлин** — профессор, доктор медицинских наук — родился в 1893 г. Окончил в 1923 г. Московский университет. В 1944/45 учебном году заведовал кафедрой пропедевтики внутренних болезней ВГМИ, но в январе 1946 г., будучи военврачом, был отозван в Москву.

**Михаил Николаевич Тумановский** родился в 1898 г. в семье служащего. Окончил медфак Казанского университета в 1922 г. В 1949 г. был избран заведующим кафедрой внутренних болезней ВГМИ (сначала кафедры пропедевтики, затем факультетской и госпитальной терапии). Неоднократно участвовал в международных конгрессах с докладами (рис. 6).

**Алексей Степанович Кобызов** (1900–1958) — профессор, доктор медицинских наук — окончил в 1925 г. медфак Донского государственного университета. В 1952 г. возглавил кафедру пропедевтики ВГМИ. В 1953 г. по инициативе Алексея Степановича на кафедре пропедевтики совместно с кафедрой радиологии впервые в Воронеже и в третий раз в Советском Союзе были применены радиоактивные изотопы.

**Юрий Дмитриевич Сафонов** (1928–1986) в 1953 г. окончил ВГМИ. Будучи аспирантом, самостоятельно сконструировал и изготовил первый отечественный чернильно-пишущий электрокардиограф. В 1961 г. кандидатская диссертация на тему «О клиническом значении баллистокardiографии и векторкардиографии при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях» стала классическим трудом в этом разделе исследований. В дальнейшем глубокое изучение проблемы позволило Юрию Дмитриевичу зарегистрировать магнитное поле сердца.

В начале 60-х годов Юрий Дмитриевич стал одним из руководителей исследовательской группы ВПИ, внесшей большой вклад в развитие эхокардиографии. В 1966 г. он вместе с соавторами получил серебряную медаль ВДНХ СССР за первый в мире доплеровский эхокардиограф. Ю.Д. Сафонов создал учение о биогидравлическом механизме происхождения тонов сердца. Его исследование получили резонанс во всем мире (рис. 7).

Деятельность всемирно известных ученых Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко отражена в монографиях И.П. Фур-



Рис. 7. Профессор Юрий Дмитриевич Сафонов

менко и А.С. Фаустова [2, 3], которые в разные годы руководили институтом.

С большой теплотой вспоминает годы учебы в Воронежском медицинском институте академик Иван Иванович Дедов, Почетный профессор ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. В то время в Воронеже преподавали ученые-профессора В.П. Радушкевич, Ю.М. Бала, А.А. Войткевич, И.П. Фурменко, Н.И. Одноралов, Т.Я. Абрамов, В.А. Покровский и другие [4].

**Анатолий Владимирович Никитин** был избран на должность заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней в сентябре 1987 г. В 1972 г. он окончил Воронежский государственный медицинский институт им. Н.Н. Бурденко по специальности «лечебное дело». По окончании клинической ординатуры и аспирантуры в 1981 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лечение инфекционно-аллергической бронхальной астмы с учетом иммунологических нарушений» по специальности «пульмонология». В 1987 г. в Институте туберкулеза МЗ СССР защитил докторскую диссертацию «Дифференцированная коррекция иммуносупрессивных нарушений у больных инфекционно-воспалительными заболеваниями легких» по специальности «пульмонология». В 1997 г. был удостоен Премии Совета Министров СССР за разработку игольно-струйного способа введения лекарств в легочную ткань. В 2001 г. Анатолий Владимирович был избран академиком российской Лазерной академии наук. В 2008 г. Указом Президента РФ ему присвоено почетное звание «Заслуженный работник Высшей школы РФ». В 2014 г. он стал лауреатом ежегодной премии в сфере медицинского и фармацевтического образования УМО РФ 2013–2014 за комплекс работ по высшему сестринскому образованию.

На кафедре при личном участии и под руководством профессора А.В. Никитина опубликовано более 500 на-

учных работ, в том числе 10 монографий, 20 учебно-методических пособий, 15 из которых с грифом УМО; 7 патентов на изобретения. Результаты научно-исследовательских работ опубликованы в таких ведущих журналах, как «Клиническая медицина», «Терапевтический архив», «Вестник РАМН», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Российский кардиологический журнал» и др. Его учебники «Основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов», выдержавшие 4 переиздания (1997; 2003; 2004; 2006; 687 с.) [5], «Диагностика и лечение заболеваний легких», «Клиническая гастроэнтерология» являются настольными книгами для всех начинающих врачей.

За эти годы под руководством профессора А.В. Никитина защищено более 50 кандидатских диссертаций, при научном консультировании — 5 докторских диссертаций. Как итог, в 2002 г. выпущена монография «Низкоинтенсивная лазерная терапия заболеваний внутренних органов». За монографию «Низкоинтенсивное лазерное излучение в практической медицине» объявлена благодарность Администрации Воронежской области.

Созданное А.В. Никитиным новое научное направление «Лазеротерапия и немедикаментозные методы заболеваний внутренних органов» является программно-целевым в ВГМА [6].

За эти годы в методическом блоке кафедры появились «Терминологический словарь по пропедевтике внутренних болезней», «Схема истории болезни», тесты текущего и итогового контроля по пропедевтике внутренних болезней. Большое внимание Анатолий Владимирович уделяет общению со студентами на лекциях, клиническом разборе больных и демонстрациям отдельных клинических случаев. Тесные научные и лечебные контакты с работниками ГКБ № 20 позволили многим сотрудникам больницы защитить кандидатские диссертации под его руководством.

Коллектив кафедры состоит из высококвалифицированных преподавателей. Учебный процесс обеспечивают 4 доцента и 8 ассистентов (рис. 8).

В настоящее время профессор А.В. Никитин воплощает тематику, связанную с разработкой и усо-



Рис. 8. Коллектив кафедры пропедевтики внутренних болезней (профессор Никитин А.В. — в первом ряду в центре)

вершением лазерных медицинских технологий для диагностики, лечения и профилактики социально-значимых заболеваний человека. Под его руководством выполняются программа Министерства здравоохранения России № 29 «Лечение и профилактика социально-значимых заболеваний внутренних органов низкоинтенсивным лазерным излучением», а также научно-исследовательская работа в рамках научной платформы «Профилактическая среда» согласно комплексной теме «Профилактика, лечение и прогнозирование течения коморбидной патологии при заболеваниях внутренних органов с помощью медикаментозных и немедикаментозных методов». В рамках программы были обследованы и пролечены более 2000 больных с заболеваниями внутренних органов.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней достойно несет традиции, заложенные предшественниками. В настоящее время на кафедре успешно работают Учеб-

но-методический комплекс по преподаванию мануальных навыков, необходимых всем врачам, и трехэтапная оценка знаний студентов. На кафедре проводятся олимпиады для студентов на звание лучшего студента-пропедевта. Изданы пособия, тесты, ситуационные задачи для студентов 2-х и 3-х курсов.

### Источник финансирования

Публикация настоящей статьи осуществлена за счет личных средств авторского коллектива.

### Конфликт интересов

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Воронежская государственная медицинская академия в 2003 юбилейном году. 85 лет / Под ред. И.Э. Есауленко. — Воронеж: Изд-во Водолей; 2003. — 112 с. [*Voronezhskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya v 2003 yubileinom godu. 85 let.* Ed by Esaulenko I.E. Voronezh: Izd-vo Vodolei; 2003. 112 p. (In Russ).]
2. От медицинского института к медицинской академии (80-летию посвящается) / Под ред. Фаустова А.С. — Воронеж: НЛМК; 1998. — 126 с. [*Ot meditsinskogo instituta k meditsinskoj akademii (80-letiyu posvyashchaetsya).* Ed by Faustov A.S. Voronezh: NLMK; 1998. 126 p. (In Russ).]
3. Фурменко И.П. Воронежский государственный медицинский институт. Воронеж: Изд-во Воронежского университета; 1976. — 238 с. [*Furmenko I.P. Voronezhskii gosudarstvennyi meditsinskii institut.* Voronezh: Izd-vo Voronezhskogo universiteta; 1976. 238 p. (In Russ).]
4. Есауленко И.Э., Попов В.И. *Формула создания Академика Дедова.* — Воронеж; 2014. — 165 с. [Esaulenko IE, Popov VI. *Formulya sozdaniya Akademika Dedova.* Voronezh; 2014. 165 p. (In Russ).]
5. Никитин А.В., Васильева Л.В. *Основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов. Учебное пособие.* — Старый Оскол: Кириллица; 2016. — 672 с. [Nikitin AV, Vasil'eva LV. *Osnovy diagnostiki i lecheniya zabolevanii vnutrennikh organov. Uchebnoe posobie.* Stary Oskol: Kirillitsa; 2016. 672 p. (In Russ).]
6. Никитин А.В., Есауленко И.Э., Васильева Л.В. *Лазеротерапия.* — Воронеж: Научная книга; 2014. — 564 с. [Nikitin AV, Esaulenko IE, Vasil'eva LV. *Lazeroterapiya.* Voronezh: Nauchnaya kniga; 2014. 564 p. (In Russ).]

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Есауленко Игорь Эдуардович**, доктор медицинских наук, профессор, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
**Адрес:** 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, **тел.:** +7 (473) 259-89-90, **e-mail:** mail@vrngmu.ru, **SPIN-код:** 9361-6140, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7403-9758>

**Никитин Анатолий Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
**Адрес:** 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, **тел.:** +7 (4732) 36-68-31, **e-mail:** anikitin49@yandex.ru, **SPIN-код:** 8534-1170, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7349-4708>

**Васильева Людмила Валентиновна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
**Адрес:** 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, **тел.:** +7 (4732) 36-68-31, **e-mail:** ludmilvasil@mail.ru, **SPIN-код:** 7341-8250, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9900-556X>

**Гостева Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
**Адрес:** 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, **тел.:** +7 (4732) 36-68-31, **e-mail:** yanavn@yandex.ru, **SPIN-код:** 6512-3585, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8771-2558>

*Стародубцева Ирина Александровна*, доктор медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Адрес:** 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, **тел.:** +7 (4732) 36-68-31, **e-mail:** starodubtsevairina1@gmail.com, **SPIN-код:** 8989-8738, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4665-2966>

*Карпухина Елена Петровна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Адрес:** 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, **тел.:** +7 (4732) 36-68-31, **e-mail:** tyan2003@list.ru, **SPIN-код:** 1958-2505, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4715-1351>

*Малюков Дмитрий Андреевич*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Адрес:** 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, **тел.:** +7 (4732) 36-68-31, **e-mail:** mdm112@mail.ru, **SPIN-код:** 3658-6200, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6729-3547>

## Леонид Андреевич Ильин



15 марта 2018 г. отпраздновал свой 90-летний юбилей почетный президент ФГБУ «Государственный научный центр РФ — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России (объединенного ГНЦ РФ Института биофизики ФМБА России и клинической больницы № 6 ФМБА России) академик Леонид Андреевич Ильин.

Леонид Андреевич окончил с отличием Военно-морской факультет Первого Ленинградского медицинского института им. И.П. Павлова (1953). Служил на Черноморском флоте начальником медицинской службы боевого корабля, затем организовал первую на ЧФ радиологическую лабораторию (1955). После демобилизации работал старшим научным сотрудником в радиобиологическом отделе одного из ленинградских НИИ Военно-Морского Флота (1958–1961).

Занимал должности руководителя лаборатории радиационной защиты и заместителя директора по научной работе Ленинградского НИИ радиационной гигиены (1961–1968). В 40-летнем возрасте (с 1968 г.) профессор Л.А. Ильин возглавил крупнейший в мире научный центр в области радиобиологии, радиационной медицины и радиационной безопасности — Институт биофизики МЗ СССР, которым он руководил на протяжении 40 лет. За заслуги перед государством в 1977 г. Институт биофизики был награжден орденом Ленина.

Основные научные интересы Л.А. Ильина посвящены вопросам токсикологии радиоактивных продуктов деления урана и плутония и разработкам медицинских средств защиты от их воздействия на организм; созданию лекарственных препаратов и медико-биологических систем защиты от гамма- и гамма-нейтронного излучения. Разработанные лекарственные препараты и системы защиты широко внедрены в атомной промышленности, атомном подводном флоте и в ракетных войсках стратегического назначения. Многие из этих разработок проверены в реальных условиях Семипалатинского полигона, где Л.А. Ильин был научным руководителем соответствующих радиобиологических опытов. Как участник работ на двух атомных полигонах СССР (лично принимал участие в испытаниях ядерного оружия на Новой Земле и Семипалатинском полигоне) Леонид Андреевич является ветераном подразделений особого риска.

Академиком Л.А. Ильиным вместе с сотрудниками впервые в мире в 1970 г., то есть за 16 лет до аварии на Чернобыльской атомной электростанции, были разработаны Методические указания для разработки мероприятий по защите населения в случае аварии ядерных реакторов и обоснованы аварийные нормативы облучения людей в этих ситуациях.

В последние годы Леонид Андреевич много внимания уделяет задачам обеспечения безопасности населения и профессионалов в связи с увеличением атомных энерго мощностей в стране, созданием плавучих АЭС, а также возникшими проблемами радиологического терроризма.

В 1980 г. Л.А. Ильин совместно с академиком И.В. Петряновым-Соколовым и соавторами опубликовал книгу «Радиационная безопасность при работе с полонием-210», где, в частности, были подробно представлены разработанные под руководством самого Леонида Андреевича способы и методы удаления радиоактивного элемента из организма (к слову, английские ученые по нашумевшему в 2007 г. делу А. Литвиненко, связанному с отравлением полонием-210, обратились именно к Л.А. Ильину с просьбой о консультации).

С первых дней чернобыльской аварии Л.А. Ильин находился в очаге катастрофы, где, будучи научным руководителем работ по защите ликвидаторов и населения, принимал ответственные решения. По поручению Председателя Совета министров СССР (1985–1991) Н.И. Рыжкова он осуществлял координацию медико-биологических и радиационно-гигиенических задач, включая проблемы эвакуации населения. Именно благодаря принципиальному решению Н.И. Рыжкова 2 мая 1986 г. (когда в этот критический момент Николай Иванович находился в Чернобыле) по его команде началась эвакуация населения из 30-километровой зоны вокруг ЧАЭС, что обеспечило предотвращение радиационных поражений у десятков тысяч жителей этого региона.

В начале мая 1986 г. Н.И. Рыжков был очень обеспокоен выходящей из под контроля ситуацией в Киеве. Академики Л.А. Ильин и Ю.А. Израэль, находившиеся на аварийной станции, были приглашены на заседание Политбюро ЦК компартии Украины, где стоял вопрос об эвакуации населения Киева. На основании имевшихся дозиметрических данных и сделанных научных прогнозов ученые доказали несостоятельность и опасность подобного решения и таким образом предотвратили эвакуацию трехмиллионного населения столицы Украины. Как известно, впоследствии прогноз полностью подтвердился и оправдал себя. Интересная деталь этого, без сомнения, судьбоносного события. Ночью 7 мая 1986 г. Л.А. Ильин и Ю.А. Израэль изложили свою позицию и подписали в единственном экземпляре документ, который Первый секретарь ЦК компартии Украины В.В. Щербицкий назвал документом исторической и особой важности и при всех членах Политбюро ЦК Украины и его авторах положил в свой сейф. Спустя несколько лет после развала СССР во время интервью Ю.А. Израэля японской телекомпании по вопросам Чернобыля местный корреспондент продемонстрировал оригинал (!) этого документа, при этом Ю.А. Израэль снял его ксерокопию (!), а оригинал остался у японцев.

Академик Л.А. Ильин на протяжении более 30 лет представлял СССР и Российскую Федерацию в Научном Комитете ООН по действию атомной радиации. Дважды избирался в качестве члена Главного комитета Международной комиссии по радиационной защите, которая определяет всю научно-техническую политику в мире в области радиационных проблем и нормирования ионизирующих излучений.

В 1980 г. в Женеве трое отечественных ученых (Е.И. Чазов, Л.А. Ильин, М.И. Кузин) и трое американских ученых (Б. Лаун, Э. Чеван, Г. Миллер) организовали международное движение «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». В 1985 г. это движение было выбрано из числа ста номинантов и удостоено Нобелевской премии Мира. В 1982 и 1984 гг. двумя изданиями на пяти языках вышла книга Е.И. Чазова, Л.А. Ильина

и А.К. Гуськовой «Опасность ядерной войны: точка зрения советских ученых-медиков», в которой, в частности, были опубликованы расчетные оценки, впервые представленные Леонидом Андреевичем на I конгрессе организации в 1981 г., возможных медицинских последствий термоядерной войны на Европейском континенте — от Атлантического океана до Уральских гор. Эти впервые в мире представленные научные данные доказали невозможность достижения победы в такой войне. Общеизвестно, что они сыграли большую позитивную роль в формировании политической позиции руководящих кругов ядерных государств, в частности в США.

Л.А. Ильин — автор и соавтор 20 книг, в том числе таких фундаментальных монографий, как «Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ», «Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры» (после публикации в 2001 г. уже в 2002 г. книга была издана в Японии на родном языке, переведена и издана на английском языке), «Реалии и мифы Чернобыля» (вышла двумя изданиями и опубликована на японском и английском языках). А монография «Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности» (изданной также в США) оказалась настольной книгой ученых и специалистов Чернобыльской аварии.

Под научной редакцией и при соавторстве Л.А. Ильина издано 4-томное «Руководство по радиационной медицине» объемом 100 печатных листов, а в 2017 г. — учебник «Радиационная гигиена» в соавторстве с профессорами И.П. Коренковым и Б.Я. Наркевичем, который, по заключению специалистов, должен стать настольной книгой не только для медиков, но и всех ученых и практиков в области радиационной защиты и безопасности.

Когда в США было создано нейтронное оружие, направленное против СССР, Л.А. Ильин в соавторстве с политологом Т.Ф. Дмитричевым опубликовал книгу «Против нейтронной смерти» (1985), в которой подробно рассмотрел поражающее действие нейтронного оружия и доказал его изуверское последствие не только для людей, но и для биосферы.

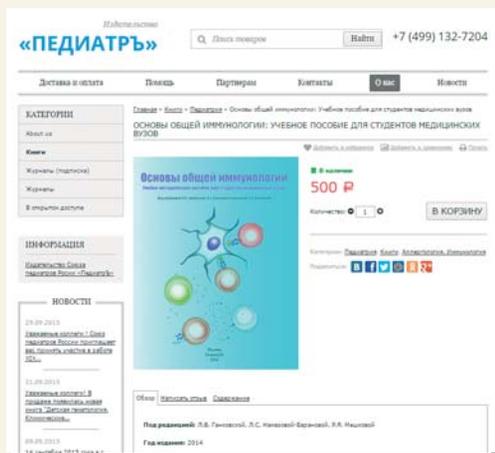
В 1978 г. Л.А. Ильин был избран действительным членом Академии медицинских наук СССР, с 1980 по 1984 г. состоял членом Президиума, а с 1984 по 1990 г. был вице-президентом АМН СССР.

За научные исследования и практические разработки в области защиты персонала, населения, а также личного состава вооруженных сил от воздействия радиации академик Л.А. Ильин удостоен Ленинской премии, государственных премий СССР и Российской Федерации и дважды премии Правительства Российской Федерации. В 1988 г. за заслуги в области науки о действии радиации на организм человека и радиационной защите удостоен звания Героя Социалистического Труда с вручением ему ордена Ленина и медали «Золотая Звезда». В 1998, 2003 и 2014 гг. Леониду Андреевичу объявлены благодарности первых лиц государства за большой вклад в развитие отечественной науки в области радиационной защиты, за заслуги в развитии здравоохранения, медицинской науки и многолетнюю добросовестную работу. Ученый имеет ведомственные награды Министра здравоохранения, нагрудные знаки Росатома «Академик И.В. Курчатов» 1-й степени, «Е.П. Славский». Будучи членом интеллектуально-делового клуба Н.И. Рыжкова, награжден орденами Петра Великого I степени и Дмитрия Донского. В 2013 г. стал лауреатом Международной премии Андрея Первозванного «Вера и Верность» за выдающийся вклад в развитие отечественной науки, спасение человеческих жизней, многолетний труд в дело укрепления мира.

Академик Л.А. Ильин — признанный мировой авторитет в области радиобиологии и радиационной медицины. Отличительная черта Л.А. Ильина как ученого — его бескомпромиссность в вопросах отстаивания ценностей истинной науки от невежества и сиюминутной конъюнктуры. Проницательность, смелость и принципиальность в принятии решений в сложных экстремальных условиях, умение отстаивать свою научную и гражданскую позицию снискали академику Л.А. Ильину высокий авторитет в международных научных кругах и глубокое уважение его соратников и коллег.

*Руководство и коллектив ГНЦ РФ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России, редакция журнала «Вестник РАМН», коллеги и ученики сердечно поздравляют Леонида Андреевича со славным юбилеем, желают ему крепкого здоровья, неиссякаемой бодрости и творческой активности в трудовой деятельности!*

# Информация о сайте [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)



- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

## Электронная библиотека журналов издательства «Педиатръ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на статью, номер, на год журналов последнего года выпуска — по ценам редакции

### Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов Издательства требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNecon, Research Bible, Akademic Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru

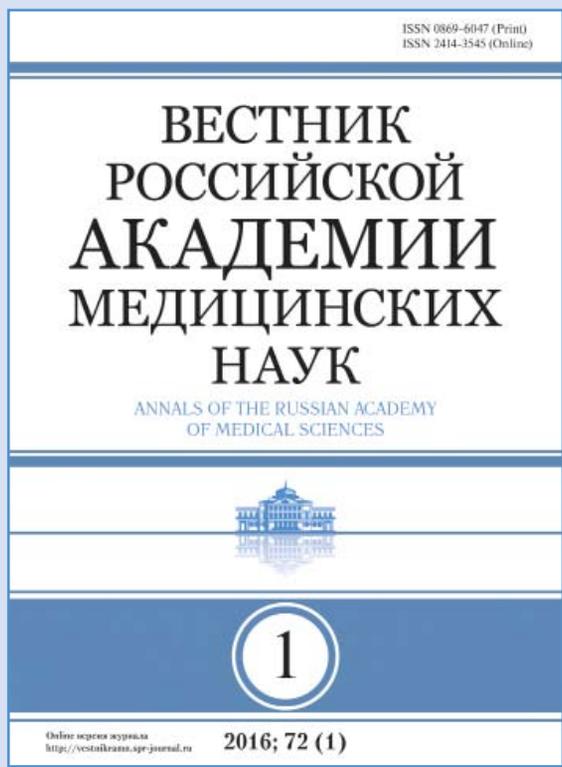


www.spr-journal.ru

# ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз  
педиатров  
России



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

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершенных 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 агентства:

- **«Роспечать»**  
Подписной индекс 71488  
Оплата по квитанции через отделения Почты России.
- **«Почта России»**  
Подписной индекс П4838  
Оплата по квитанции через отделения Почты России.



## Электронная редакционная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- один выпуск — 750 руб.
- одна статья — 450 руб.
- 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 платежную 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