

## РЕДОКС-ЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА Keap1/Nrf2/ARE КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Николай Константинович ЗЕНКОВ<sup>1</sup>, Аркадий Ростиславович КОЛПАКОВ<sup>2,3</sup>,  
Елена Брониславовна МЕНЬЩИКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>2</sup> НИИ биохимии  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Неудачные попытки профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью антиоксидантных витаминов привели к появлению нового направления воздействий на редокс-чувствительную сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE, регулирующую уровень эндогенных внутриклеточных антиоксидантов. Несмотря на большое количество свидетельств положительного влияния активаторов транскрипционного фактора Nrf2 на заболевания сердечно-сосудистой системы, многие вопросы их профилактического применения остаются нерешенными. Мы провели анализ перспективности применения различных классов фармакологических индукторов системы Keap1/Nrf2/ARE при сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Ключевые слова:** редокс-регуляция, сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE, сердечно-сосудистые заболевания.

Значительным стимулом к применению антиоксидантов в кардиологии стала признанная многими специалистами свободнорадикальная теория атерогенеза. Согласно этой теории, в результате модификации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) свободными кислородными радикалами и другими активированными кислородными метаболитами (АКМ) начинается их интенсивный захват макрофагами через скэвинджер-рецепторы, что приводит к неконтролируемому накоплению в клетках эфиров холестерина, образованию «пенистых» клеток в интиме сосудов, а в последующем – к формированию атеросклеротических бляшек [2, 3]. Теоретически антиоксиданты, снижающие активность свободнорадикального окисления, должны тормозить развитие атеросклероза и его критические патологические проявления: инфаркты, инсульты и др. Поэтому в конце прошлого столетия в разных странах были проведены широкомасштабные и дорогостоящие исследования возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с помощью антиоксидантных витаминов

(витамины Е и С, β-каротин) [100, 128, 130]. Однако, как это часто бывает, такая «лобовая атака» не принесла желаемого успеха в борьбе с атеросклерозом и ССЗ [4, 134], что, в частности, объясняется тем, что АКМ являются важнейшими регуляторами тонуса сосудов и обменных процессов в организме [108]. Поэтому сегодня предпринимаются попытки «непрямых» антиоксидантных воздействий на редокс-чувствительную сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE, регулирующую уровень эндогенных внутриклеточных антиоксидантов [1, 21, 32, 65, 89].

Действительно, многие природные активаторы системы Keap1/Nrf2/ARE (изофлавоны [121], ресвератрол [131], куркумин [96], аллицин [84], сульфорофан [50] и др.) обладают цитопротективным и кардиозащитным эффектом, который прямо не связан с их антиоксидантной активностью [21]. Однако радужная перспектива нового направления воздействий на систему эндогенных антиоксидантов омрачается экспериментальными исследованиями, которые показали, что у мышей, дефицитных по аро Е, выключение гена *Nrf2*

Зенков Н.К. – д.б.н., ведущий научный сотрудник, e-mail: lemen@centercem.ru

Колпаков А.Р. – д.м.н., проф., e-mail: kolpakov2@yandex.ru

Меньщикова Е.Б. – д.м.н., зав. лабораторией, e-mail: lemen@centercem.ru

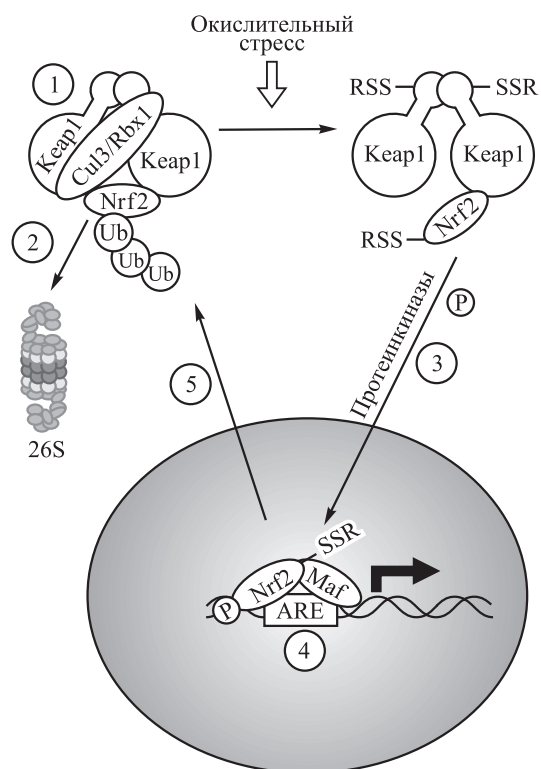
(двойные нокауты аро  $E^{-/-}Nrf2^{-/-}$ ) не только не приводит к увеличению атеросклеротических изменений, но, напротив, снижает их выраженность [126]. В некоторых других исследованиях на мышах, нокаутных по рецепторам к ЛПНП [113] и по аро E, содержащихся не на жировой диете [116], показано антиатерогенное действие Nrf2. Последующие исследования выявили ряд как антиатерогенных (снижение окисления ЛПНП и их токсического действия, усиление синтеза антиоксидантных ферментов гемоксигеназы-1 и глутатионпероксидазы, повышение экспорта из клеток холестерина через транспортер ABCA1), так и проатерогенных (рост содержания холестерина в крови, повышение экспрессии скэвинджер-рецепторов CD36 и миграции моноцитов в интиму, а также перевод макрофагов в проатерогенное состояние Mox) эффектов активации системы Keap1/Nrf2/ARE [15, 61, 71, 87]. Поэтому вопрос применения регуляторов системы Keap1/Nrf2/ARE при ССЗ во многом остается открытым. Мы попытались рассмотреть имеющиеся на сегодняшний день свидетельства перспективности фармакологических воздействий на редокс-чувствительную сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE при ССЗ.

**Механизмы регуляции системы Keap1/Nrf2/ARE.** Фактор транскрипции Nrf2 (nuclear E2-related factor 2) регулирует экспрессию более 500 генов, содержащих в своих промоторах антиоксидант-респонсивный элемент ARE (antioxidant responsive element, 5'-A<sup>G</sup>TGAC<sup>T</sup>nnnGCA<sup>G</sup>-3'). В клетках Nrf2 находится под постоянным контролем репрессорного белка Keap1 (Kelch-like ECH associating protein 1), являющегося своеобразным молекулярным «сенсором» изменения внутриклеточного гомеостаза [7]. Неразрывная связь этих молекулярных структур позволяет объединить их в единую редокс-чувствительную сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE, главным назначением которой является поддержание внутреннего гомеостаза при апоптоз-индуцирующих, канцерогенных и стрессовых воздействиях [1, 19]. Среди контролируемых Keap1/Nrf2/ARE генов можно выделить две большие группы: антиоксидантных ферментов (гемоксигеназа-1, глутатионпероксидаза-2, глутаматцистеинлигаза, глутатионредуктаза, тиоредоксинредуктаза и др.) и ферментов II фазы детоксикации ксенобиотиков (глутатион-S-трансферазы А, М, Р, NAD(P)H:хиноноксидоредуктаза-1, NRH:хиноноксидоредуктаза-2, УДФ-глюкуронозилтрансферазы А и В и др.) [32, 65]. Этим определяется биологическая важность данной системы, регулирующей внутриклеточный редокс-баланс и, как следствие, активность целого ряда других редокс-чувстви-

тельных факторов транскрипции [1, 28], а также метаболических процессов с участием фосфатаз и киназ [115]. Поэтому неудивителен интерес исследователей к разработке как активаторов, так и ингибиторов транскрипционной активности Nrf2 в целях профилактики и терапии широкого спектра заболеваний, связанных с развитием окислительного стресса, в том числе и ССЗ [65].

Активность сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE регулируется на стадиях транскрипции, трансляции, посттрансляционной модификации белков, перемещения транскрипционного фактора Nrf2 в ядро, а также его связывания с промоторами регулируемых генов (рис. 1). Ключевым моментом считается активация Nrf2 на посттрансляционном уровне за счет изменения его стабильности. Действительно, Nrf2 – короткоживущий белок: время его существования ( $t_{1/2}$ ) в клетках гепатомы мыши Нера составляет 13 мин, в HepG2-клетках человека – 15 мин, в клетках африканской зеленой мартышки Cos-7 – 7,5 мин, в перитонеальных макрофагах мыши – 18,5 мин [7].

В отсутствие активаторов стабильность Nrf2 в клетках определяется Keap1-зависимым убиквитинированием его лизиновых остатков с последующей деградацией в 26S-протеасомах [45].



**Рис. 1.** Ключевые моменты активации Nrf2: 1 – связывание с ингибитором Keap1, 2 – убиквитинирование и протеасомная деградация, 3 – фосфорилирование и транспорт в ядро, 4 – связывание с ARE, 5 – экспорт из ядра

Keap1 функционирует как адаптерный белок, осуществляющий взаимодействие Nrf2 и Cullin-3-содержащего убиквитин-лигазного комплекса E3 (Cul3-E3-лигаза) [7]. Для нормального убиквитинирования также необходим белок Rbx1 (RING-box protein 1), который совместно с Cul3-E3-лигазой образует каталитический компонент ферментативного комплекса, взаимодействующий с E2-убиквитинлигазой для переноса убиквитина на Nrf2. Показана возможность убиквитинирования Nrf2, не зависящая от комплекса «Keap1/Cul3-E3-лигаза», после его фосфорилирования киназой GSK-3 (glycogen synthase kinase 3) [106]. Взаимосвязь между активацией Nrf2 и протеасом носит двойственный характер. С одной стороны, индукция сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE закономерно усиливается при ингибировании протеасом, при этом повышается стабильность и содержание Nrf2 в клетках [19]. С другой стороны, поскольку активация протективной системы Keap1/Nrf2/ARE, как правило, возникает в ответ на развитие окислительного стресса, она сопряжена с повышением экспрессии различных субъединиц протеасом и протеасомной активности в целом [32].

Во многих исследованиях показано, что Keap1 связывается с актином клеточного цитоскелета. Однако небольшая часть белков Nrf2 и Keap1 (около 10 %) обнаруживается на внешней мембране митохондрий в комплексе с фосфоглицератмутазой-5 (PGAM5) [7]. Предполагается, что митохондриальный комплекс Keap1 с PGAM5 служит для убиквитинирования и деградации антиапоптотического белка Bcl-xL и тем самым участвует в контроле запрограммированной гибели клеток [103]. Показана возможность миграции Keap1 или комплекса «Keap1/Cul3-E3-лигаза/Rbx1» в ядро, где он может либо способствовать экспорту Nrf2 в цитоплазму, либо убиквитинировать его с последующей деградацией. Экспорт комплекса «Keap1/Cul3-E3-лигаза/Rbx1» из ядра контролируется фосфорилированием остатка Tyr85 ингибитора Keap1 и важен для регуляции ядерного пула Nrf2 и, соответственно, его транскрипционной активности [72].

Ключевую роль в снятии репрессии транскрипционного фактора Nrf2 играют процессы окислительной/электрофильной модификации сульфгидрильных групп остатков цистеина Keap1 [7]. Действительно, мышинный полипептид Keap1 с молекулярной массой 69,5 кДа содержит 624 а.о., в том числе 25 остатков цистеина (у человека – соответственно 69,7 кДа, 625 а.о., 27 остатков цистеина), которые и являются сенсорами для широкого спектра соединений, индуцирующих диссоциацию комплекса Nrf2 – Keap1. В той или

иной степени большинство цистеиновых остатков Keap1 могут подвергаться окислительной модификации [7]. Критическими для формирования комплекса Nrf2 – Keap1 являются C273 и C288, которые, как предполагается, могут образовывать межмолекулярную дисульфидную связь в гомодимере Keap1. Для нормального функционирования сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE также важен C151 репрессорного белка. Потеря или модификация остатка C151 не сказывается на способности Keap1 подавлять экспрессию Nrf2/ARE-зависимых генов в базальных условиях, но приводит к отмене индуцированной активации Nrf2 [127]. Последовательности из 6–9 аминокислот, включающие C151, C273 и C288, идентичны у мыши, крысы и человека, что свидетельствует об их физиологической важности [1].

В цитоплазме белки Keap1 формируют гомодимер, связывающий одну молекулу Nrf2, поэтому первоначально доминировала простая модель диссоциации данного комплекса за счет окислительной модификации и конформационных изменений репрессорного белка, в результате чего высвободившийся транскрипционный фактор Nrf2 перемещается в ядро. В последующем было показано, что после воздействия электрофилами значительное количество комплексов Nrf2 – Keap1 остается в связанном виде [45]. Детальные исследования строения полипептидных цепей Nrf2 и Keap1 выявили в составе Neh2, Keap1-связывающего домена транскрипционного фактора Nrf2, двух последовательностей с высокой ( $K_a = 20 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ ; «ETGE») и низкой ( $K_a = 0,1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ ; «DLG») аффинностью к ингибитору, что позволило предложить модель «петли и крюка» (hinge and latch). Согласно этой модели, в клетке происходит конститутивный синтез новых молекул Nrf2, которые связываются с Keap1 и подвергаются постоянному убиквитинированию и протеасомной деградации, так что в условиях гомеостаза концентрация свободного Nrf2 невелика. В результате модификации цистеиновых остатков Keap1 белок изменяет конформацию и теряет сродство к низкоаффинному мотиву DLG, «крючок» соскакивает, а Nrf2 повисает на «петле» – высокоаффинном мотиве ETGE. Это приводит к нарушению убиквитинирования Nrf2 и, следовательно, его протеасомной деградации (но не ассоциации с Keap1), пул молекул ингибитора насыщается и содержание свободного Nrf2 увеличивается, время его существования в клетках возрастает до 100–200 мин [19, 88].

Помимо классического пути активации Nrf2 посредством модификации Keap1 и снижения его протеасомной деградации, описан целый ряд других путей [29]. Одним из механизмов регуляции



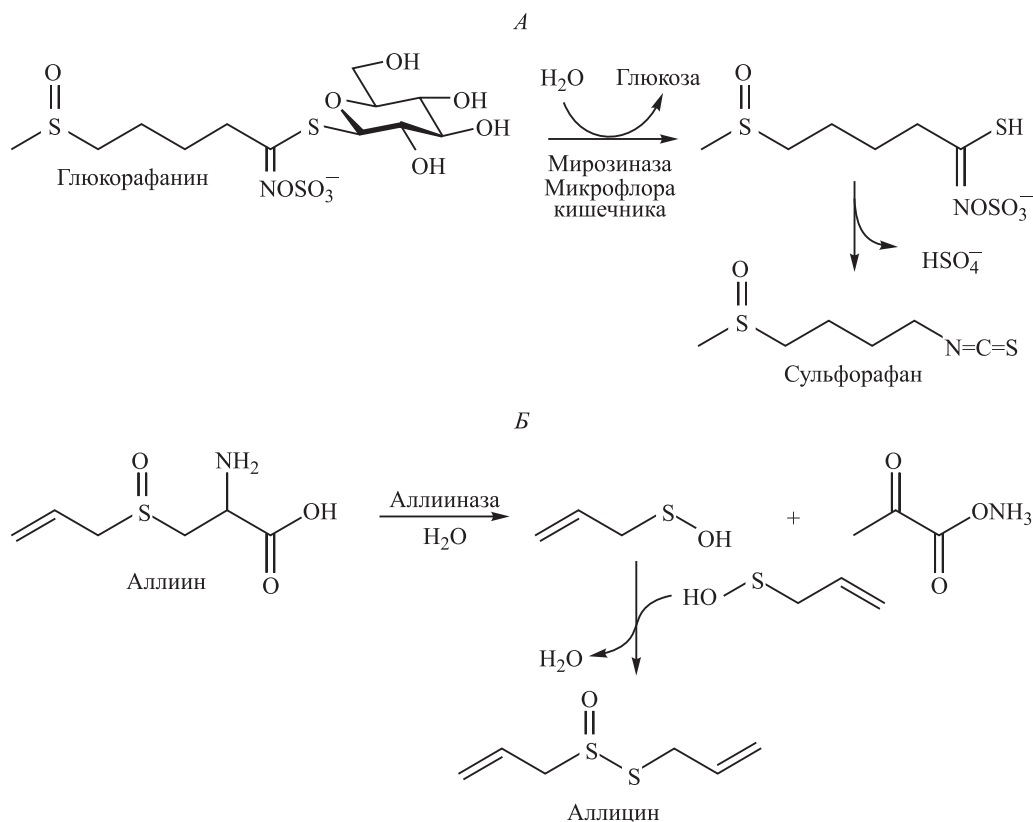
стабильности и ARE-индуцирующей активности Nrf2 может служить модификация его собственных цистеиновых остатков, которых у мыши и крысы 7, у человека – 6, у курицы – 4 [59]. Показано, что модификация этих цистеинов может влиять на стабильность Nrf2 и его накопление в ядре [29]. В составе транскрипционного фактора Nrf2 много сериновых, треониновых и тирозиновых аминокислотных остатков, которые могут служить мишенями фосфорилирования различными протеинкиназами: PKC (protein kinase C), JNK (c-Jun N-terminal protein kinase), PI3K (phosphoinositide 3 kinase), ERK (extracellular signal-regulated kinase), p38 MAPK (p38 mitogen activated protein kinase), PERK (pancreatic eIF-2 $\alpha$ -related endoplasmic reticulum kinase), GSK-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ) [7, 29, 37, 54, 125, 131]. PKC фосфорилирует остаток серина S40 Nrf2, что ослабляет его взаимодействие с Keap1 и повышает стабильность, однако не влияет на транспорт в ядро и связывание с ARE [29]. Изменение активности митоген-активируемых протеинкиназ ERK, JNK и p38 приводит к самым разным эффектам – от полной отмены индукции системы Keap1/Nrf2/ARE до ее многократного усиления в зависимости от условий эксперимента [7]. С помощью масс-спектрометрического анализа в составе Nrf2 были выявлены 5 наиболее подверженных фосфорилированию остатков серина и треонина: S215, S408, S558, T559 и S577 [125]. Если фосфорилирование PKC и MAP-киназами приводит к преимущественному накоплению Nrf2 в ядре, то фосфорилирование тирозинового остатка T568 Gyn-киназой сопровождается экспортом Nrf2 из ядра и его повышенной деградацией [54].

Следует отметить несколько особенностей функционирования сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE. Во-первых, было установлено наличие последовательностей ARE в промоторе гена *Nrf2* и показана способность транскрипционного фактора активировать синтез собственной мРНК, что приводит к ауторегуляторному усилению Nrf2-зависимого сигналинга [7]. Наличие сайтов ARE в промоторах генов семейства белков Maf (musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene), выступающих ко-активаторами Nrf2, также способствует самоусилению процесса активации. Во-вторых, показано присутствие ARE в промоторах генов ингибиторного белка Keap1 и компонентов убиквитин-лигазного комплекса Cul3-E3-лигазы, благодаря чему осуществляется негативная обратная регуляция данного сигнального каскада. Еще одной особенностью является феномен гормезиса: зачастую один и тот же индуктор в низких концентрациях повышает экспрессию ARE-регулируемых генов, а в вы-

соких – снижает [1, 65]. Такая зависимость от индуцирующих воздействий вполне оправдана, поскольку гиперактивация Nrf2 чревата негативными последствиями для организма: так, нокаутные по Keap1 мыши погибают в первые 20 дней постнатального периода вследствие выраженного гиперкератоза пищевода и желудка.

**Индукторы и фармакологические препараты.** Все активаторы и ингибиторы системы Keap1/Nrf2/ARE можно условно разделить на эндогенные, образующиеся в клетках и тканях организма, и экзогенные, поступающие с пищей, с воздухом при дыхании или другими путями (лечебные процедуры, радиация, УФ-облучение). Среди эндогенных активаторов прежде всего необходимо назвать активированные кислородные метаболиты (O $_2$ , H $_2$ O $_2$ , CO, NO $^*$  и др.), вызывающие развитие окислительного стресса, продукты перекисного окисления липидов (гидропероксиды, альдегиды, нитрозилированные жирные кислоты), некоторые гормоны и нейротрансмиттеры ( $^{15}\Delta$ -простагландин J $_2$ , катехоловые эстрогены, дофамин, L-DOPA) [1, 7, 75, 142, 148]. Сдвиговый стресс при гипертонии или физических нагрузках также может индуцировать систему Keap1/Nrf2/ARE [102]. Основная часть природных и синтетических активаторов системы Keap1/Nrf2/ARE поступает с пищей, по химическому строению и реакционной активности их можно разделить на 10 классов: 1) акцепторы Михаэля; 2) легкоокисляющиеся дифенолы и хиноны; 3) изотиоцианаты и сульфокситиокарбаматы; 4) 1,2-дитиол-3-тионы и диаллилсульфиды; 5) соседние димеркаптаны; 6) соединения трехвалентного мышьяка; 7) селеносодержащие соединения; 8) полиены; 9) гидропероксиды; 10) ионы тяжелых металлов и комплексы металлов [41, 88]. Несмотря на структурные различия индукторов ARE, их обобщающими свойствами являются электрофильность (поэтому ARE часто называют электрофил-респонсивным элементом – EpRE, electrophile response element) и способность модифицировать SH-группы в белках посредством алкилирования, окисления или восстановления [7, 75, 88].

Многие индукторы содержатся в растениях и поступают в живые организмы с пищей. Так, крестоцветные овощи (брокколи, брюссельская капуста, хрен и др.) богаты серосодержащими глюкозинолатами, которые при повреждении (в частности, при пережевывании) под действием растительного фермента мирозиназы трансформируются в изотиоцианаты с общей формулой R–N=C=S [42]. В растениях описано более 120 различных глюкозинолатов, среди которых наиболее распространенным является глюкорафанин, в ре-



**Рис. 2.** Образование сульфорафана при механических повреждениях брокколи (А) и аллицина при механических повреждениях чеснока (Б)

зультате гидролиза трансформирующийся в сульфорафан [46, 74] (рис. 2, А).

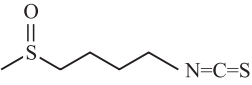
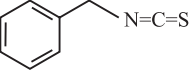

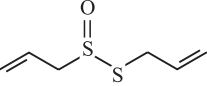
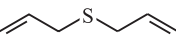
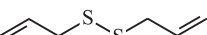

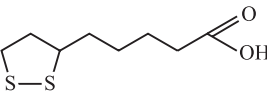
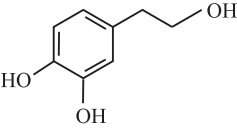
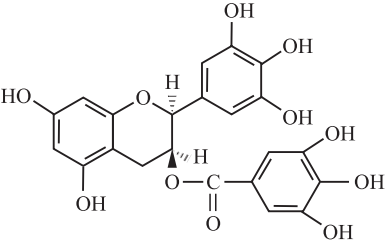
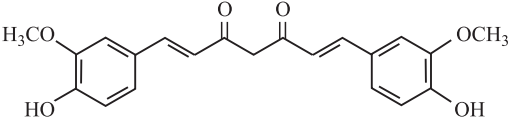
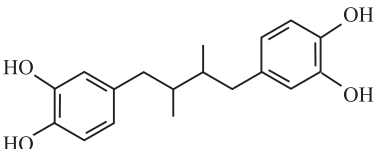
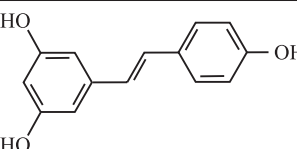
**Сульфорафан** (табл. 1) хорошо зарекомендовал себя как активатор системы Keap1/Nrf2/ARE, однако несмотря на большое количество исследований, механизм его индуцирующего действия остается не вполне ясным [70, 74]. В клетках сульфорафан способен индуцировать образование АКМ посредством аутоокисления либо нарушения транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий [45]; масс-спектрометрически было показано, что сульфорафан может модифицировать один или четыре цистеиновых остатка Keap1 [62], прежде всего C151 [127], вместе с тем в некоторых работах не обнаружено его связывания с ключевыми цистеинами (C151, C273 и C288) [74, 80]; кроме того, сульфорафан способен активировать киназы ERK и JNK [74] или ингибировать киназы PI3K и GSK-3 [106, 115], участвующие в регуляции работы сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE. Помимо прямой индукции Nrf2-регулируемых антиоксидантных ферментов, сульфорафан может оказывать защитное действие при окислительном стрессе посредством восстановления витаминов А, С и Е [26]. Исследование разных по структуре изотиоцианатов показывает, что многие из них способны активиро-

вать систему Keap1/Nrf2/ARE, иногда даже более эффективно, чем сульфорафан, – в частности, бензилизотиоцианат или аллилизотиоцианат (см. табл. 1) [42, 63, 78].

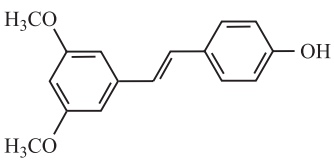
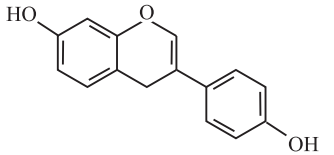
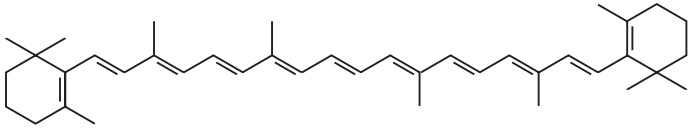
На различных экспериментальных моделях показано противовоспалительное и антиатерогенное действие сульфорафана [50]. В культурах эндотелиоцитов при действии сдвигового стресса, провоспалительных цитокинов или окисленных ЛПНП сульфорафан снижал активность p38 MAP-киназы и экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и MCP-1, повышал синтез гемоксигеназы-1 [34, 50, 63]. Данное противовоспалительное действие реализовывалось через активацию Nrf2 и ингибирование NF-κB. На модели ишемии (20 мин) и реперфузии (2 ч) изолированного сердца крысы было показано, что содержание животных в течение 10 дней на диете, обогащенной сухими побегами брокколи (2 %), снижает гибель клеток миокарда после ишемии/реперфузии (на 78–86 %) и накопление в них ТБК-реактивных продуктов (на 82–116 %), однако не влияет на содержание глутатиона и активность ферментов II фазы детоксикации ксенобиотиков [10]. В другом исследовании на аналогичной модели установлено, что потребление брокколи в виде жидкого теста с водой в течение 30 дней

Таблица 1

Пищевые (природные) индукторы Nrf2

Название	Структура	Пищевой источник
1	2	3
Сульфорафан (1-изотиоцианато-4-метилсульфинилбутан)		Овощи семейства крестоцветных (брюссельская капуста, брокколи, хрен...)
Бензилизотиоцианат		Семена черной горчицы
Аллилизотиоцианат (3-изотиоцианато-1-пропен)		Чеснок
Аллицин (2-пропен-1-сульфинотиовой кислоты S-2-пропениловый эфир)		Чеснок, лук
Диаллилсульфид (DAS)		Чеснок, лук
Диаллилдисульфид (DADS)		
Диаллилтрисульфид (DATS)		
α-Липоевая кислота (1,2-дителиан-3-пентановая кислота)		Брокколи, шпинат, томаты
Гидрокситирозол (4-(2-гидроксиэтил)-бензол-1,2-диол)		Оливки, оливковое масло
Эпигаллокатехин-3-галлат ([(2R,3R)-5,7-дигидрокси-2-(3,4,5-тригидроксифенил)-хроман-3-ил] 3,4,5-тригидроксибензоат)		Зеленый чай
Куркумин (1,7-бис-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион)		Куркума
Нордигидрогваяретовая кислота (4,4'-(2,3-диметилбутан-1,4-диил)добензол-1,2-диол)		Креозотовый куст
Ресвератрол (5-[(E)-2-(4-гидроксифенил)-этинил] бензол-1,3-диол)		Виноград, виноградные вина, арахис, ревеня

Окончание табл. 1

1	2	3
Птеростильбен		Черника, голубика, виноград,
Эквол (3-(4-гидроксифенил)-7-хроманол)		Соя, чечевица, гранаты
β-Каротин		Морковь, томаты, красный перец, шпинат

приводит к уменьшению размеров области инфаркта и увеличению содержания в кардиомиоцитах тиоредоксинов (Tx1, Tx2), глутаредоксинов (Grx1, Grx2), пероксиредоксина, гемоксигеназы-1 и белка Bcl2 [97]. Вместе с тем отмечается, что высокие концентрации сульфорафана (больше 10 мкМ) могут индуцировать апоптоз гладкомышечных клеток и повышать экспрессию скэвинджер-рецепторов (CD36) в макрофагах [50].

Эпидемиологические исследования выявляют обратную взаимосвязь между потреблением овощей, прежде всего зеленых, таких как брокколи, и риска смерти от ишемической болезни сердца [50, 64]. При участии добровольцев установлено, что после съедания порции побегов брокколи концентрация сульфорафана в сыворотке крови достаточно быстро (за 1,5 ч) возрастает до 1 мкМ, после чего медленно снижается в течение 20 ч до начальных значений (время полувыведения около 2 ч) [42, 50]. Содержание спонтанно гипертензивных крыс SHRsp в течение 14 недель на диете, обогащенной брокколи, снижало тонус сосудов и давление на 20 мм рт. ст., при этом в тканях аорты, сердца и почек содержание общего и восстановленного глутатиона возрастало, а окисленного – уменьшалось, активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы были увеличены [139]. Однако у людей с гипертензией ежедневное потребление 10 г высушенных побегов брокколи в течение 4 недель не сказывалось на вазодилатирующей функции эндотелия и артериальном давлении [36]. При инкубировании эндотелиоцитов человека в среде с высоким содержанием глюкозы (30 мМ) сульфорафан снижал продукцию АКМ в клетках, при этом ингибирование синтеза Nrf2 с помощью малых интерферирующих РНК на 190 % повышало генерацию

АКМ, что указывает на ключевую роль сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE в защитном действии сульфорафана [141]. Защитное действие брокколи и сульфорафана в отношении диабетических кардиомиопатий продемонстрировано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [17, 18, 81].

Растения семейства луковых (*Alliaceae*), в частности лук и чеснок, богаты **аллицином** и **диаллилсульфидами** (см. табл. 1), которые образуются из аллиина при механическом разрушении растения, т.е. при раздавливании или измельчении зубчиков чеснока. В целом зубке аллиин и фермент аллииназа разделены: фермент находится в вакуолях, а аллиин – в цитоплазме. При разрушении клеток компоненты вступают во взаимодействие с образованием 2-пропенсульфеновой кислоты, которая в результате самоконденсации превращается в летучий фитонцид – аллицин (рис. 2, Б). Целебные свойства чеснока ценились людьми во все времена: археологи обнаружили остатки чеснока в пещерах, в которых люди жили около десяти тысяч лет назад, и в гробнице египетского фараона Тутанхамона. Однако резкий специфический запах чеснока негативно сказывался на его репутации: так, римские патриции считали его растением «недостойным» и даже прозвали «зловонной розой». Сегодня многие фирмы организовали выпуск чесночных препаратов в виде порошка («ИНАТ-Фарма», Россия), таблеток («Lichtwer Pharma GmbH», ФРГ), масла в капсулах («Royal BodyCare», США), которые позволяют избежать появления специфического запаха. Следует помнить, что аллицин нестабилен и в водно-спиртовых растворах при комнатной температуре разрушается ( $t_{1/2} < 10$  дней), теряя при этом свои биологические свойства [53].



В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что употребление чеснока оказывает положительный эффект на основные факторы риска ССЗ, такие как уровень холестерина и глюкозы, гипертонию. В частности, 6-недельное содержание спонтанно гипертензивных крыс на обогащенной аллицином диете (80 мг/кг аллицина в день) снижало систолическое давление крови со 190 до 168 мм рт. ст., а также содержание триглицеридов в плазме с 96 до 71 мг/л [47]. Полисульфиды диаллилдисульфид и диаллилтрисульфид могут не только прямо активировать систему Keap1/Nrf2/ARE [30], но и служить источником сульфида водорода (сероводорода), обладающего широким спектром биологических эффектов, в том числе и прямым сосудорасширяющим и кардиопротективным действием [25, 31]. H<sub>2</sub>S образуется как в реакциях замещения с разрывом C–S-связей, так и в ферментативных реакциях [92]. На моделях ишемии/реперфузии миокарда у мышей показана высокая кардиопротективная активность и диаллилтрисульфида, и сульфида водорода, который увеличивает биодоступность NO-радикалов [92, 105]. Следует, однако, отметить, что H<sub>2</sub>S – токсичный газ, поэтому и некоторые токсические эффекты полисульфидов также могут быть связаны с его продукцией.

В организм человека и животных ***α-липовая кислота*** (см. табл. 1) либо поступает с пищей, либо синтезируется в митохондриях из октановой кислоты. В восстановленной форме ***α-липовая кислота*** служит антиоксидантом и хелатором переменной валентности [111], однако многочисленные исследования показывают, что основное ее антиоксидантное действие реализуется посредством активации Nrf2 и поддержания пула восстановленного глутатиона в клетках [118]. Ввиду наличия хирального центра ***α-липовая кислота*** может существовать в виде изоформ R (природная) и S (синтетическая). Хотя обе изоформы могут ферментативно восстанавливаться в дигидролиповую кислоту, липоамиддегидрогеназа специфична к R-изоформе, поэтому ее превращение идет в 30 раз быстрее, чем S-изоформы [119]. Такая особенность приводит к тому, что прямой защитный эффект R-изоформы ***α-липовой кислоты*** выше, чем S-изоформы, хотя в индукции Nrf2 различий не наблюдалось. Активирующее действие ***α-липовой кислоты*** на сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE реализуется по нескольким механизмам: 1) модификация цистеиновых остатков Keap1, 2) активация протеинкиназы C, 3) усиление синтеза белка Nrf2, 4) активация MAPK-киназ [39, 118, 119]. На экспериментальной модели ишемии/реперфузии

сердца крыс было показано, что липовая кислота снижает площадь инфаркта, апоптоз кардиомиоцитов и инфильтрацию гранулоцитов, индуцирует транслокацию Nrf2 в ядро и экспрессию гена гемоксигеназы [39].

***α-Липовая кислота*** является эндогенным метаболитом, образующимся в организме при окислительном декарбоксилировании ***α-кетокислот***, в качестве кофермента митохондриальных мультиферментных комплексов она участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и ***α-кетокислот***. Способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, а также преодолению инсулинорезистентности. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина. Улучшает функции печени, снижает повреждающее влияние на нее эндогенных и экзогенных токсинов, в том числе алкоголя. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Улучшает трофику нейронов. Сегодня в разных лекарственных формах (растворы для инфузий, таблетки, порошки) и под разными названиями (Берлитион 300», «Липамид», «Октолипен», «Тиогамма», «Тиоктацид 600 Т» и т.д.) ***α-липовая кислота*** выпускается многими фармакологическими фирмами и проводятся активные клинические исследования возможности применения ***α-липовой кислоты*** для профилактики развития инсулинорезистентности и диабета типа II, атеросклероза и ССЗ, нейродегенеративных патологий [8].

Среди синтетических дитиолтионов эффективными индукторами Nrf2 являются 3H-1,2-дитиол-3-тион и его производные, 5,6-дигидроциклопента-1,2-дитиол-3-тион и ***олтипраз*** (табл. 2); для их активирующего действия важна 1,2-дитиоловая структура [147]. Исследования показали, что эффект олтипраза может реализовываться по многим механизмам: он прямо взаимодействует с остатками цистеинов Keap1 [147], в реакциях окисления/восстановления образует супероксидный анион-радикал и пероксид водорода, ингибирует тирозинфосфатазы [1]. Первоначально олтипраз применялся в качестве средства против шистосомоза, последующими исследованиями на животных было показано его антиканцерогенное и противифибротическое действие, а также способность ингибировать развитие инсулинорезистентности и ожирения [144, 147]. Сегодня активно изучается синтетический селеносодержащий препарат ***эбселен*** (см. табл. 2), активирующий систему Keap1/Nrf2/ARE по механизму акцепторов Михаэля, независимо от критического цистеинового остатка C151 [114,



## Синтетические индукторы Nrf2

Название	Структура
Олтипраз (5-(2-пиразинил)-4-метил-1,2-дителиол-3-тион)	
Салицилкуркуминоид (1,7-бис-(2-гидроксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион)	
Шогаол N + А ((E)-12-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-10-оксодек-8-еновая кислота)	
BG-12 (транс-бутен-2-диовой кислоты диметилловый эфир, BG00012)	
Бардоксолон-метил (метил-[2-циано-3,12-диоксоолеана-1,9(11)-диен-28-оат, CDDO-Me)	
Эбселен (2-фенил-1,2-бензоселеназол-3-он)	

127]. Эбселен обладает широким спектром антиоксидантного действия: эффективно взаимодействует с пероксинитритом и гидроперекисями, проявляя глутатионпероксидазную активность; ингибирует NAD(P)H-оксидазы (Nox1 и Nox2, в меньшей степени Nox5) и продукцию  $O_2^-$ ; усиливает восстановление дегидроаскорбата в аскорбиновую кислоту [5, 122]. Будучи многогранным антиоксидантом, эбселен хорошо проявил себя в терапии острых ишемических инсультов. Защитный и антиатерогенный эффект эбселена был показан на экспериментальных моделях ишемического повреждения миокарда у кроликов и дефицитных по аро Е мышцах с диабетом [20, 35].

Фенольными соединениями богаты чайные листья (катехины и флавоноиды), фрукты, в частности яблоки, ягоды клюквы и черники, бобовые (соя), черный шоколад, в корнях куркумы много **куркумина**, а в кожуре и семенах винограда – **ресвератрола** [6, 45, 117] (см. табл. 1). Многие природные полифенолы (флавоноиды, катехины, стильбены) являются эффективными антиокси-

дантами, а также индукторами сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE [6, 37, 48, 117], и обладают кардиопротективным действием [90, 101, 131]. Начало активных исследований биологического действия полифенолов связывается с именем выдающегося венгерского биохимика Альберта Сент-Дьердьи, в 1928 г. ему удалось выделить в чистом виде витамин С. Болезнь недостаточности витамина С – цингу (скорбут) успешно лечили лимонным соком или паприкой. Обнаружилось, что хотя в результате применения кристаллической аскорбиновой кислоты исчезали основные проявления цинги у людей и экспериментальных животных (морские свинки), она не полностью устраняла болезненную кровоточивость и хрупкость сосудов, тогда как растительные соки давали полное излечение. Это подтолкнуло биохимиков к поиску нового витамина Р (от латинского «*piper*» – «*перец*» и «*permeabilis*» – «*проницаемость*»). Исследования показали, что Р-витаминной активностью обладают разные по структуре фенольные соединения: флавоноиды

(кверцетин, рутин, гесперетин и др.), антоцианы, кумарины, фенолоксиды и др. По-видимому, способность повышать устойчивость эндотелиоцитов и укреплять кровеносные сосуды – одно из важнейших физиологических свойств растительных фенолов [6].

Внимание исследователей к *стильбенам*, в частности ресвератролу, во многом обусловлено изучением «французского парадокса», а именно снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при умеренном потреблении красных виноградных вин. Исследования «французского парадокса» привели к выводу, что одним из главных действующих ингредиентов виноградных вин является полифенольный фитоалексин ресвератрол, содержащийся в кожуре и косточках ягод винограда [131] (см. табл. 1). В экспериментах на животных ресвератрол оказывал кардио- и нейропротективное действие [58, 109], обладал выраженным защитным эффектом при стрептозотоцин-индуцированном диабете типа I [131]. Несмотря на то, что ресвератрол проявляет весьма широкий спектр биологического действия (ингибирует факторы транскрипции NF-κB, p53, активирует киназы MAPK, AKT, AMPK, PI3K, а также SIRT1 [58, 131]), многие его положительные эффекты на сердечно-сосудистую систему связаны со способностью активировать сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE [58, 132]. Показано, что посредством активации Nrf2 ресвератрол повышает экспрессию гемоксигеназы-1 и параоксоназы-1, при этом аскорбиновая кислота снижает экспрессию гемоксигеназы [135]. Интересно отметить, что при изучении «французского парадокса» мало внимания уделяется димерной форме ресвератрола ε-винефину, содержание которого в некоторых сортах виноградных вин выше, чем ресвератрола, и который обладает большей Nrf2-индуцирующей способностью, предположительно за счет активации киназ ERK и p38 MAPK [146].

Наряду с высоким потреблением виноградных вин жителями средиземноморских стран, традиционно в их рацион питания входит большое количество овощей, фруктов, а также оливкового масла, богатых фенольными соединениями. В частности, содержание фенолов в оливковом масле составляет 196–500 мг/кг и зависит от степени зрелости плодов (в черных больше, чем в зеленых) и способа приготовления масла (в нерафинированном больше, чем в рафинированном) [136]. Одним из наиболее активных компонентов оливок является *гидрокситирозол* (см. табл. 1), выраженное кардиопротективный эффект которого показан на различных экспериментальных моделях [107, 136]. Помимо своего прямого анти-

оксидантного действия и подавления окисления ЛПНП, которое во многом определяется наличием катехоловой структуры [136], гидрокситирозол ингибирует провоспалительные факторы транскрипции (NF-κB, AP-1, IRF-1) и снижает экспрессию на поверхности эндотелиальных клеток проатерогенных молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина) [107]. На культурах эндотелиоцитов из легочных артерий свиньи показано, что гидрокситирозол повышает транспорт Nrf2 в ядро, при этом усиливалась экспрессия гемоксигеназы-1 и пролиферация клеток, одновременно уменьшалась индуцированная H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> гибель [150]. При содержании мышей в течение 4,5 месяцев на обогащенной фенолами оливкового масла диете было получено увеличение активности не только антиоксидантных ферментов в сердце, но также и параоксоназы-1 в сыворотке крови [22].

Зависимость между потреблением оливкового масла и риском развития коронарного атеросклероза, а также гипертензией носит реципрокный характер [136]. Недавно опубликованы результаты 5-летнего исследования профилактического действия средиземноморской диеты, обогащенной оливковым маслом и орехами, на сердечно-сосудистую систему [49]. В исследовании участвовало 7447 человек в возрасте от 55 до 80 лет с наличием высоких факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (избыточный вес, курение, гипертония, диабет). Первая группа придерживалась гипохолестериновой диеты с низким содержанием жиров (контроль), вторая и третья – средиземноморской (лица второй группы получали ежедневно 4 столовые ложки оливкового масла, третьей – дополнительно смесь грецких орехов, миндаля и фундука). Среди представителей второй и особенно третьей группы было зарегистрировано снижение на 30 % смертности от ССЗ.

Если жители стран Средиземноморья преуспели в выращивании винограда и производстве вин, то на другой стороне Евразии (Индия, Китай, Япония) производится самый популярный в мире напиток – чай, который получают из листьев кустарника *Camellia sinensis*. В ферментированном зеленом чае около 40 % сухого веса приходится на фенольные соединения, главными из которых являются производные катехина: катехин, эпикатехин, эпигаллокатехин, эпикатехин-3-галлат, эпигаллокатехин-3-галлат [124]. Больше всего катехинов содержится в зеленом чае, который популярен в Китае и Японии, меньше выявляется в красном (разновидность «улун») и желтом чае и еще меньше – в черном чае, популярном у американцев и европейцев (табл. 3). В зеленом чае катехины содержатся преимущественно в

Таблица 3

Содержание главных полифенолов (мг/г)  
в экстрактах зеленого и черного чая [80]

Полифенол	Зеленый чай	Черный чай
Суммарные катехины	283,9	80,0
Катехин	3,6	2,6
Галлокатехин	19,5	2,4
Галлокатехина галлат	26,0	0,0
Эпикатехин	28,4	21,2
Эпикатехина галлат	24,4	20,8
Эпигаллокатехин	79,0	8,3
Эпигаллокатехина галлат	103,0	24,7
Другие флавоноиды	20,8	17,4
Таннины	0,0	11,4

мономерных формах, что связано с отсутствием процесса ферментации при его производстве. Напротив, в черном чае преобладают таннины – олигомеры с молекулярной массой от 0,5 до 5 кДа, содержащие большое число ОН-групп. Гидролизующиеся таннины представлены преимущественно сложными эфирами галловой кислоты, например пентаметадигаллоилглюкоза (китайский таннин), а негидролизующиеся таннины в большинстве своем являются полимерами флавоноидов.

Многочисленные эпидемиологические исследования выявляют обратную взаимосвязь между потреблением чая, особенно зеленого, и риском развития различных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, гипертония, атеросклероз) [90, 101, 124]. Исследованию антиоксидантных, противовоспалительных и антиатерогенных свойств полифенолов чая посвящено большое количество работ, поэтому мы отметим только несколько, связанных с активацией сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE.

Один из главных компонентов зеленого чая – флавоноид **эпигаллокатехин-3-галлат** является наиболее эффективным индуктором Nrf2, повышающим уровень внутриклеточных антиоксидантных ферментов: глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, глутаматцистеинлигазы, гемоксигеназы-1 и др. [33, 101]. Исследование механизмов Nrf2-активирующего действия эпигаллокатехин-3-галлата показывает, что в клетках он может окисляться и восстанавливаться с продукцией радикалов и АКМ [138]. В свою очередь радикалы эпигаллокатехин-3-галлата взаимодействуют с цистеиновыми остатками Keap1 и ряда протеинкиназ (ERK, JNK, p38, Akt и ERK1/2) [33, 101, 138]. Свободнорадикальный механизм ARE-индуцирующего действия флавоноида подтверждается его ингибированием анти-

оксидантами (N-ацетилцистеином, глутатионом, супероксиддисмутазой и каталазой), а также активирующим действием ионов меди Cu<sup>2+</sup> [101].

В эндотелиоцитах эпигаллокатехин-3-галлат увеличивал синтез гемоксигеназы-1 посредством активации киназ Akt и ERK1/2 и усиления транспорта Nrf2 в ядро. Если в низких концентрациях (меньше 50 мкМ) он усиливал синтез гемоксигеназы-1 и ингибировал апоптоз, то в высоких концентрациях (больше 150 мкМ) способствовал развитию апоптоза, при этом не будучи токсичным в диапазоне 25–100 мкМ [77, 101]. Помимо активации Nrf2, эпигаллокатехин-3-галлат ингибирует провоспалительные факторы транскрипции NF-κB, AP-1, STAT-3, AhR [57, 101]. Недавно показано, что посредством индукции Nrf2 и угнетения NF-κB эпигаллокатехин-3-галлат усиливает экспорт холестерина из клеток через мембранный транспортер ABCA1 (ATP-binding membrane cassette transporter A1) [68].

**Куркумин** (см. табл. 1) является основным куркуминоидом, входящим в состав корня куркумы *Curcuma longa* Linn., и представляет собой пигмент желтого цвета, который иногда называют индийским шафраном или желтым имбирем. С давних времен он применяется в медицине Индии и Юго-Восточной Азии, а в качестве красителя (E100) используется в пищевой промышленности. Куркумин обладает широким спектром биологического действия: активирует или ингибирует более 30 факторов транскрипции, многие киназы и другие ферменты, обладает выраженным противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиканцерогенным и кардиопротективным действием [9, 123, 137]. Для активации Nrf2 куркумином важна электрофильная группировка с α,β-ненасыщенными карбонильными связями, которая, будучи акцептором Михаэля, взаимодействует с цистеиновыми остатками Keap1, при этом тетрагидроксикуркумин таким действием не обладает [9]. Это показывает, что в данном случае фенольные ОН-группы не важны: куркумин действует по механизму акцепторов Михаэля. Действительно, удаление гидроксильных и метоксильных групп из бензольных структур существенно не сказывалось на активирующем действии аналогов куркумина [43]. Однако синтетический аналог – **салицилкуркуминоид**, имеющий гидроксильные группы в орто-положении к α,β-ненасыщенной кетонной системе (см. табл. 2), был в 24 раза более эффективным индуктором NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы в клетках гепатомы мышей по сравнению с куркумином [88]. В то же время **нордигидрогваяретовая кислота**, не имеющая ненасыщенных сопряженных связей, но обладающая катехоловыми

фенольными структурами (см. табл. 1), является эффективным активатором Nrf2 [88].

В культурах гладкомышечных клеток, адипоцитов и моноцитов/макрофагов куркумин снижал внутриклеточное накопление холестерина [145, 149]. На моделях развития атеросклероза у мышей, нокаутных по апо E, рецептору к ЛПНП и двойных нокаутных по апо E и рецептору к ЛПНП, содержащихся на обогащенной холестерином диете, был показан антиатерогенный эффект куркумина [145, 149]. Однако когда апо E-дефицитные мыши содержались на стандартной диете, то куркумин увеличивал формирование жировых пятен в стенках сосудов [116]. Такое проатерогенное действие связывается со способностью полифенола повышать экспрессию скэвинджер-рецепторов CD36, поскольку схожий с куркумином по строению *шогаол N + A* (см. табл. 2; синтетический аналог шогаола – жгучего компонента, образующегося при высушивании имбиря), активирующий систему Keap1/Nrf2/ARE, в аналогичных условиях не влиял ни на экспрессию CD36 макрофагами, ни на формирование атеросклеротических поражений [116]. Выраженный защитный эффект куркумина продемонстрирован на экспериментальных моделях гипертензии, инфаркта миокарда, гипертрофии миокарда и диабетической кардиомиопатии у крыс [73, 76, 143]. Вместе с тем множественность механизмов действия куркумина не позволяет связать его биологические эффекты с влиянием на определенные сигнальные системы, в том числе и систему Keap1/Nrf2/ARE [120].

Главная проблема лекарственного применения куркумина заключается в его низкой биологической доступности: при физиологических рН  $\approx 7$  куркумин нестабилен и плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Посредством создания фитосом – комплекса куркумина с фосфатидилхолином из сои – удалось в 30 раз увеличить его всасываемость [38]. На основе фитосом создан препарат «мерива» («Meriva», Indena SpA, Италия). У пациентов с хроническими остеоартритами мерива снижал болевой синдром и содержание маркеров воспаления в сыворотке [23]. У больных с диабетом 4-недельный прием меривы (1 г в день) приводил к уменьшению отечности и улучшению микроциркуляции [14]. Сегодня начаты или уже завершены масштабные клинические исследования (на сайте Национального института здоровья США более 60 [8] переносимости, фармакокинетики, профилактического и лечебного действия различных форм куркумина (очищенный препарат, липосомальная и микрогранулярная формы, водорастворимая форма, а также в сочетании с экстрактами гинкго било-

бы или зеленого чая), идет активная разработка и исследование комплексов куркумина с циклодекстрином и наночастицами, позволяющих повысить его стабильность и растворимость. Следует отметить очень хорошую переносимость куркумина, потребление которого добровольцами в дозе 3,6 г в день в течение 4 месяцев не приводило к каким-либо негативным последствиям [56].

В пожилом возрасте (после наступления климакса) у женщин наблюдается снижение синтеза половых гормонов и значительно возрастает смертность от ССЗ, прием *эстрогенов* (преимущественно 17 $\beta$ -эстрадиола) в этот период позволяет уменьшить риск развития коронарного атеросклероза. В экспериментах *in vitro* 17 $\beta$ -эстрадиол проявляет уникальные антиоксидантные свойства: так, окисление ЛПНП он ингибирует в наномолярных концентрациях. На модели ишемии/реперфузии кардиомиоцитов крыс показано, что 17 $\beta$ -эстрадиол усиливает транспорт Nrf2 в ядро и синтез мРНК антиоксидантных ферментов (гемоксигеназы-1, медьцинковой супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы и глутаматцистеинлигазы) [142]. Предполагается, что ARE-индуцирующее действие 17 $\beta$ -эстрадиола реализуется через PI3-киназный механизм независимо от эстрогенового рецептора [79, 142], при этом возможно, что активен не сам 17 $\beta$ -эстрадиол, а его метаболиты: 4-гидроксиэстрадиол и 2-гидроксиэстрадиол [79]. Вместе с тем эстрогеновая терапия повышает вероятность развития рака молочной железы и матки, особенно у людей с генетической предрасположенностью к данным патологиям. Поэтому в последние годы идет поиск новых препаратов, которые позволили бы избавиться от негативных последствий применения эстрогенов. В этой связи внимание исследователей привлекают сходные по строению с 17 $\beta$ -эстрадиолом соединения растительного происхождения, получившие название фитоэстрогенов. В настоящее время известно более 20 соединений, которые в организме человека и животных действуют подобно гормонам. Фитоэстрогены преимущественно представлены молекулами трех основных классов: изофлавонами, куместанами и лигнанами. Изофлавонами богаты растения семейства бобовых, особенно соя (до 300 мг/100 г бобов), а также чечевица, гранаты и финики [94]. Хотя активность фитоэстрогенов в 100–1000 раз ниже, чем натуральных гормонов, однако их концентрация в плазме крови человека может более чем в 1000 раз превышать содержание эндогенных эстрогенов.

Интерес исследователей к изофлавонам также базируется на эпидемиологических исследовани-



ях, свидетельствующих, что потребление продуктов из сои с высоким содержанием генистеина и даидзеина в странах Восточной Азии приводит к снижению частоты ССЗ [121]. В частности, у людей, придерживающихся западной диеты, содержание генистеина в плазме крови меньше 40 нМ, а у японцев, традиционно потребляющих много продуктов из сои, оно достигает 4 мМ [89]. В физиологических концентрациях (1 и 5 мкМ) основные изофлавоны сои генистеин, даидзеин и его метаболит *эквол* (см. табл. 1) усиливают экспрессию Nrf2-регулируемого гена NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы-1 в клетках Hера-1c1c7 [52]. В экспериментах на животных также показана способность изофлавонов сои активировать сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE [51, 89]. Помимо того, что изофлавоны повышают экспрессию генов антиоксидантных ферментов в клетках сосудов, они активируют эндотелиальную NO-синтазу и модулируют тонус сосудов [89]. При изучении действия изофлавонов возникает ряд сложностей. Так, они действуют и прямо, и через эстрогеновые рецепторы  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) и  $\beta$  (ER $\beta$ ). При этом лиганды к ER $\alpha$  ингибируют экспрессию генов ферментов II фазы детоксикации ксенобиотиков, непосредственно взаимодействуя с Nrf2 и снижая его ARE-активирующую активность, в то время как лиганды к ER $\beta$  такой способностью не обладают [13]. Даидзеин и его метаболит эквол достаточно специфически действуют через ER $\beta$ , а генистеин служит лигандом как для ER $\alpha$ , так и для ER $\beta$  [52]. Изофлаван эквол образуется из даидзеина в результате деятельности кишечной микрофлоры, при этом в отличие от животных только 30–50 % людей способны синтезировать эквол, что создает определенные различия в исследованиях на людях и животных [89].

В растениях синтез полициклических *тритерпеноидов* проходит по мевалонатному пути, производными терпеноидов в виде кислот, спиртов и гликозидов наиболее богаты дикорастущие плоды и ягоды: клюквы, облепихи, брусники, ирги, боярышника и др. Если говорить о распространенности и доступности тритерпеноидов класса лупана, то их содержание в коре березы повислой *Betula pendula* Roth составляет 30 %. Благодаря особенностям строения молекул терпеноиды заметно отличаются от других органических соединений повышенной лабильностью, склонностью к изомеризации, циклизации и полимеризации (известно более 20 000 природных соединений), что позволило назвать их «химическими хамелеонами». Выраженной способностью активировать транскрипцию ARE-контролируемых генов (*HO-1*, *GCLC*, *GCLM*, *NQO1*) обладают бардоксолон (CDDO) и его син-

тетические имидазолный (CDDO-Im) и метиловый (CDDO-Me) эфиры, последний известен также как *бардоксолон-метил*, или RTA 402 [85, 129] (см. табл. 2). В культурах первичных эндотелиоцитов из пупочной вены человека CDDO-Im активировал Nrf2 и ингибировал продукцию АКМ, в результате чего повышалось содержание NO-радикалов и, соответственно, их биологическое действие [60].

На основе тритерпеноидов различными группами исследователей синтезирован ряд новых индукторов Nrf2, в частности, дигидро-CDDO-трифторэтиламид (dh404) [66]. В исследованиях на клеточных культурах показано, что dh404 активирует Nrf2 посредством взаимодействия с C151 Keap1 и ингибирования убиквитинирования Nrf2, в культуре кардиомиоцитов человека H9C2 тритерпеноид уменьшал индуцированную ангиотензином II продукцию O<sub>2</sub><sup>-</sup> и пероксинитрита, через 6 часов после однократного перорального введения (50 мг/кг) dh404 повышал содержание Nrf2 в ядрах кардиомиоцитов крыс и усиливал экспрессию генов гемоксигеназы-1, тиоредоксина-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы-1 [66]. На модели поперечной перевязки артерии у мышей dh404 снижал апоптоз кардиомиоцитов, фиброз и гипертрофию миокарда, в результате чего увеличивалась выживаемость животных [140].

*Каротиноиды* (от латинского «*carota*» – «морковь» и греческого «*ειδος*» – «вид») относятся к группе жирорастворимых растительных пигментов, которые придают характерную окраску (желтый, оранжевый, красный цвет) овощам и фруктам, они синтезируются растениями, морскими водорослями и некоторыми микроорганизмами (бактерии, грибы). Охарактеризовано около 750 природных каротиноидов, из них 50 присутствует в пищевых продуктах, потребляемых человеком. Для европейцев важнейшими источниками поступления  $\alpha$ -,  $\beta$ -каротинов и ликопина являются морковь и помидоры. Каротиноиды чрезвычайно эффективно ингибируют синглетный кислород, однако  $\beta$ -каротин и ликопин проявляли более высокую антиоксидантную активность по сравнению с  $\alpha$ -токоферолом также и в других тест-системах (методы FRAP, ABTS, TEAC, DPPH) [98]. Среди полиеновых каротиноидов способностью индуцировать систему Keap1/Nrf2/ARE обладали ликопин и его метаболиты, в меньшей степени  $\beta$ -каротин, в то время как фитоен и астаксантин такую активность не проявляли [24, 86].

Противовоспалительное, антиатерогенное и противотромботическое действие ликопина было показано в различных экспериментах *in vitro* и *vivo* [27]. На первичных культурах эндотелиоцитов из пупочной вены человека  $\beta$ -каротин и ликопин

пин снижали индуцированную TNF- $\alpha$  продукцию кислородных радикалов и пероксинитрита, однако повышали синтез NO $\cdot$  и цГМФ, ингибировали экспрессию молекул адгезии (VCAM-1, ICAM и E-селектина) и уменьшали прилипание моноцитов, одновременно наблюдалось торможение транслокации субъединицы p65 фактора транскрипции NF- $\kappa$ B в ядро и фосфорилирующей активности киназы I $\kappa$ B $\alpha$  [40]. Многочисленные эпидемиологические исследования также выявляют обратную корреляцию между потреблением ликопина, его содержанием в крови и окисляемостью ЛПНП, а также скоростью распространения пульсовой волны [27]. В 12-летнем наблюдении, в котором участвовал 3061 японец, показано, что содержание ликопина в сыворотке крови у людей, умерших от ССЗ, было ниже, чем у оставшихся в живых [67]. Вместе с тем исследование на добровольцах, которые в течение 3 недель потребляли 170 г богатого ликопином томатного соуса, не выявили повышения его содержания в лимфоцитах, активности гемоксигеназы-1, так же как и устойчивости клеток к окислительному стрессу [91].

Первые препараты на фармакологическом рынке, «протандим» («Protandim», LifeVantage, США) и «активатор Nrf2» («Nrf2 activator», XYMOGEN, США), которые позиционируются как индукторы системы Keap1/Nrf2/ARE, представляют собой смеси растительных экстрактов. Действующим началом в протандиме является смесь 5 экстрактов: из листьев расторопши пятнистой (*Silybum marianum*; 70–80 % силимарина), бакопы мелколистной (*Bacopa monnieri*; 45 % бакозидов), зеленого чая (*Camellia sinensis*; 98 % полифенолов, 45 % эпигаллокатехин-3-галлата), из корней и корневищ ашваганды (*Withania somnifera*; 1,5 % витанолидов) и куркумы длинной (*Curcuma longa*; 95 % куркумина). По отдельности эти экстракты несущественно активируют Nrf2, но вместе проявляют синергичный эффект, в особенности после длительного применения (не менее 10 дней) [65, 133]. Разработка поддержана 4 патентами США. На культурах мышечных кардиомиоцитов (линия HL-1) и эндотелиоцитов человека было показано защитное действие протандима в отношении H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированного апоптоза [44, 110]. На модели гиперплазии фрагмента вены ноги человека при культивировании *ex vivo* (14 дней) протандим повышал экспрессию антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза, гемоксигеназа-1) и снижал образование O<sub>2</sub><sup>-</sup> и 4-гидрокси-2-ноненаля, при этом также уменьшались клеточная пролиферация и площадь интимы и меди [69].

В состав «активатора Nrf2» входят экстракты семян брокколи (230 мг, 13 % глюкорафанина),

корневищ куркумы (200 мг, 95 % куркуминоидов), черного перца (2 мг), зеленого чая (200 мг, 70 % полифенолов, 60 % катехинов), а также птеростильбен (50 мг). Поддержан 5 патентами США. Помимо «активатора Nrf2» компания XYMOGEN выпускает препараты «ресвератрин» («Resveratin»: 500 мг кверцетина, 150 мг ресвератрола и 125 мг птеростильбена) и «NeuroActives Brain-Sustain» (состав: N-ацетилцистеин, фосфатидилсерин, ацетил-L-карнетин,  $\alpha$ -липоевая кислота, экстракт семян брокколи), которые также обладают Keap1/Nrf2/ARE-активирующим действием.

**Диметилловый эфир fumarовой кислоты** (BG-12, или BG00012, см. табл. 2) относится к классу акцепторов Михаэля и предлагается компанией «Biogen Idec» (США) в качестве препарата для лечения рассеянного склероза [104]. Запатентован способ его получения. Так как BG-12 обладает выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным (смещает Th1-ответ в сторону Th2) действием, то первоначально он применялся для лечения псориазов [104]. На модели экспериментального аутоиммунного миокардита у крыс диметилфумарат оказывал защитный эффект как на ранней (первые 10 дней после индукции), так и на поздней стадии (10–21 дни), при этом способствуя снижению содержания ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови и клеточных гомогенатах [95]. В культивируемых эндотелиоцитах крыс диметилфумарат ингибировал транскрипционную активность NF- $\kappa$ B при действии рекомбинантного ФНО- $\alpha$  и бактериального липополисахарида, а на модели ишемии/реперфузии сердца снижал площадь области инфаркта [93]. Исследования последних лет показывают, что основное кардиопротекторное действие фумаратов реализуется через активацию системы Keap1/Nrf2/ARE [16]. Следует отметить, что фумараты представляют собой физиологические метаболиты fumarовой кислоты, которая обнаружена в дымянке аптечной (*Fumaria officinalis*), лишайниках и исландском мхе (цетрарии) и применяется в качестве пищевой добавки (E297). Фумараты являются также интермедиатами в цикле Кребса и образуются при окислении сукцината ферментом сукцинатдегидрогеназой; в коже человека фумарат образуется под действием солнечного света.

С возрастом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает, при этом во многих исследованиях показано усиление продукции АКМ в гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах, одновременно уменьшается активность основных антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталазы, глутатиона) и ослабевает регулирующая роль Nrf2 [83]. Систематические физические нагрузки позволяют повысить уро-

вень внутриклеточных антиоксидантов и снизить деструктивный эффект окислительного стресса [55]. Предполагается, что умеренные физические нагрузки увеличивают продукцию в клетках миокарда АКМ, активирующих сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE, и, как следствие, усиливается антиоксидантная защита [99]. Наблюдается положительный эффект от применения диеты, обогащенной ω-3 полиненасыщенными жирными кислотами, которые, окисляясь, образуют эндогенные индукторы Nrf2: гидропероксиды, альдегиды, нитрозированные жирные кислоты [11, 112]. Поэтому возможны и нефармакологические приемы активации Nrf2, направленные на создание оптимальной структуры и тренировку систем адаптации, в том числе Keap1/Nrf2/ARE.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет показывают перспективность применения непрямых антиоксидантных воздействий на систему Keap1/Nrf2/ARE при ССЗ. В чем же главное отличие нового направления от широкомасштабных исследований профилактического действия антиоксидантных витаминов, проведенных в конце прошлого столетия [4]? Исследование антиоксидантного и противовоспалительного действия витамина Е у животных убедительно показало, что оно реализуется независимо от сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE [82]. Витамин С также на нее не влияет, более того, аскорбиновая кислота снижала индуцируемую ресвератролом экспрессию мРНК и белка гемоксигеназы-1 [135]. Хотя β-каротин способен активировать систему Keap1/Nrf2/ARE, его стимулирующее действие весьма невысоко [86]. Таким образом, предпринятые в конце прошлого столетия попытки профилактики ССЗ представляли собой прямые экзогенные антиоксидантные нагрузки и не оказывали прямого действия на гены, регулируемые Nrf2, и, соответственно, активность эндогенных антиоксидантных систем. Вместе с тем сегодня не ясно, к чему приведут длительные воздействия, мишенью которых служат внутриклеточные механизмы редокс-регуляции; ибо такие воздействия дают неоднозначные результаты, и у них постоянно открываются новые эффекты. Фактор транскрипции Nrf2 проявляет как про-, так и антиатерогенное действие [61]. Один из главных продуктов перекисного окисления липидов 4-гидрокси-2-ноненаль в концентрациях больше 20 мкМ оказывал цитотоксическое действие на кардиомиоциты, однако в низких концентрациях (5 мкМ) проявлял кардиопротективный эффект за счет активации Nrf2 [148]. Недавно показано, что Nrf2 может оказы-

вать защитный эффект при ишемии/реперфузии миокарда посредством усиления синтеза разобщающего белка UCP3 (uncoupling protein 3) и, как следствие, снижения продукции АКМ в митохондриях [12]. Таким образом, вопрос применения индукторов системы Keap1/Nrf2/ARE при ССЗ требует дальнейших глубоких исследований.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 14-00-00551).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Ткачев В.О. Редокс-чувствительная сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень // Биохимия. 2013. 78. (1). 27–47.
2. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Шкурупий В.А. Механизмы активации макрофагов // Успехи соврем. биологии. 2007. 127. (3). 243–256.
3. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. 2000. 40. (7). 48–61.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: *pro et contra* // Кардиология. 2004. (2). 72–81.
5. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.
6. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалинцева Н.В. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. 496 с.
7. Ткачев В.О., Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. Механизм работы сигнальной системы Nrf2/Keap1/ARE // Биохимия. 2011. 76. (4). 502–519.
8. A service o.t.U.S.N.I.o.H. // www.clinicaltrials.gov
9. Aggarwal B.B. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals // Annu. Rev. Nutr. 2010. 30. 173–199.
10. Akhlaghi M., Bandy B. Dietary broccoli sprouts protect against myocardial oxidative damage and cell death during ischemia-reperfusion // Plant. Foods Hum. Nutr. 2010. 65. 193–199.
11. Anderson E.J., Thayne K., Harris M. et al. Aldehyde stress and up-regulation of Nrf2-mediated antioxidant systems accompany functional adaptations in cardiac mitochondria from mice fed n-3 polyunsaturated fatty acids // Biochem. J. 2012. 441. 359–366.
12. Anedda A., Lopez-Bernardo E., Acosta-Iborra B. et al. The transcription factor Nrf2 promotes survival by enhancing the expression of uncoupling protein 3 under conditions of oxidative stress // Free Radic. Biol. Med. 2013. 61. 395–407.



13. Ansell P.J., Lo S.C., Newton L.G. et al. Repression of cancer protective genes by 17 $\beta$ -estradiol: liganddependent interaction between human Nrf2 and estrogen receptor  $\alpha$  // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005. 243. 27–34.
14. Appendino G., Belcaro G., Cornelli U. et al. Potential role of curcumin phytosome (Meriva) in controlling the evolution of diabetic microangiopathy. A pilot study // *Panminerva Med.* 2011. 53. 43–49.
15. Araujo J.A., Zhang M., Yin F. Heme oxygenase-1, oxidation, inflammation, and atherosclerosis // *Front Pharmacol.* 2012. 3. 119.
16. Ashraffian H., Czibik G., Bellahcene M. et al. Fumarate is cardioprotective via activation of the Nrf2 antioxidant pathway // *Cell. Metab.* 2012. 15. 361–371.
17. Bahadoran Z., Mirmiran P., Azizi F. Potential efficacy of broccoli sprouts as a unique supplement for management of type 2 diabetes and its complications // *J. Med. Food.* 2013. 16. 375–382.
18. Bai Y., Cui W., Xin Y. et al. Prevention by sulforaphane of diabetic cardiomyopathy is associated with up-regulation of Nrf2 expression and transcription activation // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013. 57. 82–95.
19. Baird L., Dinkova-Kostova A.T. The cytoprotective role of the Keap1-Nrf2 pathway // *Arch. Toxicol.* 2011. 85. 241–272.
20. Baljinnyam E., Hasebe N., Morihira M. et al. Oral pretreatment with ebselen enhances heat shock protein 72 expression and reduces myocardial infarct size // *Hypertens Res.* 2006. 29. 905–913.
21. Barbagallo I., Galvano F., Frigiola A. et al. Potential therapeutic effects of natural heme oxygenase-1 inducers in cardiovascular diseases // *Antioxid Redox Signal.* 2013. 18. 507–521.
22. Bayram B., Ozelik B., Grimm S. et al. A diet rich in olive oil phenolics reduces oxidative stress in the heart of SAMP8 mice by induction of Nrf2-dependent gene expression // *Rejuvenation Res.* 2012. 15. 71–81.
23. Belcaro G., Cesarone M.R., Dugall M. et al. Efficacy and safety of Meriva(R), a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients // *Altern. Med. Rev.* 2010. 15. 337–344.
24. Ben-Dor A., Steiner M., Gheber L. et al. Carotenoids activate the antioxidant response element transcription system // *Mol. Neurobiol.* 2005. 4. 177–186.
25. Benavides G.A., Squadrito G.L., Mills R.W. et al. Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. 104. 17977–17982.
26. Boddupalli S., Mein J.R., Lakkanna S., James D.R. Induction of phase 2 antioxidant enzymes by broccoli sulforaphane: perspectives in maintaining the antioxidant activity of vitamins A, C, and E // *Front. Genet.* 2012. 3. 7.
27. Bohm V. Lycopene and heart health // *Mol. Nutr. Food Res.* 2012. 56. 296–303.
28. Brigelius-Flohe R., Flohe L. Basic principles and emerging concepts in the redox control of transcription factors // *Antioxid. Redox Signal.* 2011. 15. 2335–2381.
29. Bryan H.K., Olayanju A., Goldring C.E., Park B.K. The Nrf2 cell defence pathway: Keap1-dependent and -independent mechanisms of regulation // *Biochem. Pharmacol.* 2013. 85. 705–717.
30. Calvert J.W., Coetzee W.A., Lefter D.J. Novel insights into hydrogen sulfide-mediated cytoprotection // *Antioxid. Redox Signal.* 2010. 12. 1203–1217.
31. Calvert J.W., Jha S., Gundewar S. et al. Hydrogen sulfide mediates cardioprotection through Nrf2 signaling // *Circ. Res.* 2009. 105. 365–374.
32. Chapple S.J., Siowand R.C., Mann G.E. Crosstalk between Nrf2 and the proteasome: therapeutic potential of Nrf2 inducers in vascular disease and aging // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012. 44. 1315–1320.
33. Chen C., Yu R., Owuor E.D., Kong A.N. Activation of antioxidant-response element (ARE), mitogen-activated protein kinases (MAPKs) and caspases by major green tea polyphenol components during cell survival and death // *Arch. Pharm. Res.* 2000. 23. 605–612.
34. Chen X.L., Dodd G., Kunsch C. Sulforaphane inhibits TNF-alpha-induced activation of p38 MAP kinase and VCAM-1 and MCP-1 expression in endothelial cells // *Inflamm. Res.* 2009. 58. 513–521.
35. Chew P., Yuen D.Y., Koh P. et al. Site-specific antiatherogenic effect of the antioxidant ebselen in the diabetic apolipoprotein E-deficient mouse // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. 29. 823–830.
36. Christiansen B., Bellostas Muguerza N., Petersen A.M. et al. Ingestion of broccoli sprouts does not improve endothelial function in humans with hypertension // *PLoS One.* 2010. 5. e12461.
37. Costa G., Francisco V., Lopes M.C. et al. Intracellular signaling pathways modulated by phenolic compounds: Application for new anti-inflammatory drugs discovery // *Curr. Med. Chem.* 2012. 19. 2876–2900.
38. Cuomo J., Appendino G., Dern A.S. et al. Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation // *J. Nat. Prod.* 2011. 74. 664–669.
39. Deng C., Sun Z., Tong G. et al.  $\alpha$ -Lipoic acid reduces infarct size and preserves cardiac function in rat myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway // *PLoS One.* 2013. 8. e58371.
40. Di Tomo P., Canali R., Ciavardelli D. et al. beta-Carotene and lycopene affect endothelial response to TNF-alpha reducing nitro-oxidative stress and interaction with monocytes // *Mol. Nutr. Food Res.* 2012. 56. 217–227.
41. Dinkova-Kostova A.T., Fahey J.W., Talalay P. Chemical structures of inducers of nicotinamide



- quinone oxidoreductase 1 (NQO1) // *Meth. Enzymol.* 2004. 382. 423–448.
42. *Dinkova-Kostova A.T., Kostov R.V.* Glucosinolates and isothiocyanates in health and disease // *Trends Mol. Med.* 2012. 18. 337–347.
43. *Dinkova-Kostova A.T., Talalay P.* Relation of structure of curcumin analogs to their potencies as inducers of Phase 2 detoxification enzymes // *Carcinogenesis.* 1999. 20. 911–914.
44. *Donovan E.L., McCord J.M., Reuland D.J. et al.* Phytochemical activation of Nrf2 protects human coronary artery endothelial cells against an oxidative challenge // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012. 2012. 132931.
45. *Egglar A.L., Gay K.A., Mesecar A.D.* Molecular mechanisms of natural products in chemoprevention: induction of cytoprotective enzymes by Nrf2 // *Mol. Nutr. Food Res.* 2008. 52, Suppl. 1. P. S84–S94.
46. *Elbarbry F., Elrody N.* Potential health benefits of sulforaphane: A review of the experimental, clinical and epidemiological evidences and underlying mechanisms // *J. Med. Plant Res.* 2011. 5. 473–484.
47. *Elkayam A., Peleg E., Grossman E. et al.* Effects of allicin on cardiovascular risk factors in spontaneously hypertensive rats // *Isr. Med. Assoc. J.* 2013. 15. 170–173.
48. *Erlank H., Elmann A., Kohen R., Kanner J.* Polyphenols activate Nrf2 in astrocytes via H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, semi-quinones, and quinones // *Free Radic. Biol. Med.* 2011. 51. 2319–2327.
49. *Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J. et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet // *New Engl. J. Med.* 2013. 368. 1279–1290.
50. *Evans P.C.* The influence of sulforaphane on vascular health and its relevance to nutritional approaches to prevent cardiovascular disease // *EPMA J.* 2011. 2. 9–14.
51. *Froyen E.B., Reeves J.L., Mitchell A.E., Steinberg F.M.* Regulation of phase II enzymes by genistein and daidzein in male and female Swiss Webster mice // *J. Med. Food.* 2009. 12. 1227–1237.
52. *Froyen E.B., Steinberg F.M.* Soy isoflavones increase quinone reductase in hepa-1c1c7 cells via estrogen receptor beta and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 binding to the antioxidant response element // *J. Nutr. Biochem.* 2011. 22. 843–848.
53. *Fujisawa H., Suma K., Origuchi K. et al.* Biological and chemical stability of garlic-derived allicin // *J. Agric. Food Chem.* 2008. 56. 4229–4235.
54. *Giudice A., Arra C., Turco M.C.* Review of molecular mechanisms involved in the activation of the Nrf2-ARE signaling pathway by chemopreventive agents // *Methods Mol. Biol.* 2010. 647. 37–74.
55. *Gounder S.S., Kannan S., Devadoss D. et al.* Impaired transcriptional activity of Nrf2 in age-related myocardial oxidative stress is reversible by moderate exercise training // *PLoS One.* 2012. 7. e45697.
56. *Grynkiewicz G., Slifirski P.* Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status // *Acta Biochim. Pol.* 2012. 59. 201–212.
57. *Han S.G., Han S.S., Toborek M., Hennig B.* EGCG protects endothelial cells against PCB 126-induced inflammation through inhibition of AhR and induction of Nrf2-regulated genes // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012. 261. 181–188.
58. *Hasko G., Pacher P.* Endothelial Nrf2 activation: a new target for resveratrol? // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010. 299. H10–H12.
59. *He X., Ma Q.* NRF2 cysteine residues are critical for oxidant/electrophile-sensing, Kelch-like ECH-associated protein-1-dependent ubiquitination-proteasomal degradation, and transcription activation // *Mol. Pharmacol.* 2009. 76. 1265–1278.
60. *Heiss E.H., Schachner D., Werner E.R., Dirsch V.M.* Active NF-E2-related factor (Nrf2) contributes to keep endothelial NO synthase (eNOS) in the coupled state: role of reactive oxygen species (ROS), eNOS, and heme oxygenase (HO-1) levels // *J. Biol. Chem.* 2009. 284. 31579–31586.
61. *Howden R.* Nrf2 and cardiovascular defense // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2013. 2013. 104308.
62. *Hu C., Egglar A.L., Mesecar A.D., van Bree- men R.B.* Modification of Keap1 cysteine residues by sulforaphane // *Chem. Res. Toxicol.* 2011. 24. 515–521.
63. *Huang C.S., Lin A.H., Liu C.T. et al.* Isothiocyanates protect against oxidized LDL-induced endothelial dysfunction by upregulating Nrf2-dependent antioxidant and suppressing NFκB activation // *Mol. Nutr. Food Res.* 2013. 57. (11). 1918–1930.
64. *Hung H.C., Josphipura K.J., Jiang R. et al.* Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease // *J. Natl. Cancer Inst.* 2004. 96. 1577–1584.
65. *Hybertson B.M., Gao B., Bose S.K., McCord J.M.* Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation // *Mol. Aspects Med.* 2011. 32. 234–246.
66. *Ichikawa T., Li J., Meyer C.J. et al.* Dihydro-CDDO-trifluoroethyl amide (dh404), a novel Nrf2 activator, suppresses oxidative stress in cardiomyocytes // *PLoS One.* 2009. 4. e8391.
67. *Ito Y., Kurata M., Suzuki K. et al.* Cardiovascular disease mortality and serum carotenoid levels: a Japanese population-based follow-up study // *J. Epidemiol.* 2006. 16. 154–160.
68. *Jiang J., Mo Z.C., Yin K. et al.* Epigallocatechin-3-gallate prevents TNF-α-induced NF-κB activation thereby upregulating ABCA1 via the Nrf2/Keap1 pathway in macrophage foam cells // *Int. J. Mol. Med.* 2012. 29. 946–956.
69. *Joddar B., Reen R.K., Firstenberg M.S. et al.* Protandim attenuates intimal hyperplasia in human saphenous veins cultured ex vivo via a catalase-dependent pathway // *Free Radic. Biol. Med.* 2011. 50. 700–709.

70. Juge N., Mithen R.F., Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review // *Cell. Mol. Life Sci.* 2007. 64. 1105–1127.
71. Kadl A., Meher A.K., Sharma P.R. et al. Identification of a novel macrophage phenotype that develops in response to atherogenic phospholipids via Nrf2 // *Circ. Res.* 2010. 107. 737–746.
72. Kaspar J.W., Niture S.K., Jaiswal A.K. Anti-oxidant-induced INrf2 (Keap1) tyrosine 85 phosphorylation controls the nuclear export and degradation of the INrf2-Cul3-Rbx1 complex to allow normal Nrf2 activation and repression // *J. Cell. Sci.* 2012. 125. 1027–1038.
73. Katanasaka Y., Sunagawa Y., Hasegawa K., Morimoto T. Application of curcumin to heart failure therapy by targeting transcriptional pathway in cardiomyocytes // *Biol. Pharm. Bull.* 2013. 36. 13–17.
74. Keum Y.S. Regulation of the Keap1/Nrf2 system by chemopreventive sulforaphane: implications of posttranslational modifications // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011. 1229. 184–189.
75. Koenitzer J.R., Freeman B.A. Redox signaling in inflammation: interactions of endogenous electrophiles and mitochondria in cardiovascular disease // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. 1203. 45–52.
76. Koh K.K., Oh P.C., Quon M.J. Does reversal of oxidative stress and inflammation provide vascular protection? // *Cardiovascular Research.* 2009. 81. 649–659.
77. Kweon M.H., Adhami V.M., Lee J.S., Mukhtar H. Constitutive overexpression of Nrf2-dependent heme oxygenase-1 in A549 cells contributes to resistance to apoptosis induced by epigallocatechin 3-gallate // *J. Biol. Chem.* 2006. 281. 33761–33772.
78. La Marca M., Beffy P., Della Croce C. et al. Structural influence of isothiocyanates on expression of cytochrome P450, phase II enzymes, and activation of Nrf2 in primary rat hepatocytes // *Food Chem Toxicol.* 2012. 50. 2822–2830.
79. Lee J.M., Anderson P.C., Padgitt J.K. et al. Nrf2, not the estrogen receptor, mediates catechol estrogen-induced activation of the antioxidant responsive element // *Biochim. Biophys. Acta.* 2003. 1629. 92–101.
80. Lee Y.J., Lee S.H. Sulforaphane induces anti-oxidative and antiproliferative responses by generating reactive oxygen species in human bronchial epithelial BEAS-2B cells // *J. Korean Med. Sci.* 2011. 26. 1474–1482.
81. Li B., Liu S., Miao L., Cai L. Prevention of diabetic complications by activation of Nrf2: diabetic cardiomyopathy and nephropathy // *Exp. Diabetes Res.* 2012. 2012. 216512.
82. Li G., Lee M.J., Liu A.B. et al. The antioxidant and anti-inflammatory activities of tocopherols are independent of Nrf2 in mice // *Free Radic. Biol. Med.* 2012. 52. 1151–1158.
83. Li M., Fukagawa N.K. Age-related changes in redox signaling and VSMC function // *Antioxid. Redox Signal.* 2010. 12. 641–655.
84. Li X.H., Li C.Y., Xiang Z.G. et al. Allicin ameliorates cardiac hypertrophy and fibrosis through enhancing of Nrf2 antioxidant signaling pathways // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2012. 26. 457–465.
85. Liby K., Hock T., Yore M.M. et al. The synthetic triterpenoids, CDDO and CDDO-imidazolide, are potent inducers of heme oxygenase-1 and Nrf2/ARE signaling // *Cancer Res.* 2005. 65. 4789–4798.
86. Linnewiel K., Ernst H., Caris-Veyrat C. et al. Structure activity relationship of carotenoid derivatives in activation of the electrophile/antioxidant response element transcription system // *Free Radic. Biol. Med.* 2009. 47. 659–667.
87. Lu Q., Tang S.L., Liu X.Y. et al. Tertiary-butylhydroquinone upregulates expression of ATP-binding cassette transporter A1 via nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells // *Circ. J.* 2013. 77. (9). 2399–2408.
88. Magesh S., Chen Y., Hu L. Small molecule modulators of Keap1-Nrf2-ARE pathway as potential preventive and therapeutic agents // *Med. Res. Rev.* 2012. 32. 687–726.
89. Mann G.E., Bonacasa B., Ishii T., Siow R.C. Targeting the redox sensitive Nrf2-Keap1 defense pathway in cardiovascular disease: protection afforded by dietary isoflavones // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009. 9. 139–145.
90. Mann G.E., Rowlands D.J., Li F.Y. et al. Activation of endothelial nitric oxide synthase by dietary isoflavones: role of NO in Nrf2-mediated antioxidant gene expression // *Cardiovascular Research.* 2007. 75. 261–274.
91. Markovitch D., Tyrrell R.M., Tauler P. et al. Lycopene supplementation (passata sauce) reduces apoptosis but does not affect oxidant-responsive heme oxygenase-1 in human lymphocytes // *Nutrition.* 2009. 25. 668–675.
92. Martelli A., Testai L., Marino A. et al. Hydrogen sulphide: biopharmacological roles in the cardiovascular system and pharmaceutical perspectives // *Curr. Med. Chem.* 2012. 19. 3325–3336.
93. Meili-Butz S., Niermann T., Fasler-Kan E. et al. Dimethyl fumarate, a small molecule drug for psoriasis, inhibits Nuclear Factor-kappaB and reduces myocardial infarct size in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2008. 586. 251–258.
94. Messina M. A brief historical overview of the past two decades of soy and isoflavone research // *J. Nutr.* 2010. 140. 1350S–1354S.
95. Milenkovic M., Arsenovic-Ranin N., Vucicevic D. et al. Beneficial effects of dimethyl fumarate on experimental autoimmune myocarditis // *Arch. Med. Res.* 2008. 39. 639–646.

96. Morimoto T., Sunagawa Y., Fujita M., Hasegawa K. Novel heart failure therapy targeting transcriptional pathway in cardiomyocytes by a natural compound, curcumin // *Circ. J.* 2010. 74. 1059–1066.
97. Mukherjee S., Gangopadhyay H., Das D.K. Broccoli: a unique vegetable that protects mammalian hearts through the redox cycling of the thioredoxin superfamily // *J. Agric. Food Chem.* 2008. 56. 609–617.
98. Müller L., Fröhlich K., Böhm V. Comparative antioxidant activities of carotenoids measured by ferric reducing antioxidant power (FRAP), ABTS bleaching assay ( $\alpha$ TEAC), DPPH assay and peroxy radical scavenging assay // *Food Chem.* 2011. 129. 139–148.
99. Muthusamy V.R., Kannan S., Sadhaasivam K. et al. Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium // *Free Radic. Biol. Med.* 2012. 52. 366–376.
100. Myung S.K., Ju W., Cho B. et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Br. Med. J.* 2013. 346. f10.
101. Na H.K., Surh Y.J. Modulation of Nrf2-mediated antioxidant and detoxifying enzyme induction by the green tea polyphenol EGCG // *Food Chem. Toxicol.* 2008. 46. 1271–1278.
102. Nigro P., Abe J., Berk B.C. Flow shear stress and atherosclerosis: a matter of site specificity // *Antioxid Redox Signal.* 2011. 15. 1405–1414.
103. Niture S.K., Jaiswal A.K. INrf2 (Keap1) targets Bcl-2 degradation and controls cellular apoptosis // *Cell Death Differ.* 2011. 18. 439–451.
104. Papadopoulou A., D'Souza M., Kappos L., Yaldizli O. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2010. 19. 1603–1612.
105. Predmore B.L., Kondo K., Bhushan S. et al. The polysulfide diallyl trisulfide protects the ischemic myocardium by preservation of endogenous hydrogen sulfide and increasing nitric oxide bioavailability // *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012. 302. P. H2410–H2418.
106. Rada P., Rojo A.I., Chowdhry S. et al. SCF/ $\beta$ -TrCP promotes glycogen synthase kinase 3-dependent degradation of the Nrf2 transcription factor in a Keap1-independent manner // *Mol. Cell. Biol.* 2011. 31. 1121–1133.
107. Rafehi H., Ververis K., Karagiannis T.C. Mechanisms of action of phenolic compounds in olive // *J. Diet. Suppl.* 2012. 9. 96–109.
108. Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling // *Cell. Signal.* 2012. 24. 981–990.
109. Ren J., Fan C., Chen N. et al. Resveratrol pretreatment attenuates cerebral ischemic injury by upregulating expression of transcription factor Nrf2 and HO-1 in rats // *Neurochem. Res.* 2011. 36. 2352–2362.
110. Reuland D.J., Khademi S., Castle C.J. et al. Upregulation of phase II enzymes through phytochemical activation of Nrf2 protects cardiomyocytes against oxidant stress // *Free Radic. Biol. Med.* 2013. 56. 102–111.
111. Rochette L., Ghibu S., Richard C. et al. Direct and indirect antioxidant properties of  $\alpha$ -lipoic acid and therapeutic potential // *Mol. Nutr. Food Res.* 2013. 57. 114–125.
112. Rodrigo R., Prieto J.C., Castillo R. Cardioprotection against ischaemia/reperfusion by vitamins C and E plus n-3 fatty acids: molecular mechanisms and potential clinical applications // *Clin. Sci.* 2013. 124. 1–15.
113. Ruotsalainen A.K., Inkala M., Partanen M.E. et al. The absence of macrophage Nrf2 promotes early atherogenesis // *Cardiovasc. Res.* 2013. 98. 107–115.
114. Sakurai T., Kanayama M., Shibata T. et al. Ebselen, a seleno-organic antioxidant, as an electrophile // *Chem. Res. Toxicol.* 2006. 19. 1196–1204.
115. Sanmartin C., Plano D., Font M., Palop J.A. Kinase regulation by sulfur and selenium containing compounds // *Curr. Cancer Drug Targets.* 2011. 11. 496–523.
116. Sawada H., Saito Y., Noguchi N. Enhanced CD36 expression changes the role of Nrf2 activation from anti-atherogenic to pro-atherogenic in apoE-deficient mice // *Atherosclerosis.* 2012. 225. 83–90.
117. Scapagnini G., Sonya V., Nader A.G. et al. Modulation of Nrf2/ARE pathway by food polyphenols: A nutritional neuroprotective strategy for cognitive and neurodegenerative disorders // *Mol. Neurobiol.* 2011. 44. 192–201.
118. Shay K.P., Michels A.J., Li W. et al. Cap-independent Nrf2 translation is part of a lipoic acid-stimulated detoxification stress response // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. 1823. 1102–1109.
119. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J. et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. 1790. 1149–1160.
120. Shehzad A., Lee Y.S. Molecular mechanisms of curcumin action: signal transduction // *Biofactors.* 2013. 39. 27–36.
121. Siow R.C., Mann G.E. Dietary isoflavones and vascular protection: activation of cellular antioxidant defenses by SERMs or hormesis? // *Mol. Aspects Med.* 2010. 31. 468–477.
122. Smith S.M., Min J., Ganesh T. et al. Ebselen and congeners inhibit NADPH oxidase 2-dependent superoxide generation by interrupting the binding of regulatory subunits // *Chem. Biol.* 2012. 19. 752–763.
123. Srivastava G., Mehta J.L. Currying the heart: curcumin and cardioprotection // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2009. 14. 22–27.
124. Stangl V., Dreger H., Stangl K., Lorenz M. Molecular targets of tea polyphenols in the



cardiovascular system // Cardiovascular Research. 2007. 73. 348–358.

125. Sun Z., Huang Z., Zhang D.D. Phosphorylation of Nrf2 at multiple sites by MAP kinases has a limited contribution in modulating the Nrf2-dependent antioxidant response // PLoS One. 2009. 4. e6588.

126. Sussan T.E., Jun J., Thimmulappa R. et al. Disruption of Nrf2, a key inducer of antioxidant defenses, attenuates ApoE-mediated atherosclerosis in mice // PLoS ONE. 2008. 3. e3791.

127. Takaya K., Suzuki T., Motohashi H. et al. Validation of the multiple sensor mechanism of the Keap1-Nrf2 system // Free Radic. Biol. Med. 2012. 53. 817–827.

128. Taverner Y.J.H.J., Bogers A.J.J.C., Dunccker D.J., Merkus D. Reactive oxygen species and the cardiovascular system // Oxid. Med. Cell. Longev. 2013. 2013. 862423.

129. Thimmulappa R.K., Fuchs R.J., Malhotra D. et al. Preclinical evaluation of targeting the Nrf2 pathway by triterpenoids (CDDO-Im and CDDO-Me) for protection from LPS-induced inflammatory response and reactive oxygen species in human peripheral blood mononuclear cells and neutrophils // Antioxid. Redox Signal. 2007. 9. 1963–1970.

130. Tinkel J., Hassanain H., Khouri S.J. Cardiovascular antioxidant therapy: a review of supplements, pharmacotherapies, and mechanisms // Cardiol. Rev. 2012. 20. 77–83.

131. Turan B., Tuncay E., Vassort G. Resveratrol and diabetic cardiac function: focus on recent in vitro and in vivo studies // J. Bioenerg. Biomembr. 2012. 44. 281–296.

132. Ungvari Z., Bagi Z., Feher A. et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2010. 299. H18–24.

133. Velmurugan K., Alam J., McCord J.M., Pugazhenti S. Synergistic induction of heme oxygenase-1 by the components of the antioxidant supplement Pro-tandim // Free Radic. Biol. Med. 2009. 46. 430–440.

134. Vivekananthan D.P., Penn M.S., Sapp S.K. et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials // Lancet. 2003. 361. 2017–2023.

135. Wagner A.E., Boesch-Saadatmandi C., Breck-woldt D. et al. Ascorbic acid partly antagonizes resveratrol mediated heme oxygenase-1 but not para-onase-1 induction in cultured hepatocytes – role of the redox-regulated transcription factor Nrf2 // BMC Complement Altern. Med. 2011. 11. 1.

136. Waterman E., Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil // Altern. Med. Rev. 2007. 12. 331–342.

137. Wongcharoen W., Phrommintikul A. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases // Int. J. Cardiol. 2009. 133. 145–151.

138. Wu C.C., Hsu M.C., Hsieh C.W. et al. Upregulation of heme oxygenase-1 by epigallocatechin-3-gallate via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and ERK pathways // Life Sci. 2006. 78. 2889–2897.

139. Wu L., Noyan Ashraf M.H., Facci M. et al. Dietary approach to attenuate oxidative stress, hypertension, and inflammation in the cardiovascular system // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. 101. 7094–7099.

140. Xing Y., Niu T., Wang W. et al. Triterpenoid dihydro-CDDO-trifluoroethyl amide protects against maladaptive cardiac remodeling and dysfunction in mice: a critical role of Nrf2 // PLoS One. 2012. 7. e44899.

141. Xue M., Qian Q., Adakalakeswari A. et al. Activation of NF-E2-related factor-2 reverses biochemical dysfunction of endothelial cells induced by hyperglycemia linked to vascular disease // Diabetes. 2008. 57. 2809–2817.

142. Yu J., Zhao Y., Li B. et al. 17 $\beta$ -estradiol regulates the expression of antioxidant enzymes in myocardial cells by increasing Nrf2 translocation // J. Biochem. Mol. Toxicol. 2012. 26. 264–269.

143. Yu W., Wu J., Cai F. et al. Curcumin alleviates diabetic cardiomyopathy in experimental diabetic rats // PLoS One. 2012. 7. e52013.

144. Yu Z.W., Li D., Ling W.H., Jin T.R. Role of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 in metabolic homeostasis and insulin action: A novel opportunity for diabetes treatment? // World J. Diabetes. 2012. 3. 19–28.

145. Yuan H.Y., Kuang S.Y., Zheng X. et al. Curcumin inhibits cellular cholesterol accumulation by regulating SREBP-1/caveolin-1 signaling pathway in vascular smooth muscle cells // Acta Pharmacol. Sin. 2008. 29. 555–563.

146. Zghonda N., Yoshida S., Araki M. et al. Greater effectiveness of epsilon-viniferin in red wine than its monomer resveratrol for inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2011. 75. 1259–1267.

147. Zhang Y., Munday R. Dithiolethiones for cancer chemoprevention: where do we stand? // Mol. Cancer Ther. 2008. 7. 3470–3479.

148. Zhang Y., Sano M., Shinmura K. et al. 4-hydroxy-2-nonenal protects against cardiac ischemia-reperfusion injury via the Nrf2-dependent pathway // J. Mol. Cell. Cardiol. 2010. 49. 576–586.

149. Zingg J.M., Hasan S.T., Cowan D. et al. Regulatory effects of curcumin on lipid accumulation in monocytes/macrophages // J. Cell. Biochem. 2012. 113. 833–840.

150. Zrelli H., Matsuoka M., Kitazaki S. et al. Hydroxytyrosol induces proliferation and cytoprotection against oxidative injury in vascular endothelial cells: role of Nrf2 activation and HO-1 induction // J. Agric. Food Chem. 2011. 59. 4473–4482.



## **Keap1/Nrf2/ARE REDOX-SENSITIVE SYSTEM AS A PHARMACOLOGICAL TARGET IN CARDIOVASCULAR DISEASES**

**Nikolay Konstantinovich ZENKOV<sup>1</sup>, Arkadiy Rostislavovich KOLPAKOV<sup>2,3</sup>,  
Elena Bronislavovna MENSCHIKOVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Research Institute of Experimental and Clinical Medicine  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

<sup>2</sup> *Research Institute of Biochemistry  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

<sup>3</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

---

Attempts to prevent cardiovascular diseases by means of antioxidant vitamins have generally been unsuccessful. This has led to the emergence of a new trend: influence on Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive signaling system, which regulates the intracellular levels of endogenous intracellular antioxidants. The positive impact of the transcription factor Nrf2 inducers in cardiovascular diseases is well evidenced, but many questions of their prophylactic use remain. The analysis of the prospects of the use of different classes of Keap1/Nrf2/ARE system pharmacological inducers in cardiovascular diseases has been performed.

---

**Key words:** redox-regulation, Keap1/Nrf2/ARE signal system, cardiovascular diseases.

*Zenkov N.K. – doctor of biological sciences, leading researcher, e-mail: lemen@centercem.ru*

*Kolpakov A.R. – doctor of medical sciences, professor, kolpakov2@yandex.ru*

*Menshchikova E.B. – doctor of medical sciences, head of the laboratory, e-mail: lemen@centercem.ru*

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННЫХ ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ И РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ КОНЕЧНОСТИ**

**Олег Владимирович ГАЛИМОВ<sup>1</sup>, Владислав Олегович ХАНОВ<sup>1</sup>,  
Теймур Рамиз-оглы ИБРАГИМОВ<sup>1</sup>, Константин Игоревич ЗАВЬЯЛОВ<sup>1</sup>,  
Гульназ Рафитовна ВАЛИЕВА<sup>1</sup>, Венедикт Петросович ОКРОЯН<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет  
450054, г. Уфа, просп. Октября, 71/1а

<sup>2</sup> Клиника Башкирского государственного медицинского университета  
450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2

Цель исследования – оценить эффективность использования современных комбинированных перевязочных материалов в сочетании с реваскуляризацией пораженных конечностей. Обследованы 90 пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы, разделенные на 2 группы: в контрольную группу включили ретроспективный анализ лечения 65 пациентов, которым проводилась стандартная терапия, группу исследования составили 25 больных, у которых выполнена ангиография с чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластикой и стентированием артерий с применением комбинированных перевязочных материалов. Результаты лечения больных с синдромом диабетической стопы оценивали на основании динамики клинической картины, данных бактериологического, морфологического и цитологического исследования.

**Ключевые слова:** диабетическая стопа, диабетическая язва, чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием, перевязочные материалы.

Одним из актуальных вопросов, требующих мультидисциплинарного подхода, является синдром диабетической стопы (СДС) – сложный комплекс анатомо-функциональных изменений, приводящих к развитию некротического и инфекционного процесса, одно из серьезнейших осложнений сахарного диабета (СД) на его поздних стадиях. Язва стопы при сахарном диабете и, как следствие ее, гангрена и ампутация вносят существенный вклад в ухудшение здоровья, а также способствуют снижению качества жизни больных и сопровождаются повышением экономических затрат на лечение данной категории пациентов. Динамика заболеваемости СД среди населения продолжает оставаться неутешительной, а его распространенность увеличивается с течением времени. Число больных СД ежегодно возрастает на 5–7 % и удваивается каждые 10–15 лет по отношению к предыдущим периодам. По неутешительным прогнозам экспертов ВОЗ, к

2030 г. СД 2 типа станет седьмой по значимости причиной смерти среди населения [1, 6, 7].

У больных с СД заболеваемость и смертность от всех форм сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) встречаются в 5 раз чаще, чем у пациентов других нозологических групп. Наиболее серьезные осложнения, являющиеся ведущей причиной смертности и инвалидности у больных СД, возникают в нижних конечностях. Поражение магистральных артерий ног у пациентов с СД встречается в 3–5 раз чаще, чем у пациентов других групп, а течение атеросклеротического процесса гораздо интенсивнее и более выражено. Частота вероятности развития критической ишемии в 5 раз выше, чем в среднем в других группах пациентов, а трофические нарушения выявляются более чем у 10 % пациентов пожилого возраста с СД. Эффективность медикаментозной терапии ишемии нижних конечностей на фоне нарушения углеводного обмена невелика и позволяет только

*Галимов О.В.* – д.м.н., проф., зав. кафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом ИПО

*Ханов В.О.* – д.м.н., проф. кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИПО

*Ибрагимов Т.Р.* – ассистент кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИПО,  
e-mail: [ibragimov\\_teymur@list.ru](mailto:ibragimov_teymur@list.ru)

*Завьялов К.И.* – ассистент кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИПО

*Валиева Г.Р.* – аспирант кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИПО

*Окряян В.П.* – врач-хирург клиники

у 40 % больных сохранить ногу в течение первых 6 мес., в 85 % наблюдений выполняется высокая ампутация. У 50 % больных с СДС порог смертности наступает уже ко второму году после ампутации [3–5]. Почти половину всех ампутаций нижних конечностей проводят у пациентов с СД. При этом к большим ампутациям прибегают в 11 раз чаще, в том числе и у людей трудоспособного возраста [2, 8].

СДС формируется под действием нейропатии и остеоартропатии, диабетической микро- и макроангиопатии, с дальнейшим частым присоединением и быстрым прогрессированием хирургической инфекции [4, 6, 8].

Еще более значимым и актуальным применение новых подходов к данной проблеме делают невысокая эффективность стандартных схем консервативной терапии, малые возможности и эффективность ангиохирургических методов лечения и большое количество ампутаций, не удовлетворяющих специалистов при СДС.

Причины развития осложнений на фоне СД разнообразны и патофизиологически взаимосвязаны, что требует использования всего арсенала современных медикаментозных средств, медицинского оборудования и инвазивных возможностей в лечении данного заболевания.

Изучение патогенеза заболевания и имеющиеся возможности современного стационара позволили разработать комплексную, обоснованную на патогенетических процессах схему корректирующего воздействия, с внедрением профилактических и лечебных мероприятий, с использованием современных лечебных методик и факторов, обладающих регенераторной направленностью [1, 5, 9].

Цель исследования – оценить эффективность использования современных комбинированных перевязочных материалов в сочетании с гемостатическим средством для местного применения и реваскуляризации пораженных конечностей.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический материал основан на результатах обследования и лечения 90 пациентов с нейроишемической формой СДС, находившихся на

стационарном лечении в клинике Башкирского государственного медицинского университета.

Все больные были распределены на две группы. В контрольную группу включили ретроспективный анализ лечения 65 пациентов с нейроишемической формой СДС, которым проводилась применяемая в общехирургических отделениях стандартная терапия с использованием медикаментозных средств для компенсации углеводного обмена, выполнением некрэктомий и наложением марлевых повязок с водорастворимыми мазями. Группу исследования составили 25 больных, у которых проводилось современное комплексное применение лечебных мероприятий: выполнение ангиографии с чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластикой и стентированием артерий с применением комбинированных перевязочных материалов. Среди вошедших в исследование 90 пациентов женщин было 62 (68,9 %), мужчин – 28 (31,1 %). Возраст больных составлял от 40 до 60 лет ( $52,5 \pm 8,2$  года).

В большинстве наблюдений по данным ультразвукового дуплексного сканирования магистральный тип кровотока был сохранен на бедре на уровне бедренноподколенного сегмента у 64 (71,1 %) пациентов, однако наблюдалось снижение его скоростных характеристик (магистрально-измененный кровоток). На уровне подколенно-тибиального сегмента магистральный и магистрально-измененный кровотоки были сохранены у 57 больных (63,3 %). Кровоток по передней и задней большеберцовым артериям определялся у 47 (52,2 %). На тыльной артерии стопы кровоток определялся у 25 (27,8 %) больных. Распределение больных по уровню поражения магистрального кровотока представлено в табл. 1.

Глубина и степень инфицирования язв по Вагнеру в большинстве случаев соответствовала 2–3 степени (табл. 2). Степень язв по Вагнеру коррелировала с частотой язв в анамнезе ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ), длительностью и размерами язвенного дефекта ( $r = 0,47$  и  $r = 0,39$ ,  $p < 0,01$  соответственно).

Всем пациентам назначалась общепринятая медикаментозная терапия, включающая препараты  $\alpha$ -липоевой кислоты, жирорастворимые формы витаминов группы В, антиоксиданты, ин-

Таблица 1

Распределение больных по уровню поражения магистрального кровотока

Уровень поражения магистрального кровотока	Контрольная группа, n (%)	Группа исследования, n (%)
Бедренноподколенный сегмент	47 (72,3)	17 (68)
Подколленотибиальный сегмент	42 (64,6)	15 (60)
Передняя и задняя большеберцовые артерии	34 (52,3)	13 (52)
Тыльная артерия стопы	18 (27,8)	7 (28)



Таблица 2

Распределение больных по глубине и степени инфицирования язв

Стадия	Контрольная группа, n (%)	Группа исследования, n (%)
Отсутствие язвы	1 (1,6)	1 (4)
1-я стадия	6 (9,2)	4 (16)
2-я стадия	45 (69,2)	16 (64)
3-я стадия	13 (20)	4 (16)

фузии солевых растворов, анальгетики, по показаниям – сердечные и гипотензивные препараты. Также применяли дезагреганты и антикоагулянты, ангиотропные препараты (актовегин 800 мг внутривенно капельно в день в течение 10 дней, или по 400 мг 3 раза в день в течение 30 дней) и вазопростан (внутривенным капельным введением в дозе 600 мкг/сутки на 200 мл физиологического раствора в течение 10–20 дней).

С целью коррекции уровня гликемии в пределах 6,0–9,0 ммоль/л натощак, 9–10 ммоль/л через 2 ч после еды, больных переводили на дробное введение инсулина короткого действия. В наиболее тяжелых случаях инсулин вводили комбинированно (внутривенно и подкожно) под контролем уровня гликемии.

При наличии большого количества некротических масс первые сутки использовали повязки с протеолитическими ферментами (трипсином, химотрипсином), мазью «Ируксол» и продолжали перевязывать с наложением современных сорбирующих повязок «Витас-Айтуар» (Казань), «TenderWet» и «Atrauman Ag» (Paul Hartmann AG, Германия). Очищение раны от некротических тканей, уменьшение количества отделяемого, ликвидация перифокального отека и инфильтрации, наряду со снижением температуры тела и улучшением состояния больного, свидетельствовывшем о переходе во вторую фазу раневого процесса, позволяли переходить на комбинированные повязки «PermaFoam» (Paul Hartmann AG), а также, с целью повышения эффективности заживления дефектов стопы, применять разработанный в клинике «Способ лечения длительно незаживающих ран, послеоперационных ран и рубцовой ткани».

Мы учли современные возможности создания комбинированных покрытий и определили, что на сегодняшний день наиболее эффективными являются ранозаживляющие средства, имеющие эмульсионную или гелеобразную консистенцию, так как они легко наносятся и впитываются.

Наиболее близким аналогом изобретения является способ лечения рубцовой ткани путем

применения ультрафонофореза с гидрокортизоновой мазью, содержащей в качестве активного вещества 1,0 г гидрокортизона ацетата, а в качестве вспомогательных веществ вазелин медицинский, ланолин безводный, пентаэритритил диолеат (пентол), стеариновую кислоту, метилпарагидроксibenзоат (нипагин или метилпарабен), пропилпарагидроксibenзоат (нипазол или пропилпарабен) и воду очищенную, по лабильной методике в импульсном режиме 4 мс при частоте 830 кГц, с постепенным увеличением интенсивности с 0,2 до 0,6 Вт/см<sup>2</sup>. Продолжительность процедуры – 5–15 мин, курс лечения – 10–15 процедур. Под влиянием ультразвука адсорбционные свойства кожи повышаются, при этом действие ультразвука усиливается фармакологическим влиянием лекарственного вещества. При ультрафонофорезе лекарства депонируются в коже, а оттуда поступают через 10–12 ч, таким образом препарат дольше находится в организме. Однако известны побочные эффекты применения гидрокортизоновой мази, такие как индивидуальная непереносимость, возможны также кожный зуд, гиперпигментация, судороги, синдром Кушинга, снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия, стероидный диабет, недостаточность функции надпочечников, нарушение менструального цикла, гипокалиемия, гипокалиемический алкалоз, гиперурикемия (особенно при острой лейкемии) и многие другие.

Учитывая отрицательные стороны данного препарата, нами предложено средство, в качестве действующих веществ содержащее ксимедон (гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин, 5,0–10,0 мас.%), а в качестве гелеобразователя – натрия альгинат (1,5–5,0 мас.%), в его состав также входят такие вспомогательные вещества, как стабилизатор (аубазидан, 0,1–0,8 мас.%), консервант (экстракт грейпфрутовых косточек, 0,06–0,40 мас.%), глицерин и дистиллированная вода (до 100 мас.%).

Предлагаемый способ лечения одобрен этическим комитетом, проводился после получения информированного согласия пациентов и осуществлялся следующим образом. Сначала обрабатывали поверхность раны, далее равномерно по всей площади дефекта кожи наносили предлагаемый гель. После этого с помощью ультразвукового электрода облучали область раны по лабильной методике работы в импульсном режиме 4 мс, при частоте 830 кГц, интенсивности 0,3–0,7 Вт/см<sup>2</sup>. Меняя мощность ультразвуковой волны, воздействовали на структуры ткани на различной глубине. Продолжительность процедуры составляла от 10 до 25 мин, курс лечения – 8–12 процедур.

Эффективность геля обеспечивается подбором компонентов, составляющих его активную часть, и их количеством. Все компоненты, входящие в состав геля, разрешены для медицинского применения.

Выбор ксимедона в качестве основного действующего вещества связан с его антиапоптогенным эффектом, обусловленным стимуляцией коэкспрессии ингибиторов апоптоза Bcl-2 и Bag-1, торможением деполяризации митохондрий, поддержанием фосфатидилсериновой асимметрии клеточной мембраны, ограничением роста проницаемости цитоплазматической мембраны на дистальных этапах апоптотического каскада, повышением активности ДНК-топоизомеразы I. Антиапоптогенный эффект ксимедона проявляется в ядродержащих клетках различной гистогенетической принадлежности, он избирателен в отношении индуктора программированной клеточной гибели: ксимедон защищает клетки от апоптоза, вызванного дефицитом сывороточных факторов роста, ингибитором ДНК-топоизомеразы I камптотецином и цитомегаловирусом человека, но не предотвращает Fas/CD95-стимулированный апоптоз. Обладает также генопротекторным/антимутагенным эффектом, который сопряжен с антиапоптогенным действием препарата.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лечения больных с СДС оценивали на основании динамики визуальной характеристики язвы (характер и количество раневого отделяемого, состояние тканей в ране, наличие и выраженность перифокального воспаления), клинической картины (общих и местных симптомов: выраженность болей в области язвы при перевязках и в покое, уменьшение размеров раневой поверхности, появление грануляций, начало краевой эпителизации), данных бактериологического, морфологического и цитологического исследования.

Применяемые нами современные комбинированные перевязочные материалы в комплексе лечебных мероприятий обеспечивали хороший дренирующий эффект. В большинстве случаев перевязки проходили безболезненно и не отмечалось прилипания повязки к ране. Удаление повязок не сопровождалось травматизацией «молодой» грануляционной ткани. Использование предложенного способа стимуляции репаративных процессов в ране позволило пациентам по необходимости самим проводить перевязку вне зависимости от времени работы перевязочного кабинета.

Средняя длительность пребывания пациентов основной группы в стационаре составила  $15 \pm 1$  дней, контрольной –  $28 \pm 3$  дней. Побочные эффекты при использовании коллагеновых покрытий отмечены у одного (4,0 %) больного, в основном это были случаи появления кратковременного зуда в области раны. В контрольной группе перевязки чаще всего проводились с использованием марлевых повязок с мазевым компонентом. У этих пациентов побочные эффекты проявлялись в 10 (15,4 %) случаях в виде дискомфорта, болей и зуда в области раны.

На фоне проводимой терапии после сосудистых вмешательств не достигнуто полного заживления пораженной стопы у трех (12,0 %) больных. Однако у этих пациентов удалось купировать критическую ишемию, добиться регресса гнойно-некротического расплавления с сохранением опорной функции нижней конечности. Данные пациенты отметили уменьшение болей и размеров кожного дефекта, выраженного струпом без отделяемого. Они были направлены на амбулаторное долечивание с рекомендациями продолжить лечение в условиях санатория-профилактория. В контрольной группе не достигнуто эпителизации язвы у 16 (24,6 %) больных с нейроишемической формой СДС.

Неэффективность консервативного лечения ишемического поражения нижних конечностей, прогрессирование гнойно-некротического процесса послужили причиной выполнения ампутации на уровне бедра у одного (4,0 %) больного основной группы. В послеоперационном периоде после выполнения шунтирующей операции у одного (4,0 %) пациента при проведении исследования оксигенации кожных покровов не отмечено повышения транскутанного напряжения кислорода стопы выше 20 мм рт. ст. при наличии некупирующегося гнойного процесса на стопе, ему были определены показания к проведению высокой ампутации. Таким образом, опорная функция конечности была утрачена у двух (8,0 %) пациентов основной группы.

На фоне прогрессирования гнойно-некротического процесса на стопе в контрольной группе различного уровня ампутации проведены 12 (18,5 %) больным. В последующем при неэффективности консервативных мероприятий дополнительно некрэктомии и реампутации на различных уровнях выполнены еще 13 (20,0 %) больным. За изучаемый период во время прохождения лечения в стационаре умерло два (3,1 %) пациента контрольной группы и один (4,0 %) пациент основной. Всем трем были выполнены высокие ампутации нижней конечности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложенный комплексный подход с применением современных комбинированных коллагеновых покрытий и реваскуляризации конечности позволило уменьшить сроки лечения в среднем на  $13 \pm 2$  суток. При сравнении непосредственных результатов лечения в основной группе выявлено уменьшение числа больных, перенесших ампутацию нижней конечности на уровне бедра, у большего числа больных сохранена опорная функция конечности. Для эпителизации язв и заживления раны стопы в основной группе потребовалось проведение однократной некрэктомии, что в 1,85 раза меньше количества некрэктомий, выполненных в контрольной группе. Соответственно меньшим оказалось число больных, которым выполнили несколько этапных операций.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян А.А. Современные тенденции в области исследования и разработки перевязочных средств // Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии: мат. II Междунар. конф. М., 2010. 240–241.
2. Алиев М.А., Сафаров С.Ю., Загиров У.З. и др. Активные методы стимуляции регионарного кровообращения в комплексном лечении синдрома диабетической стопы // Анналы хирургии. 2010. (1). 35–38.
3. Грекова Н.М., Бордуновский В.Н. Хирургия диабетической стопы. М., 2009. 31–35.
4. Калабрезе Э. Критическая ишемия нижних конечностей и эндоваскулярные процедуры для спасения конечностей // Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов: в 3 т. / ред. Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекян. М., 2013.
5. Колобова О.И., Козлов А.В. Оперативно-медикаментозное лечение синдрома диабетической стопы. Барнаул, 2012.
6. Хабаров Д.В., Солуянов М.Ю., Нимаев В.В. и др. Современные технологии в лечении трофических язв при синдроме диабетической стопы // Профилактическая и восстановительная медицина. Новосибирск, 2011. 133–139.
7. Edmonds M. Diabetic foot ulcers: practical treatment recommendations // Drugs. 2006. 66. (7). 913–929.
8. Nelson E.A., O'Meara S., Golder S. et al. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers // Diabet. Med. 2006. 23. 348–359.
9. Schramm J.C., Dinh T., Veves A. Microvascular changes in the diabetic foot // Int. J. Lower Extrem. Wounds. 2006. 5. 149–159.



## **INTEGRATED APPROACH TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME USING COMBINED DRESSING MATERIALS AND LIMB REVASCULARIZATION**

**Oleg Vladimirovich GALIMOV<sup>1</sup>, Vladislav Olegovich KHANOV<sup>1</sup>,  
Teymur Ramizovich IBRAGIMOV<sup>1</sup>, Konstantin Igorevich ZAVYALOV<sup>1</sup>,  
Gulnaz Rafitovna VALIEVA<sup>1</sup>, Venedict Petrosovich OKROYAN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Bashkir State Medical University  
450054, Ufa, Oktyabr'skaya str., 71/1a*

<sup>2</sup> *Clinic of Bashkir State Medical University  
450083, Ufa, Shafiev str., 2*

---

Research objective: to assess the effectiveness of use of modern combined dressing materials in combination with revascularization of affected limbs. Materials and methods: 90 patients with neuroischemic form of diabetic foot syndrome (DFS) divided into 2 groups have been examined. The control group of 65 patients with neuroischemic form DFS underwent the standard therapy has been attended to the retrospective analysis of treatment. The study group consisted of 25 patients underwent the angiography with percutaneous transluminal balloon angioplasty and artery stenting with use of combined dressing materials. The results of treatment of DFS patients have been evaluated on the grounds of clinical picture dynamics, bacteriological, morphological and cytological examination.

---

**Key words:** diabetic foot, diabetic ulcer, percutaneous transluminal balloon angioplasty with stenting, dressing materials.

*Galimov O.V. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair of surgical diseases and new technologies  
Hanov V.O. – doctor of medical sciences, professor of the chair of surgical diseases and new technologies  
Ibragimov T.R. – assistant of the chair of surgical diseases and new technologies, e-mail: ibragimov\_teymur@list.ru  
Zavyalov K.I. – assistant of the chair of surgical diseases and new technologies  
Valieva G.R. – postgraduate student of the chair of surgical diseases and new technologies  
Okroyan V.P. – surgeon*

## **ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТЕРМОСЕНСОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ СЕНСОРНОГО ВАРИАНТА ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**Татьяна Егоровна ПОПОВА<sup>1</sup>, Наталья Алексеевна ШНАЙДЕР<sup>1</sup>,  
Марина Михайловна ПЕТРОВА<sup>1</sup>, Татьяна Яковлевна НИКОЛАЕВА<sup>2</sup>,  
Кирилл Александрович ГАЗЕНКАМПФ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup> ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет  
им. М.К. Аммосова Министерства науки и профессионального образования  
677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) – дизиммунное заболевание, относящееся к классу миелитов. Одним из основных проявлений сенсорного варианта ХВДП является нарушение температурной чувствительности, которое можно выявить с помощью компьютерной термосенсометрии с использованием нового отечественного оборудования. Компьютерная термосенсометрия позволяет оценить состояние тепловой и холодовой чувствительности, болевые пороги на воздействие тепла и холода. К наиболее частым симптомам нарушений температурной чувствительности при сенсорной ХВДП относится холодовая дизестезия.

**Ключевые слова:** хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП), сенсорный вариант, диагностика, температурная чувствительность, компьютерная термосенсометрия, холодовая боль, тепловая боль, холодовая дизестезия.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) – дизиммунное заболевание, характеризующееся поражением миелиновой оболочки периферических нервов [9, 16, 21]. Классификация ХВДП постоянно усложняется: выделяют новые формы, яснее становятся причины многих клинических проявлений [5, 10, 13]. В патогенезе различных клинических форм ХВДП на первый план выходит демиелинизация, считающаяся одним из универсальных процессов повреждения различных структур нервной системы. По мере прогрессирования ХВДП к демиелинизации неизбежно присоединяется аксональная дегенерация. Особое значение имеет сенсорный вариант ХВДП, который составляет до 50 %

криптогенных полиневропатий на амбулаторно-поликлиническом этапе здравоохранения [6, 8, 15, 20].

Сенсорный вариант ХВДП следует подозревать у всех пациентов с симметричной или асимметричной полиневропатией, которая имеет прогрессирующее или ремитирующее клиническое течение более 8 недель, особенно если клинические признаки включают позитивные сенсорные симптомы, арефлексию без парезов или избирательное снижение вибрационной чувствительности и глубокого проприоцептивного чувства с проявлениями сенситивной атаксии [3, 5, 7, 9, 10]. При сенсорной форме ХВДП нарушаются различные виды чувствительности: боле-

**Попова Т.Е.** – к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии,  
e-mail: tata2504@yandex.ru

**Шнайдер Н.А.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии,  
e-mail: NASHnaider@yandex.ru

**Петрова М.М.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины  
с курсом последипломного образования, e-mail: stk99@yandex.ru

**Николаева Т.Я.** – д.м.н., зав. кафедрой неврологии и психиатрии, e-mail: tyanic@mail.ru

**Газенкампф К.А.** – ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии,  
e-mail: neruss@mail.ru

вая, вибрационная, температурная. Эти нарушения связаны с поражением различных нервных волокон.

Так, А. Paintal модифицировал классификацию нервных волокон с учетом их функциональных особенностей, размеров и скорости проведения импульсов [1, 18, 19], выделив несколько классов:

- класс А, миелинизированные волокна, афферентные, сенсорные;
- класс А, миелинизированные волокна, эфферентные, двигательные;
- класс В, миелинизированные преганглионарные вегетативные нервные волокна;
- класс С, немиелинизированные волокна.

За вибрационную чувствительность отвечают толстые миелинизированные волокна, а за восприятие температурных раздражителей (тепловых и холодных) – миелинизированные волокна А $\delta$ , тонкие слабо- и немиелинизированные волокна класса С [1, 2].

В клинике существует классификация видов чувствительности в зависимости от филогенеза. Различают протопатическую и эпикритическую чувствительность. Одна, более древняя, свойственная более примитивной нервной системе, служит для проведения и восприятия сильных, резких, угрожающих целости организма раздражений; сюда относятся грубые болевые и температурные раздражения, связанные с древним «чувствующим» органом – зрительным бугром. Данная система чувствительности носит название протопатической, витальной, ноцицептивной, таламической. Другая система связана всецело с корой головного мозга. Являясь более новой и совершенной, она служит для тонкого распознавания качества, характера, степени и локализации раздражения. К ней относятся такие виды чувствительности, как осязание, определение положения и движения, формы, места нанесения раздражения, различение тонких температурных колебаний, качества боли и т. д. Наименования этой системы чувствительности – эпикритическая, гностическая, корковая. Эпикритическая чувствительность, как система более новая, корковая, якобы оказывает тормозящее влияние на старинную протопатическую, подкорковую, чувствительность. Предполагалось, что в норме чувствительная функция человека определяется сосуществованием обеих систем в их определенной взаимосвязи, при этом эпикритическая чувствительность вносит элементы точного различения и анализа [18, 19].

Эта дифференциация основана на данных изучения Гедом восстановления чувствительности в зоне, иннервируемой кожным нервом,

регенерирующим после его рассечения [18, 19]. Сначала восстанавливаются тонкие, прежде всего безмиелиновые, филогенетически рано возникающие волокна, обеспечивающие чувствительность к сильным, резким, угрожающим целостности тканей раздражителям, при этом модальность и локализация раздражений оказываются плохо различимыми, а порог их восприятия повышенным. Раздражения, обусловленные различными по характеру воздействиями, ощущаются как жгучие, резкие, разлитые. Эпикритическая чувствительность восстанавливается позже протопатической – после того, как осуществится более медленная регенерация толстых, в филогенетическом отношении позднее появляющихся миелиновых волокон. Порог восприятия импульсов эпикритической чувствительности значительно ниже соответствующего порога импульсов протопатической чувствительности, при этом имеет место четкая дифференцировка качества раздражения и места его нанесения. К тому же импульсы возникающей после завершения регенерации миелиновых волокон эпикритической чувствительности после нанесения раздражения воспринимаются быстрее, чем импульсы протопатической чувствительности [18, 19]. В этом плане научный интерес представляет изучение и разработка нейрофизиологических маркеров состояния температурной чувствительности, а также болевых порогов на воздействие тепла и холода.

Температурная чувствительность свойственна всем организмам, обладающим постоянной температурой тела. Температура кожи несколько ниже температуры тела и различна для отдельных участков: на лбу, например, она составляет 34–35 °С, на стопах ног – 25–27 °С. Средняя температура свободных от одежды участков кожи равна 30–32 °С. Температурная чувствительность складывается из двух различных видов чувствительности: чувства холода и чувства тепла. Выделяют тепловые и холодные рецепторы. Температурная чувствительность объединяет рецепторы кожи и внутренних органов, также центральные термочувствительные нейроны. Кожа является важным источником температурных ощущений. Функционирование системы терморегуляции основано на температурной чувствительности кожи. Роль температурных рецепторов играют свободные нервные окончания. На тепло и холод реагируют разные терморецепторы, лежащие на разной глубине. Рецепторы, реагирующие на холод, располагаются довольно близко к поверхности, а детекторы тепла – более глубоко. Температурная рецепция у человека распределяется между различными волокнами: охлаждение



ощущается главным образом через миелинизированные А-волокна, нагревание – через немиелинизированные С-волокна. При очень высоких температурах многие терморесепторы сигнализируют острую боль. Специальные исследования показали, что у тепловых рецепторов оптимум чувствительности лежит в диапазоне 37–47 °С, а у холодных – 27–37 °С. При температуре +12 °С активность холодных рецепторов существенно уменьшается. Температурный интервал, в пределах которого активны оба типа рецепторов, составляет 30–35 °С [4, 12].

Интересно исследование болевых порогов на воздействие тепла и холода. В свое время было показано, что болевыми рецепторами являются свободные нервные окончания: одни окончания связаны с небольшими миелинизированными А-волокнами, они наиболее чувствительны к сильному раздражению и передают чувство острой боли. Другие нервные окончания, называемые полимодальными ноцицепторами, передают информацию по тонким немиелинизированным С-волокнам, с их активацией связана жгучая боль. Импульсы, возникающие в ноцицепторах, поступают в ЦНС по тонким миелинизированным А-волокнам, проводящим «быструю» боль, или по немиелинизированным С-волокнам, проводящим «медленную» боль, т.е. в развитии болевых ощущений при воздействии тепла и холода участвуют те же самые нервные волокна [12].

Исследование температурной чувствительности, а именно такие ее характеристики, как тепловая и холодная чувствительность, болевые пороги на воздействие тепла и холода, очень трудно выразить в количественных значениях ввиду отсутствия соответствующих методик и оборудования.

В СССР часто пользовались особым прибором – так называемым термоэстезиометром Рота, который представляет собой два металлических полых цилиндра, снабженных термометрами и приспособлением для наполнения горячей и холодной водой. Постепенным насасыванием воды разных температур добиваются того, чтобы один цилиндр прибора имел, например, температуру 25 °С, а другой – 27 °С. Затем поочередно прикасаются к исследуемому месту то одним, то другим цилиндром и спрашивают у больного, различает ли он разницу температур, и какое прикосновение «теплее» – первое или второе. С помощью такой методики установлено, что здоровый человек способен определить разницу температур в 2 °С [4].

Позже исследование температурной чувствительности стали проводить при помощи двух пробирок, наполненных прохладной и теплой

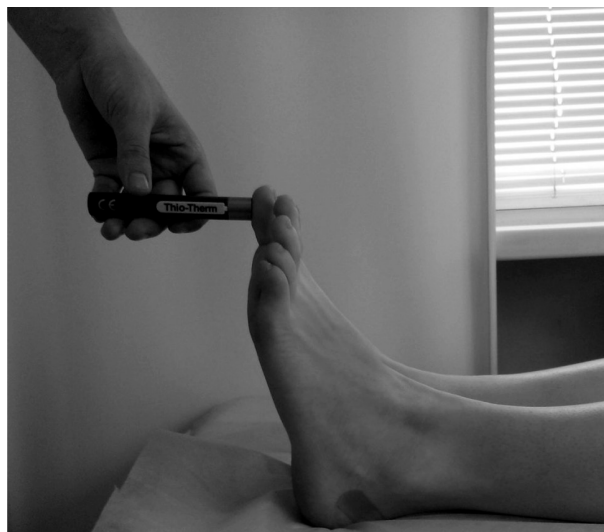


Рис. Исследование температурной чувствительности при помощи тип-терма (фото авторов, 2014 г.)

(горячей) водой. Однако этот метод неудобен при осмотре пациента, как на амбулаторном приеме, так и в палате, поскольку требует поддержания определенной равномерной разницы температур воды в пробирках [1, 2].

В последние годы исследование температурной чувствительности проводится с помощью тип-термов (*tip-term*) – приборов, имеющих определенную (постоянную) разницу температур двух стимульных поверхностей. Постоянная разница температур стимульных поверхностей тип-терма достигается путем использования в его конструкции сплавов с различными индексами теплопроводности. Этот метод позволяет пациенту определить разницу температур (дифференцировать теплое и холодное) при нанесении температурного раздражения «холодной» и «теплой» стимульной поверхностями тип-терма (см. рисунок) [1, 14].

Кроме того, в последние годы в зарубежной медицинской промышленности разработаны температурные валики. Устройство температурных валиков позволяет исследовать температурную чувствительность на значительных участках тела, что представляет удобство для врача при исследовании больных с полинейропатией. Температура стимульных поверхностей валиков поддерживается постоянной при помощи электрической энергии. Температура «холодного» валика составляет +25 °С, а теплового – +40 °С, соответственно разница температур стимульных поверхностей прибора – 15 °С, что выше таковой у тип-терма [1, 14].

Исследование температуры кожи дистальных и проксимальных отделов конечностей при по-

линейропатии можно проводить с помощью компьютерных тепловизоров. В настоящее время на отечественном рынке медицинской техники предложено множество модификаций тепловизоров, например ТВ-04 «Кст», ТН3106МЕ и ТН3108МЕ (Россия). Так, у больных сахарным диабетом во время исследования тепловизором регистрируется интенсивность инфракрасного излучения от поверхности кожи нижних конечностей, что составляет сущность полученных термограмм. Для количественного определения величины инфракрасного излучения используют эффекты изо-термы. Величина температуры регистрируется в градусах по шкале Цельсия. Интерпретация термограмм основана на наличии термоасимметрии, а также на величине продольного терминального градиента, отражающего перепад температуры кожи между дистальными и проксимальными участками туловища и конечностей вне, во время и после термической нагрузки (холодовой пробы) [1, 14]. У больных с диабетическими вегетативными нарушениями распределение кожной температуры по термографическим показателям представлено следующими типами: двухсторонняя «термоампутация» на уровне стоп, с резким перепадом температуры на 2–4 °С; односторонняя «термоампутация» стопы; «термоампутация» кистей и стоп [1].

Наряду с использованием тип-термов, термоваликов, термосканов в настоящее время перспективными разработками отечественных производителей (в частности, Научно-медицинская фирма «МБН») являются компьютеризированные термосенсотестеры. Термосенсотестер представляет собой анализатор, предназначенный для определения порогов температурной и болевой температурной чувствительности человека и их количественной оценки, для проведения диагностических исследований функционального состояния тонких немиелинизированных и маломиелинизированных (С и Аδ) сенсорных нервных волокон, для ранней диагностики периферической полинейропатии любого генеза, прежде всего диабетического (синдром диабетической стопы), аутоиммунного, токсического, а также центральных и периферических болевых синдромов. Исследование на данном диагностическом оборудовании можно проводить как на дистальных, так и на проксимальных отделах конечностей в положении лежа или сидя. Компьютеризированная программа термосенсотестера позволяет строить графики нарастания температурного фронта, графики температурной чувствительности к холоду и теплу, включая болевые пороги, что представляется актуальным не только для уточнения диагноза полинейропатии, но

и для установления степени ее тяжести, а также предоставляет возможность сравнения показателей при динамическом наблюдении, в том числе с целью оценки проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии [1].

Цель работы – оценка информативности компьютерной термосенсометрии в диагностике нарушений температурной чувствительности у пациентов с сенсорной формой ХВДП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Собственные клиничко-лабораторные исследования проводились на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования и на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга клиники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, в период с сентября 2013 г. по май 2015 г. в рамках комплексных исследований по теме «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (№ гос. рег. 0120.0807480). Работа одобрена Локальным этическим комитетом (протокол № 51/2013 от 28.10.2013 г.). В 1-ю группу (контрольная) вошли 27 здоровых волонтеров в возрасте от 18 до 53 лет, 2-ю группу составили 46 пациентов в возрасте от 13 до 64 лет с верифицированным диагнозом сенсорной ХВДП (критерии исключения – наличие невропатий другого генеза, наркотическая, алкогольная и лекарственная зависимость, профессиональные интоксикации). Все обследуемые проходили тщательный предварительный анамнестический и клинический отбор, который осуществлялся методом стратифицированной рандомизации с использованием критериев включения и исключения, разработанных в соответствии с целью и задачами настоящего исследования. Социально-гигиенические и клиничко-диагностические учетные признаки для единиц наблюдения были получены из впервые созданного в Красноярском крае регистра больных ХВДП и путем выкопировки данных из статистических форм. Клинические данные получены в процессе непосредственного обследования больных.

Стандартное неврологическое обследование включало исследование черепно-мозговых нервов, двигательной сферы (мышечного тонуса, мышечной силы, включая стойку и ходьбу на носках и пятках, сухожильных рефлексов), чувствительной сферы (исследование болевой чув-

ствительности с помощью неврологического валика, тактильной – с помощью монофиламента Thio-Feel 10G (Viatrix, Германия), температуры на дистальных отделах конечностей – с помощью электронного кожного термометра AND (Япония), суставно-мышечного чувства), координаторной сферы.

Обследование проводилось с использованием оригинальной модификации отечественного диагностического оборудования «Сенсотестер MD» (Научно-медицинская фирма «МБН», Москва) с дистальных отделов верхних и нижних конечностей, в условиях сенсорной депривации [1]. Прибор позволяет выявлять минимальную дисфункцию нервных волокон с помощью измерения сенсорных порогов на тепловое, холодное воздействие, позволяет определить болевые пороги температурной чувствительности человека и выполнить их количественную оценку. Температурное воздействие на пациента осуществляется модулем температурного воздействия (МТВ), который представляет собой небольшое устройство (размер спичечной коробки), соединенное жгутом с основным прибором. Исследование проводилось в стандартных условиях: первая половина дня; прием пищи не влиял на конечные результаты; прибор установлен в закрытой комнате с достаточной площадью (20 м<sup>2</sup>) для предотвращения акустической ориентации пациента в пространстве в присутствии врача; исключались любые шумовые помехи, способные отвлечь внимание исследуемого, общий уровень звука в комнате не превышал 40 дБ (по ISO); температура комфорта в помещении поддерживалась в течение года на уровне 22 °С.

Исследование температурной чувствительности включало проведение термодинамического теста с определением тепловой и холодной чувствительности ( $T$ ,  $\Delta dT$  – разность между адаптационной температурой и уровнем температурного воздействия у обследуемого), а также оценкой болевых порогов на воздействие тепла и холода на кистях и стопах ( $T$ ,  $\Delta dT$ ). В каждой серии выполнялось по три температурных воздействия одной модальности (тепло, холод). Главным достоинством методики «термодинамический тест» является достаточные для большинства целей исследования объективность и точность в определении температурных порогов при небольшом, в сравнении с другими методами, времени проведения. В промежутках между температурными воздействиями активная рабочая поверхность МТВ поддерживает адаптационную температуру, которая определяется в программном обеспечении НейроАссистент и обычно соответствует фактической температуре участка поверхности

пациента под рабочей поверхностью МТВ до начала проведения исследования. Уровень адаптационной температуры равен 32 °С. Перед началом исследования для фиксации момента распознавания температурного воздействия пациенту передается модуль ответа пациента. До старта первого воздействия в серии врач разъясняет пациенту условия, при которых он должен зафиксировать момент времени каждого температурного воздействия в серии через нажатие соответствующей кнопки.

Тепловая чувствительность обычно на 1–2 °С выше адаптационной температуры, обеспечивается С-волоками нерва, холодовая – на 1–2 °С ниже адаптационной температуры, обеспечивается Аδ-волоками. Тепловая боль – боль, вызванная повышением температуры, у здоровых испытуемых обычно определяется вблизи температуры 45 °С. Данный вид чувствительности в основном обеспечивается С-волоками с вовлечением Аδ-волокон. Холодовая боль – боль, вызванная понижением температуры. В силу значительной вариабельности из вышеперечисленных наиболее сложен детерминируемый порог, у здоровых испытуемых обычно определяется вблизи температуры 10 °С. Данный вид чувствительности обеспечивается С- и Аδ-волоками.

Каждое одиночное температурное воздействие, формируемое МТВ, состоит из трех фаз. В первой фазе температура активной рабочей поверхности МТВ с заданной скоростью линейно меняется от адаптационной температуры к целевой – фаза фронта температурного воздействия. Во второй фазе происходит удержание на активной рабочей поверхности МТВ целевой температуры на постоянном уровне в течение заданного времени – фаза удержания целевой температуры воздействия. В третьей фазе температура активной рабочей поверхности МТВ линейно меняется с заданной скоростью от целевой температуры воздействия к адаптационной – фаза спада температурного воздействия. При оценке тепловой чувствительности целевая температура или амплитуда температурного воздействия составляет 39,4 °С, скорость фронта – 1,0 °С/с, длительность фазы удержания температурного воздействия – 2,4 с, скорость спада – 2,0 °С/с. Во время исследования холодной чувствительности целевая температура или амплитуда температурного воздействия составляет 25,4 °С, скорость фронта – 2,0 °С/с, длительность фазы удержания температурного воздействия – 5,0 с, скорость спада – 1,0 °С/с. Программное обеспечение НейроАссистент автоматически проводит необходимый статистический анализ результатов воздействий, объединенных в серию, что позволяет



повысить достоверность, объективность и точность результатов.

Результаты исследования вносились в «Карту обследования больного», разработанную в соответствии с целью и задачами настоящего исследования. Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей. Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением описаны в виде медианы и квартилей [P25 : P75]. Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро – Уилка. В качестве характеристики границ ожидаемых отклонений рассчитывался 95%-й доверительный интервал. Для сравнения параметрических (количество нормально распределенных признаков) данных в группах наблюдения применяли *t*-критерий Стьюдента с учетом параметра равенства дисперсий. Межгрупповое сравнение значимости при непараметрическом распределении связанных клинических и параклинических параметров проводили с помощью парного критерия Уилкоксона, а при несвязанных выборках – критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости тестов определен при  $p \leq 0,05$ . При проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов учитывали современные международные требования к представлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях на соискание ученой степени.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На базе клиники Красноярского государственного медицинского университета с 2012 г. ведется регистр ХВДП. Всего за период с 2012 по 2014 г. в регистр включено 176 пациентов с сенсорной формой ХВДП, 77 мужчин (43,8 %) и 99 женщин (56,2 %). Возраст больных варьировал от 4 до 78 лет, медиана возраста 30 лет [20 : 42].

В 1-й (контрольной) группе медиана возраста составила 21 год [19 : 26], в нее вошли 6 мужчин (22,2 %) и 21 женщина (77,8 %). Обследованные 2-й группы (больные сенсорной формой ХВДП) были сопоставимы по полу (39 % мужчин, 61 % женщин) и возрасту (медиана 28 лет [23 : 37]).

Активно пациенты жалобы не предъявляли, при углубленном опросе пациенты отмечали периодическое онемение в стопах, их повышенную чувствительность к воздействию низких температур, невозможность ходить босиком по холодному полу. В клинической симптоматике ХВДП преобладал синдром чувствительных нарушений по полиневритическому типу в виде гиперестезии в нижних (в 91,3 % случаев) и верхних (17,4 % пациентов) конечностях, гипостезия в нижних конечностях отмечалась в 8,7 %, в верхних – в 21,7 % случаев. В объективной неврологической симптоматике на момент обследования преобладали нарушения всех видов чувствительности. При этом на ранних стадиях в первую очередь страдала вибрационная чувствительность (100 % случаев). При исследовании координаторной сферы преобладали симптомы сенситивной атаксии. В целом при оценке результатов комплексного обследования больных с ХВДП отмечено преобладание сенсорного типа невропатии.

При проведении термосенсометрии обращалось внимание на ощущения пациента при воздействии различных температурных режимов (тепло, холод). Каждая проба проводилась трехкратно. Как видно из табл. 1, обследованные разных групп статистически значимо различались по показателям тепловой и холодовой чувствительности ( $T$ ,  $\Delta T$ ) в дистальных отделах верхних конечностей (кисти), по пороговым значениям холодовой и тепловой боли различий не выявлено. В табл. 2 показано, что на стопах наблюдаются статистически значимые межгрупповые различия по показателям тепловой и холодовой чувствительности, а также по пороговым значениям теп-

Таблица 1

Состояние температурной чувствительности на кистях (медиана [P25 : P75])

Температурная чувствительность, °C	Контрольная группа (n = 27)	Больные ХВДП (n = 46)	Критерий Манна–Уитни
Температура появления ощущения тепла	33,7 [32,8 : 34,5]	34,5 [33,2 : 35,5]	0,02286
$\Delta T$	1,7 [0,8 : 2,5]	2,2 [1,3 : 2,5]	0,02177
Температура появления ощущения холода	30,6 [30,2 : 31]	30,3 [29,2 : 30,8]	0,02743
$\Delta T$	-1,4 [-1,8 : -1,0]	-1,7 [-2,8 : -1,2]	0,02054
Тепловая боль	43,6 [41,3 : 45,7]	45,5 [43,2 : 47,1]	0,07928
$\Delta T$	11,6 [9,3 : 13,7]	13,5 [11,1 : 15,1]	0,13612
Холодовая боль	18,1 [12,2 : 21,2]	14,4 [9,4 : 18,6]	0,08399
$\Delta T$	-13,9 [-19,8 : -10,8]	-17,5 [-22,6 : 13,4]	0,08399

Таблица 2

Состояние температурной чувствительности на стопах

Температурная чувствительность, °С	Контрольная группа (n = 27)	Больные ХВДП (n = 46)	Критерий Манна–Уитни
Температура появления ощущения тепла	35,0 [34,3 : 36,1]	37,4 [35 : 39,4]	0,00041*
$\Delta dT$	3,0 [2,3 : 4,1]	5,4 [3 : 7,4]	0,00040*
Температура появления ощущения холода	30,0 [28,8 : 30,6]	28,4 [26,7 : 29,5]	0,00022*
$\Delta dT$	-2,0 [-3,4 : -1,7]	-3,6 [-5,3 : -2,5]	0,00022*
Тепловая боль	43,4 [41,7 : 44,7]	45,8 [42,9 : 47,6]	0,03455*
$\Delta dT$	11,4 [9,7 : 12,7]	13,8 [10,9 : 15,6]	0,03455*
Холодовая боль	22,8 [16,0 : 26,5]	20,9 [11,6 : 27,2]	0,42226
$\Delta dT$	-9,2 [-16,0 : -5,5]	-12,9 [-20,4 : -7,5]	0,28462

ловой боли на стопах ( $T$ ,  $\Delta dT$ ). Так же, как и на верхних конечностях, статистически значимых различий по пороговым значениям развития боли на воздействие холода не получено.

При проведении термосенсометрии холодовая боль отсутствовала у пациентов с сенсорной ХВДП на кистях в 23,3 %, на стопах – в 26 % случаев; тепловая боль отсутствовала на кистях в 30,2 %, на стопах – в 13 % случаев. При проведении пробы «холодовая боль» нами выявлен симптом холодовой дизестезии с гиперпатией у 56 % обследованных пациентов с сенсорной ХВДП: на стопах – у 46,2 %, кистях и стопах одновременно – у 53,8 % человек. Надо отметить, что у здоровых добровольцев данный симптом не регистрировался.

Проведенные нами исследования согласуются с жалобами пациентов. Так, 2/3 пациентов с сенсорным вариантом ХВДП предъявляли жалобы на повышенную чувствительность стоп к холоду с появлением жгучих болевых ощущений при ходьбе босиком по холодному полу, в то время как у здоровых членов семьи в аналогичных условиях подобная симптоматика не возникала. Данная клиническая симптоматика снижала качество жизни наблюдаемых больных, обуславливая необходимость ношения носков и обуви даже в летний период, а также в теплом помещении. Описанный симптом жгучих болей может быть связан с активацией тонких немиелинизированных С-волокон через полимодальные ноцицепторы [12], а также с вовлечением вегетативных нервных волокон. В то же время по данным компьютерной термосенсометрии статистически значимые изменения, по сравнению с группой контроля, выявлены со стороны тепловой боли, тепловой, холодовой чувствительности: повышение болевых порогов тепловой (при скорости фронта 1,0 °С/с) и холодовой чувствительности (скорость фронта составила 2,0 °С/с).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке состояния температурной чувствительности с помощью компьютерной термосенсометрии наиболее информативны пробы на тепловую и холодовую чувствительность, определение болевых порогов на воздействие тепла. Болевой порог на воздействие холода в силу своей значительной вариабельности – по сравнению с другими пробами наиболее сложно детерминируемый порог. У 56 % пациентов с сенсорной ХВДП [11] при проведении пробы «холодовая боль» выявлена холодовая дизестезия, что связано, вероятнее всего, с сенситизацией первичных С-афферентов. Исследование температурной чувствительности с использованием компьютерной термосенсометрии позволяет подтвердить вовлечение в патологический процесс миелинизированных волокон типа А $\delta$  и немиелинизированных С-волокон. Компьютерная термосенсометрия помогает уточнить степень поражения температурных волокон при первичной диагностике на ранних стадиях сенсорной ХВДП и других форм полиневропатий, а также оценить эффективность проводимой терапии. Полученные результаты пилотного исследования с применением нового отечественного оборудования открывают дальнейшие перспективы для изучения состояния температурной чувствительности как в норме, так и при патологии, полезные в научном и практическом плане [17].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика диабетической нейропатии / Ред. Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова. М., 2014. 288 с.
2. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. – М.: ИПЦ «ВАЗАР-ФЕРРО», 1996. 400 с.
3. Ерохина Л.Г., Виленский В.С., Кузнецов П.С. Основы организации неврологической помощи населению. М., 1981. 189 с.

4. Захарченко М.А. Курс нервных болезней. М., 1930. 932 с.
5. Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия: дефиниция, эпидемиология, классификация, диагностика // Вестн. клинич. больницы № 51. 2009. (7). 22–25.
6. Левин О.С. Полиневропатии. М., 2006. 496 с.
7. Меркулов Ю.А., Меркулова Д.М. Аксональные и демиелинизирующие полиневропатии. Этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. М., 2006. 32 с.
8. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М., 2013. 312 с.
9. Подчуварова Е.В. Достижения в диагностике и лечении хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и других иммунологически опосредованных невропатий // Неврологич. журн. 2003. (4). 59–64.
10. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы: руководство для врачей. М., 2009. 352 с.
11. Попова Т.Е., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Николаева Т.Я. Сенсорные варианты хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии // Справочник врача общей практики. 2014. (9). 47–54.
12. Реброва Н.П. Физиология сенсорных систем: учебно-методическое пособие. СПб., 2007. 74–78.
13. Супонева Н.А., Никитин С.С. Хронические полиневропатии, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями // Врач. 2010. (9). 51–54.
14. Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Курумчина О.Б. и др. Функциональная диагностика нарушений температурной чувствительности и терморегуляции при полинейропатиях // Функциональная диагностика. 2009. (1). 73–78.
15. Barohn R.J., Kissel J.T., Warmolts J.R., Mendell J.R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria // Arch. Neurol. 1989. 46. 878–884.
16. Bromberg M.B. Review of the evolution of electrodiagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // Muscle Nerve. 2011. 43. 780–794.
17. Gasenkampf K.A., Shnayder N.A., Popova T.E., Diuzhakov S.K. Computer esthesiometry as new neurophysiological method of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults // Programm Abstracts Internationaler Medizinischer Kongress EuroMedika. Hannover, 2014. 61–62.
18. Gasser H.S., Erlanger J. Role of size in establishment of nerve block by pressure or cocaine // Am. J. Physiol. 1929. 88. 581–589.
19. Gasser H.S., Grunfest H. Axon diameters in relation to the spike dimension and the conduction velocity in mammalian A-fibers // Am. J. Physiol. 1939. 127. 393–414.
20. Imreova H., Pura M. Differential diagnosis of peripheral neuropathy // Cas. Lek. Cesk. 2005. 144. (9). 628–635.
21. Schneider-Hohendorf T., Schwab N., Uçeyler N. et al. CD8+ T-cell immunity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // Neurology. 2012. 78. 402–408.

## **IMPORTANCE OF COMPUTER THERMOSENSOMETRY IN THE DIAGNOSIS OF SENSORY VARIANT OF CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY: A PILOT STUDY**

**Tatyana Egorovna POPOVA<sup>1</sup>, Natal'ya Alekseevna SHNAYDER<sup>1</sup>,  
Marina Mikhaylovna PETROVA<sup>1</sup>, Tat'yana Yakovlevna NIKOLAEVA<sup>1</sup>,  
Kirill Aleksandrovich GAZENKAMPF<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Krasnoyarsk State Medical University n.a. professor V.F. Voyno-Yasenetskiy of Minzdrav of Russia  
660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1*

<sup>2</sup> *North-Eastern Federal University n.a. M.K. Ammosov of Minzdrav of Russia  
677000, Yakutsk, Belinsky str., 58*

---

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an acquired immune-mediated inflammatory disorder of the myelinopathies class. One of its main manifestations is an irregularity of the temperature sensitivity. Irregularity of the temperature sensitivity can be identified by computer thermosensometry. Computer thermosensometry can assess the condition of heat and cold sensitivity, pain thresholds of heat and cold. The most common symptoms of the temperature sensitivity disorders at CIDP are the dysesthesia to cold.

---

**Key words:** chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), sensory variant, diagnosis, thermoesthesia, computer thermosensometry, cold pain, heat pain, cold dysesthesia

***Popova T.E.** – candidate of medical sciences, associate professor of the department of medical genetics and clinical neurophysiology, e-mail: tata2504@yandex.ru*

***Shnayder N.A.** – doctor of medical sciences, professor, head of the department of medical genetics and clinical neurophysiology, e-mail: naschnaider@yandex.ru*

***Petrova M.M.** – doctor of medical science, professor, head of the department of outpatient therapy and family medicine with a course of postgraduate education, e-mail: stk99@yandex.ru*

***Nikolaeva T.Ya.** – doctor of medical science, head of department of neurology and psychiatry, e-mail: tyanic@mail.ru*

***Gazenkampf K.A.** – assistant of the department of medical genetics and clinical neurophysiology, e-mail: neruss@mail.ru*



## АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Наталья Юрьевна ТРАВНИКОВА, Юлия Игоревна РАГИНО,  
Наталья Алексеевна КОВАЛЬКОВА, Михаил Иванович ВОЕВОДА

ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

В литературном обзоре представлены современные представления о метаболическом синдроме, его патогенезе, диагностических признаках, о висцеральном ожирении как об основном признаке метаболического синдрома. Дана характеристика нарушенной функции внешнего дыхания при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме. Приведены результаты исследований, указывающие на патогенетическую связь абдоминального ожирения, метаболического синдрома и, как следствие, нарушенной функции внешнего дыхания.

**Ключевые слова:** абдоминальное ожирение, метаболический синдром, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушенная функция внешнего дыхания, патогенез.

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, ассоциированных с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью (ИР) [14, 31]. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009), МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии [11]. Выделение МС как отдельного понятия имеет большое клиническое значение. С одной стороны, это состояние обратимо, а с другой стороны, оно предшествует возникновению таких заболеваний, как сахарный диабет второго типа и атеросклероз, являющихся в настоящее время ведущими причинами смертности [5, 14, 15, 26].

Высокая распространенность МС на сегодняшний день связана с ростом абдоминального ожирения во всем мире [27]. По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 1,1 млрд взрослых людей с избытком массы тела, 30 % из которых страдают ожирением, из них женщин – 16,8 %, мужчин – 14,9 %. Результаты более 20 эпидемио-

логических исследований на 5 континентах позволяют констатировать глобальную тенденцию распространения МС в популяции взрослого населения во всем мире, значительная часть которого сохраняет трудоспособность и имеет высокий атерогенный риск поражения сердца и сосудов [34, 42]. «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI в., охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран». По своей распространенности МС в 2 раза превосходит распространенность сахарного диабета и по прогнозу к 2035 г. увеличится на 50 % [54].

Установлено, что около 30 % взрослого населения США в настоящее время имеют избыточный вес (индекс массы тела 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) и около 32 % страдают ожирением (ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и выше). По данным исследования NHANES (1988–1994 гг.), МС по критериям National Cholesterol Education Program выявлен у четверти населения США. Аналогичная картина распространенности МС отмечена в Канаде. Эпидемиологические исследования по оценке распространенности МС и его отдельных компонентов определили, что почти одна четверть взрослого населения Европы имеет этот синдром [13, 35]. В России, по данным ряда эпидемиологических исследований, распро-

*Травникова Н.Ю.* – аспирантка, e-mail: shkutka@yandex.ru

*Рагино Ю.И.* – д.м.н., проф., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ragino@mail.ru

*Ковалькова Н.А.* – к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: terap2000@yandex.ru

*Воевода М.И.* – д.м.н., проф., член-кор. РАН, директор, e-mail: mvoevoda@ya.ru

страненность МС среди населения варьирует от 18,1 до 40 %, ожирение наблюдается в среднем у 30 % и избыточная масса тела – у 25 % городского трудоспособного населения [8, 10].

Экспертными группами долгое время обсуждался вопрос о диагностических критериях МС. С точки зрения использования в практике наибольшее признание получили определение и критерии МС по «The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III» (NCEP ATP III, 2001 г.), принятые в том числе и ВНОК [21].

В 2005 г. International Diabetes Federation (IDF) определила единые критерии МС: центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин европеоидной расы) в сочетании с двумя из следующих четырех факторов: 1) повышение содержания триглицеридов более 1,7 ммоль/л; 2) снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин; 3) повышение артериального давления: систолического более 130 мм рт. ст. или диастолического более 85 мм рт. ст.; 4) повышение содержания глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или выявленный ранее сахарный диабет 2 типа (при гликемии натощак более 5,6 ммоль/л настоятельно рекомендуется проведение орального глюкозо-толерантного теста, но для постановки диагноза МС он не является обязательным) [47]. В целом ужесточились критерии постановки МС, снижен показатель гипергликемии натощак и абдоминального ожирения. Абдоминальное ожирение является основным и обязательным критерием МС [25], а также фактором риска развития сахарного диабета 2 типа [4].

Среди этиологических факторов развития МС особое внимание уделяется генетической предрасположенности, экзогенным факторам, в том числе относящимся к особенностям образа жизни, гиподинамии, перееданию [4, 7, 9].

Согласно современным представлениям, ключом, объединяющим все проявления МС, выступает ИР и сопутствующая системная гиперинсулинемия, которая является компенсаторной в ответ на снижение чувствительности периферических тканей к инсулину [3, 40]. ИР – это снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации. В развитии ИР имеют значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора, гликогенсинтазы, гормончувствительной липазы,  $\beta$ 3-адренорецепторов, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [1, 2]. В условиях ИР при абдоминальном ожирении вследствие изменения активности липопротеинлипазы и печеночной

триглицеридлипазы замедляется распад липопротеинов, богатых триглицеридами, что приводит к обогащению последними ЛПВП и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); происходит увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛПНП и снижение уровня ХС ЛПВП. Избыточное поступление свободных жирных кислот в печень способствует усилению синтеза триглицеридов и секреции липопротеинов очень низкой плотности и аполипопротеина В. Роль свободных жирных кислот в развитии ИР в настоящее время не оспаривается. Наиболее частым вариантом дислипидемии при МС является липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС ЛПВП и высокого – фракции мелких плотных частиц ЛПНП. Наличие такой триады увеличивает риск развития ишемической болезни сердца в 3–5 раз [17].

Абдоминальное ожирение и МС связаны с рядом метаболических нарушений, в основе которых лежит системное воспаление [15]. Имеются данные о связи абдоминального ожирения и МС с высоким уровнем в крови маркеров воспаления, включая интерлейкины, ФНО- $\alpha$ , С-реактивный белок [19, 29], и с нарушением процесса фибринолиза – увеличением содержания ингибитора активатора плазминогена 1 типа [46], а также с окислительным стрессом. Данные других исследований также подтверждают, что ИР и абдоминальное ожирение являются ключевыми компонентами МС. К ним также можно отнести снижение уровня адипоцитокинов в крови, нарушение метаболизма жирных кислот, эндотелиальную дисфункцию, прокоагулянтное состояние и системное воспаление, что подчеркивает широту и сложность патофизиологии этого комплекса метаболических нарушений, который до настоящего времени еще окончательно не исследован [12, 19, 39]. Накопление висцерального жира определено в качестве основного фактора, повышающего в крови концентрацию С-реактивного белка [20]. Кроме того, увеличение содержания последнего положительно коррелирует с каждым компонентом МС и с абдоминальным ожирением [52].

В настоящее время ожирение стало важным фактором риска развития респираторных заболеваний, и связь между ожирением, МС и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) получает все большее признание [23, 32]. На современном этапе актуальной является задача изучения сопряженного течения хронических неинфекционных заболеваний, в частности хронического бронхита/ХОБЛ и МС, в связи с высокой социальной значимостью и недостаточной изученностью данной проблемы.

Ф.С. Hsiao et al. установили, что снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) было независимо связано с большим риском дальнейшего развития МС. В основе этой ассоциации могут лежать общие патофизиологические механизмы, или снижение объемов легких может быть маркером низкой физической активности у пациентов с абдоминальным ожирением и риском развития МС [28]. В исследовании E.S. Ford et al. показано, что исходные значения ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ обратно пропорционально связаны с заболеваемостью сахарным диабетом (СД) 2 типа [22]. Рестриктивные, но не обструктивные изменения в легких ассоциированы с СД 2 типа. S.G. Wannamethee et al. выявили, что рестриктивные заболевания легких тесно связаны с СД 2 типа. Эти результаты были статистически значимыми даже после стандартизации по возрасту, полу и весу [49].

При наблюдении за 11479 человеками без СД 2 типа в течение 9 лет обнаружено, что низкие показатели ФЖЕЛ независимо связаны с развитием СД 2 типа у мужчин и женщин независимо от потенциальных вмешивающихся факторов, таких как возраст, вес и национальность [53]. В исследовании С.Н. Kwon et al. показано, что снижение ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ напрямую связано с развитием СД 2 типа [30]. Результаты остались значимыми даже после стандартизации по возрасту, весу, осведомленности в вопросах здоровья и физической активности. Исследования, выполненные японскими и корейскими учеными, выявили связь между сниженной ФЖЕЛ и повышенным риском как МС, так и СД 2 типа [6, 37, 38].

T. Numaga et al. впервые показали, что инсулин является мощным активатором фосфоинозитид-3-киназы в бронхиальных эпителиальных клетках человека и ингибирует апоптоз, опосредованный толл-подобным рецептором 3 типа [36]. Было также обнаружено, что инсулин с помощью активации зависимого от фосфоинозитид-3-киназы пути способствует выживанию тучных клеток и их дегрануляции, что может приводить к бронхоспазму [33]. При нарушенной функции легких в крови повышается уровень С-реактивного протеина [45].

В исследовании R. Furutate et al. показано, что у пациентов с ХОБЛ имеется чрезмерное количество висцерального жира и его накопление сохраняется даже при тяжелой стадии ХОБЛ с эмфиземой, несмотря на отсутствие ожирения. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ происходит одновременно снижение массы скелетных мышц и избыточное накопление висцерального жира, особенно в более тяжелой стадии ХОБЛ.

Авторы объяснили этот феномен так: масса скелетных мышц при тяжелых стадиях ХОБЛ уменьшается вследствие физического бездействия, снижения толерантности к физической нагрузке, нерационального питания и системного воспаления, снижение массы скелетных мышц приводит к дальнейшему отсутствию физической активности, что ведет к избыточному накоплению висцерального жира, особенно при более тяжелых стадиях ХОБЛ [24].

В двух крупных эпидемиологических исследованиях определили увеличение частоты встречаемости висцерального ожирения среди пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией. В Северной Калифорнии 54 % пациентов с ХОБЛ страдают ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с 20–24 % распространенности ожирения среди населения в целом [44].

Бронхиальная астма (БА) и абдоминальное ожирение связаны эпидемиологически. Однако подобные отношения также наблюдались с другими признаками МС, такими как резистентность тканей к инсулину и дислипидемии, которые не могут развиваться только за счет увеличения массы тела в покое. Ожирение является предрасполагающим фактором развития БА как у взрослых, так и у детей. При ожирении БА труднее контролировать и лечить. Несмотря на то что известен патогенетический механизм развития атопической БА за счет увеличения при ожирении количества Т-хелперов (Th2), потенцирующих атопию, нельзя не рассматривать и другие возможные механизмы развития БА, например, опосредованные через гипергликемию, гиперинсулинемию и дислипидемию в контексте МС. Механизмы, лежащие в основе ассоциации между БА и МС, пока еще не до конца выяснены [41, 50].

Показано также, что ожирение способствует бронхиальной гиперреактивности, вызванной физической нагрузкой, как при БА, так и без нее. До настоящего времени остается много спорных вопросов в отношении причин частого развития симптоматической артериальной гипертензии у больных БА. По сообщениям различных источников, приблизительно у 1/3 больных БА диагностируется сопутствующая артериальная гипертензия, в ряде случаев существенно меняющая клиническую картину, прогноз трудоспособности и жизни.

В литературе имеются недостаточные, а порой и противоречивые данные о связи, особенно патогенетической, между выраженностью компонентов МС и степенью тяжести БА, показателями функции внешнего дыхания. Отсутствуют результаты работ по оценке эффективности противовоспалительной терапии больных БА на фоне МС.



Тем не менее, по данным нескольких авторов, увеличение окружности живота и абдоминальное ожирение значительно связаны с нарушением функции легких у мужчин и женщин [16, 32]. На сегодняшний день одним из возможных объяснений является то, что увеличение абдоминального ожирения напрямую влияет на грудную клетку, диафрагму и, соответственно, снижает функцию легких [43]. В исследовании японских ученых окружность талии была в значительной степени связана с нарушением функции легких у мужчин [51]. В Корее выявлены половые различия в связи между окружностью талии и легочной функцией [18]. W. Thijs с коллегами считают, что объем висцерального жира может выступать как самостоятельный маркер для объяснения нарушенной функции внешнего дыхания на фоне абдоминального ожирения при МС [48].

Таким образом, поскольку абдоминальное ожирение считается ядром патофизиологии МС [18], логично предполагать, что связь между МС и нарушением функции внешнего дыхания осуществляется в основном через абдоминальное ожирение. Для выявления точного патофизиологического механизма, объясняющего эту связь, требуются дальнейшие исследования в этой области.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С. Секреция инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2007. (4). 11–16.
2. Аметов А.С. Ожирение – эпидемия XXI века // Терапевт. арх. 2002. 74. (10). 5–7.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. М.: Медицина, 2002. 752 с.
4. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. 2004. (1). 10–16.
5. Воевода М.И., Рагино Ю.И., Чернявский А.М. и др. Высокая распространенность метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом в Сибири // Рос. кардиол. журн. 2010. (1). 65–70.
6. Куреев С.А. Особенности клинического течения, параметров системного воспаления и перекисного окисления липидов у пациентов с ХОБЛ с метаболическим синдромом в зависимости от индекса массы тела: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
7. Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии // Сердце. 2005. 4. (23). 236–242.
8. Кравец Е.Б., Самойлова Ю.Г., Матюшева Н.Б. и др. Метаболический синдром в общей врачебной практике // Бюл. сиб. медицины. 2008. (1). 80–86.
9. Красноперова О.И., Смирнова Е.Н., Чистосова Г.В. и др. Факторы, способствующие формированию метаболического синдрома у детей и подростков // Ожирение и метаболизм. 2013. (1). 18–21.
10. Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Симонова Г.И. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) // Кардиология. 2001. (9). 37–40.
11. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. (6, Прил. 2). 1–29.
12. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // Рус. мед. журн. 2001. 9. (2). 88–92.
13. Assmann G., Guerra R., Fox G. et al. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations // Am. J. Cardiol. 2007. 99. 541–548.
14. Cameron A. The metabolic syndrome: Validity and utility of clinical definitions for cardiovascular disease and diabetes risk prediction // Maturitas. 2010. 65. (2). 117–121.
15. Cavailles A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD // Eur. Respir. Rev. 2013. 22. (130). 454–475.
16. Chen Y., Rennie D., Cormier Y.F., Dosman J. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects // Am. J. Clin. Nutr. 2007. 85. 35–39.
17. De Fronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // Diabetes Care. 1991. 14. 173–194.
18. Despres J.-P., Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome // Nature. 2006. 444. 881–887.
19. Espinola-Klein C., Gori T., Blankenberg S. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome // Front. Biosci. 2011. 16. 1663–1674.
20. Faber D.R., van der Graaf Y., Westerink J., Visseren F.L. Increased visceral adipose tissue mass is associated with increased C-reactive protein in patients with manifest vascular diseases // Atherosclerosis. 2010. 212. 274–280.
21. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. 2002. 287. (3). 356–359.



22. Ford E.S., Mannino D.M. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study // *Diabetes Care*. 2004. 27. 2966–2970.
23. Franssen F.M.E., O'Donnell D.E., Goossens G.H. et al. Obesity and the lung: Obesity and COPD // *Thorax*. 2008. 63. (12). 1110–1117.
24. Furutate R., Ishii T., Wakabayashi R. Excessive visceral fat accumulation in advanced chronic obstructive pulmonary disease // *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2011. Vol. 6. 423–430.
25. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement // *Circulation*. 2005. 112. (17). 2735–2752.
26. Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models to disease mechanisms // *J. Endocrinol*. 2014. 220. (2). T1–T23.
27. Hossain P., Kowar B., Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world a growing challenge // *N. Engl. J. Med*. 2007. 356. (3). 213–215.
28. Hsiao F.C., Wu C.Z., Su S.C. Baseline forced expiratory volume in the first second as an independent predictor of development of the metabolic syndrome // *Metabolism*. 2010. 59. (6). 848–853.
29. Kawada T. Insulin-related biomarkers to predict the risk of metabolic syndrome // *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2013. 11. (4). e10418.
30. Kwon C.H., Rhee E.J., Song J.U. et al. Reduced lung function is independently associated with increased risk of type 2 diabetes in Korean men // *Cardiovasc. Diabetol*. 2012. 11. 38. PMID 23464774.
31. Leon M.M., Stefanachi E., Cobzaru R. et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease // *Rev. Med. Chi. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2013. 117. (3). 635–640.
32. Leone N., Courbon D., Thomas F. et al. Lung function impairment and metabolic syndrome the critical role of abdominal obesity // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009. 179. (6). 509–516.
33. Lessmann E., Grochowy G., Weingarten L. et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 promote mast cell survival via activation of the phosphatidylinositol-3-kinase pathway // *Exp. Hematol*. 2006. 34. (11). 1532–1541.
34. Li H.L., Xu B., Zheng W. et al. Epidemiological characteristics of obesity and its relation to chronic diseases among middle aged and elderly men // *Zhonghua Liu Xing. Bing. Xue Za Zhi*. 2010. 31. (4). 370–374.
35. Lorenzo C., SerranoRios M., Martinez-Larrad M.T. et al. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects // *Diabetes Care*. 2006. 29. (3). 685–691.
36. Numata T., Araya J., Fujii S. et al. Insulin-dependent phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and ERK signaling pathways inhibit TLR3-mediated human bronchial epithelial cell apoptosis // *J. Immunol*. 2011. 187. (1). 510–519.
37. Oda E., Kawai R. A cross-sectional relationship between vital capacity and metabolic syndrome and between vital capacity and diabetes in a sample Japanese population // *Environ. Health Prev. Med*. 2009. 14. (5). 284–291.
38. Park B.H., Park M.S., Chang J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome: a nationwide survey in Korea // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2012. 16. (5). 694–700.
39. Perez P.M., Moore-Carrasco R., Gonzalez D.R. et al. Gene expression of adipose tissue, endothelial cells and platelets in subjects with metabolic syndrome // *Mol. Med. Rep*. 2012. 5. (5). 1135–1140.
40. Reaven G.M. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003. 88. (6). 2399–2403.
41. Rinne S.T., Feemster L.C., Collins B.F. et al. Thiazolidinediones and the risk of asthma exacerbation among patients with diabetes: a cohort study // *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 2014. 10. (1). 34.
42. Rossi M., Matteucci E., Pesce M. et al. Peripheral microvascular dysfunction as an independent predictor of atherosclerotic damage in type 1 diabetes patients: a preliminary study // *Hemorheol. Microcirc*. 2012. 54. (4). 381–391.
43. Salome C.M., King G.G., Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function // *J. Appl. Physiol*. 2010. 108. 206–211.
44. Schokker D.F., Visscher T.L.S., Nooyens A.S.J. et al. Prevalence of overweight and obesity in the Netherlands // *Obesity Rev*. 2007. 8. (2). 101–108.
45. Shaaban R., Kony S., Driss F. et al. Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population-based study // *Respir. Med*. 2006. 100. 2112–2120.
46. Tamura Y., Kawao N., Yano M. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency ameliorates insulin resistance and hyperlipidemia but not bone loss in obese female mice // *Endocrinology*. 2014. 155. (5). 1708–1717.
47. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels, 2005. 16 p. [http://www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf)
48. Thijs W., Dehnavi R.A., Hiemstra P.S. et al. Association of lung function measurements and visceral fat in men with metabolic syndrome // *Respir. Med*. 2014. 108. 351–357.
49. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Rumley A. et al. Lung function and risk of type 2 diabetes and fatal and nonfatal major coronary heart disease events:

possible associations with inflammation // *Diabetes Care*. 2010. 33. (9). 1990–1996.

50. Weiss S.T., Shore S. Obesity and asthma: directions for research // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. 169. 963–968.

51. Yamamoto Y., Oya J., Nakagami T., Uchigata Y. Association between lung function and metabolic syndrome independent of insulin in Japanese men and women // *Jpn. Clin. Med.* 2014. 5. 1–8.

52. Yang T., Chu C.H., Hsieh P.C. et al. C-reactive protein concentration as a significant correlate for me-

tabolic syndrome: a Chinese population-based study // *Endocrine*. 2013. 43. 351–359.

53. Yeh H.C., Punjabi N.M., Wang N.Y. et al. Vital capacity as a predictor of incident type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study // *Diabetes Care*. 2005. 28. (6). 1472–1429.

54. Zimmet P., Shaw G., Alberti G. Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // *Diabet. Med.* 2003. 20. (9). 693–702.

## ABDOMINAL OBESITY, METABOLIC SYNDROME AND RESPIRATORY FUNCTION DISTURBANCE

**Natalia Yurevna TRAVNIKOVA, Yuliya Igorevna RAGINO,  
Natalia Alekseevna KOVALKOVA, Mikhail Ivanovich VOEVODA**

*Federal State Budget Scientific Institution «Institute of Internal and Preventive Medicine»  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The current findings on metabolic syndrome, its pathogenesis, diagnostic features, and visceral obesity as the main component of the metabolic syndrome have been presented in the review. The characteristic of impaired respiratory function in case of chronic obstructive pulmonary disease and asthma has been represented. The results pointed to the pathogenetic link between abdominal obesity, metabolic syndrome and consequently impaired respiratory function have been shown.

**Key words:** abdominal obesity, metabolic syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, respiratory function disturbance, pathogenesis.

*Travnikova N.Yu. – post graduate student, e-mail: shkutka@yandex.ru*

*Ragino Yu.I. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of biochemical and hormonal investigations of therapeutic diseases, e-mail: ragino@mail.ru*

*Kovalkova N.A. – candidate of medical sciences, researcher of laboratory of biochemical and hormonal investigations of therapeutic diseases, e-mail: terap2000@yandex.ru*

*Voevoda M.I. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, director, e-mail: mvoevoda@ya.ru*

## ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ДРУЗ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Андрей Геннадьевич ЩУКО<sup>1,2</sup>, Татьяна Николаевна ЮРЬЕВА<sup>1,2</sup>,  
Юлия Николаевна САВИНА<sup>1</sup>, Анна Владимировна КОРОЛЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза»  
имени академика С.Н. Фёдорова Минздрава России  
664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337

<sup>2</sup> ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия  
последипломного образования Минздрава России  
664079, г. Иркутск, мкр-н Юбилейный, 100

В статье приведены данные обследования детей и подростков с установленным диагнозом – эссенциальная артериальная гипертензия. Проведен анализ результатов исследования биохимического состава сыворотки крови, дана характеристика основных функциональных нарушений офтальмологического статуса у пациентов с друзами и без друз диска зрительного нерва. Получены сведения о ранних доклинических проявлениях гипертонической ангиохориоретинопатии. Выявлены факторы риска формирования друз диска зрительного нерва.

**Ключевые слова:** дети, эссенциальная артериальная гипертензия, друзы диска зрительного нерва.

Результаты проведенных за последнее время исследований показали, что эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) у детей и подростков сопровождается целым комплексом нарушений зрительной системы, наиболее значимыми из которых являются снижение электрической чувствительности сетчатки и нейропроводимости на фоне нарушений регионарной гемодинамики [10, 11, 12, 15]. Важным является тот факт, что у подавляющего большинства (более 80 %) детей и подростков с ЭАГ были выявлены друзы диска зрительного нерва (ДЗН) [10, 11].

Известно, что друзы ДЗН диагностируются в 4 % случаев у здоровых взрослых людей [17] и, как правило, обнаруживаются в обоих глазах, но в то же время могут располагаться и асимметрично. Они представляют собой отложения хондроитинсульфатов, склонных с возрастом к прогрессирующей кальцификации [14, 21]. Механизм образования друз ДЗН не до конца изучен, их появление связывают с нарушением аксонального транспорта и митохондриальным кальцинозом, а также с особенностями строения скле-

рального канала и сосудистой архитектоники [19, 20, 22]. Встречаются друзы ДЗН одинаково часто как у мужчин, так и у женщин и нередко могут потенцировать такие серьезные осложнения, как перипапиллярные кровоизлияния (в том числе массивные), перипапиллярные субретинальные неоваскулярные мембраны, интравитреальную экстравазацию плазмы крови, повреждение пигментного эпителия в макуле и папилломакулярном пучке. В зарубежной литературе эти явления известны под названием синдрома «ретинопатии оптических друз» [14, 18].

Вместе с тем сведения о влиянии друз ДЗН на изменение зрительных функций у детей и подростков с ЭАГ, а также выявление взаимосвязи между их наличием и изменениями соматического здоровья отсутствуют. Все это и определило цель данного исследования – изучить основные характеристики соматического и офтальмологического статусов у детей и подростков с друзами ДЗН и без них, наблюдающихся в клинике по поводу эссенциальной артериальной гипертензии, и на этой основе выявить факторы риска их формирования.

*Щуко А.Г.* – д.м.н., проф., директор, зав. кафедрой глазных болезней, e-mail: shishkinamntk@mail.ru

*Юрьева Т.Н.* – д.м.н., зам. директора по научной работе, доцент кафедры глазных болезней, e-mail: tnyurieva@mail.ru

*Савина Ю.Н.* – врач-офтальмолог отделения охраны зрения детей, e-mail: dalgetti@mail.ru

*Короленко А.В.* – к.м.н., зав. отделением охраны зрения детей

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 50 детей и подростков мужского пола с первичной ЭАГ. Исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г. с поправками 2000 г.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздравсоцразвития РФ № 266 от 2009 г.). Все законные представители детей до 15 лет и подростки старше 15 лет дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Обследуемые были разделены на две группы: первую составили 42 пациента (84 глаза) с ЭАГ с друзами ДЗН, вторую – восемь пациентов (16 глаз) с ЭАГ без друз ДЗН. Из исследования исключены: лица женского пола, что связано с особенностями гормонального фона и его влияния на артериальное давление у девочек в период полового созревания; дети с симптоматическим характером артериальной гипертензии – с почечной патологией, заболеваниями сердца и сосудов, гормональными нарушениями [8, 9]; пациенты с аметропиями больше трех диоптрий и такой сопутствующей офтальмопатологией, как косоглазие, амблиопия, анизометропия [5, 6].

Возраст обследуемых соответствовал возрасту манифестации артериальной гипертензии [2–4] и составил от 8 до 17 лет ( $13,7 \pm 0,3$  года). С учетом имеющихся данных о том, что зрительная система у детей разных возрастных групп (старше 7 лет) не имеет существенных различий [7], мы посчитали возможным при анализе полученных результатов не разделять пациентов по возрасту на отдельные подгруппы.

Контрольную группу составили 18 здоровых детей и подростков (36 глаз) того же возраста, не предъявлявших жалоб на зрение, не имевших в анамнезе травм и заболеваний органа зрения, без эпизодов повышения артериального давления в анамнезе.

Общесоматическое обследование пациентов проводилось в клинике Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. В ходе обследования производился тщательный сбор анамнеза и полное клиническое обследование: антропометрические измерения (масса и длина тела, окружность талии и бедра); вычисление индекса Кетле (масса тела / длина тела<sup>2</sup>, кг/м<sup>2</sup>) с оценкой его значений по соответствующим таблицам; измерение артериального давления на верхних и нижних конечностях (обязательно, если повышенное артериальное давление выявлено впервые); осмотр кожных

покровов; исследование сердечно-сосудистой, бронхолегочной системы, органов брюшной полости; неврологического статуса; оценка полового развития по шкале Таннера.

Лабораторно-инструментальные исследования включали клинический анализ крови, общий анализ мочи; биохимический анализ крови (содержание калия, натрия, мочевины, креатинина, глюкозы), исследование липидного профиля (содержание общего холестерина, липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности, триглицеридов), ЭКГ, эхокардиографию, УЗИ почек, определение содержания микроальбумина в моче. При необходимости дополнительно определяли: клиренс креатинина, суточную экскрецию белка с мочой, альбумина с мочой, уровень кальция, мочевой кислоты, гликированного гемоглобина в сыворотке крови, тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, проводили пероральный глюкозотолерантный тест.

Для оценки реализации функций зрительной системы у здоровых детей и пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией отобраны методы исследования, наиболее полно, по нашему мнению, характеризующие ее деятельность: визометрия; рефрактометрия; кератометрия; компьютерная периметрия; ультразвуковая эхобиометрия; оптическая когерентная томография; доплеровское ангиографическое исследование сосудов глаза; электроретинография (ЭРГ) по стандартам регистрации, предложенным Международным обществом клинической электрофизиологии зрения (ISCEV); зрительно-вызванные потенциалы (ЗВП); биомикроскопия глаза с использованием бесконтактной (+90 дптр) и контактной (трехзеркальная линза Гольдмана) линз; фоторегистрация глазного дна. Для верификации друз ДЗН, а также дифференциации проминенции ДЗН при друзах от проминенции застойного диска с характерным расширением периневрального пространства применялось ультразвуковое сканирование глазного яблока и орбиты с прицельным осмотром склерального и орбитального отделов зрительного нерва в горизонтальной и фронтальной проекциях кольцевым офтальмологическим датчиком частотой 10 МГц (Tomey UD-6000, Япония).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение ( $M$ ), среднеквадратичное отклонение ( $SD$ ) и представляли в виде  $M \pm SD$ . Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .



**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ результатов исследования биохимического состава сыворотки крови в клинических группах позволил выявить ряд изменений (табл. 1).

У пациентов обеих групп с ЭАГ отмечено значительное повышение активности АлАТ и АсАТ, концентрации тощачковой глюкозы, мочевой кислоты и креатинина. Также выявлены нарушения минерального состава крови: отмечалось снижение содержания ионов кальция, магния и хлора. Концентрация холестерина, ЛПНП и ЛПОНП у пациентов с ЭАГ значительно превышали норму. У детей и подростков с друзами ДЗН отмечено снижение уровня ЛПВП по сравнению с пациентами без друз ДЗН.

Офтальмологическое обследование пациентов с ЭАГ показало, что скорректированная острота зрения в 100 % случаев составила 1,0. При исследовании периферического поля зрения с по-

мощью компьютерной периметрии по методикам SAP (Standart Automated Perimetry) были рассчитаны коэффициенты MS (mean sensitivity – средняя световая чувствительность сетчатки), MD (mean deviation – среднее отклонение светочувствительности сетчатки от нормы). У пациентов клинических групп величина MS была достоверно снижена по сравнению с нормой (табл. 2).

Необходимо отметить, что показатель MD имел значительную девиацию и его минимальные значения достигали –8,44 у пациентов с друзами, что в 8,5 раза меньше такого же значения у пациентов без друз. Это указывает на значительную глубину периметрических скотом, что может быть отражением наличия у некоторых пациентов с друзами структурных изменений зрительного нерва, предположительно компрессионного характера.

По данным осмотра глазного дна и тщательного анализа результатов фоторегистрации ни у одного из пациентов, в том числе с друзами ДЗН,

**Таблица 1**

*Сравнительный анализ биохимических показателей у пациентов с друзами ДЗН и без них, M ± SD*

Показатель	Контроль, n = 18 (36 глаз)	Пациенты с ЭАГ с друзами ДЗН, n = 42 (84 глаза)	Пациенты с ЭАГ без друз ДЗН, n = 8 (16 глаз)
Активность АлАТ, Ед/л	15,02 ± 3,12	22,48 ± 17,16*	25,19 ± 16,89*
Активность АсАТ, Ед/л	11,61 ± 3,45	29,52 ± 23,66**	36,01 ± 30,20**
Содержание глюкозы, ммоль/л	4,12 ± 0,58	5,04 ± 0,62***	5,23 ± 0,52***
Содержание мочевой кислоты, мкмоль/л	240,66 ± 23,93	375,07 ± 78,99***	339,84 ± 59,03***
Содержание креатинина, мкмоль/л	78,85 ± 4,72	90,73 ± 8,97***	89,83 ± 8,35***
Содержание триглицеридов, ммоль/л	1,05 ± 0,23	0,98 ± 0,34	0,86 ± 0,17*
Содержание холестерина, ммоль/л	3,05 ± 0,67	4,09 ± 0,76***	4,03 ± 0,75***
Содержание ЛПВП, ммоль/л	1,17 ± 0,30	1,36 ± 0,26**	1,52 ± 0,35**
Содержание ЛПНП, ммоль/л	1,19 ± 0,26	2,33 ± 0,54***	2,06 ± 0,76***
Содержание ЛПОНП, ммоль/л	0,27 ± 0,04	0,45 ± 0,16***	0,37 ± 0,09***
Содержание Са, ммоль/л	2,38 ± 0,13	2,25 ± 0,11***	2,29 ± 0,09*
Содержание Mg, ммоль/л	0,94 ± 0,11	0,83 ± 0,06***	0,83 ± 0,05**
Содержание Cl, ммоль/л	101,11 ± 2,62	99,38 ± 3,08**	99,52 ± 1,54*

*Примечание.* Здесь и в табл. 2–4 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (\* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,001$ , \*\*\* – при  $p < 0,0001$ ) и пациентов с ЭАГ с друзами ДЗН (# – при  $p < 0,05$ ).

**Таблица 2**

*Сравнительный анализ периметрических показателей у пациентов с друзами ДЗН и без них, M ± SD (min–max)*

Показатель	Контроль, n = 18 (36 глаз)	Пациенты с ЭАГ с друзами ДЗН, n = 42 (84 глаза)	Пациенты с ЭАГ без друз ДЗН, n = 8 (16 глаз)
MS	36,51 ± 0,49 (35,87–37,17)	34,86 ± 3,70* (24,48–39,98)	32,28 ± 3,51# (28,45–36,78)
MD	0,51 ± 0,59 (–0,02–1,17)	0,004 ± 1,93 (–8,44–2,54)	0,16 ± 0,72 (–1,0–0,99)

Таблица 3

Сравнительный анализ электрофизиологических показателей у пациентов с друзами ДЗН и без них,  $M \pm SD$ 

Показатель	Контроль, $n = 18$ (36 глаз)	Пациенты с ЭАГ с друзами ДЗН, $n = 42$ (84 глаза)	Пациенты с ЭАГ без друз ДЗН, $n = 8$ (16 глаз)
Паттерн ЗВП 1,0 Гц амплитуда, мкВ	14,71 ± 5,31	10,69 ± 5,68*	12,13 ± 5,39
Паттерн ЗВП 0,3 Гц амплитуда, мкВ	18,80 ± 7,30	11,94 ± 7,91*	13,61 ± 7,37
ЭРГ 50 амплитуда, мкВ	4,20 ± 1,11	2,88 ± 1,33*	2,54 ± 0,74***
ЭРГ N95, амплитуда, мкВ	6,47 ± 1,50	4,87 ± 2,06*	4,61 ± 1,08**
Межпиковая латентность P1-2, мс	6,69 ± 0,35	6,69 ± 0,55	6,66 ± 0,44*
Межпиковая латентность P2-3, мс	6,68 ± 0,44	8,38 ± 6,41	7,29 ± 1,11*
Межпиковая латентность P3-4, мс	6,83 ± 0,38	7,82 ± 2,09*	8,08 ± 1,36**
Амплитуда P1, мкВ	19,64 ± 6,15	13,53 ± 4,02***	13,39 ± 5,32*
Амплитуда P2, мкВ	49,94 ± 29,86	21,53 ± 11,03***	23,25 ± 10,53*
Амплитуда P3, мкВ	29,19 ± 20,64	13,34 ± 7,34***	16,69 ± 8,84*
Амплитуда P4, мкВ	27,61 ± 15,14	10,60 ± 5,89***	14,81 ± 9,59*
Осциляторный индекс	48,55 ± 22,60	14,93 ± 6,50***	17,03 ± 6,79***
Ганцфельд а-волна, амплитуда, мкВ	48,82 ± 8,98	41,31 ± 13,32*	29,02 ± 11,28***.#
Ганцфельд b-волна, амплитуда, мкВ	148,31 ± 21,09	113,31 ± 34,24***	87,98 ± 25,46***.#
Ритм. ЭРГ, 30 Гц	24,63 ± 7,61	16,54 ± 4,55***	13,60 ± 2,91***.#

не выявлено признаков патологических изменений зрительного нерва и симптомов, характерных для формирования гипертонической ангиопатии. Соотношение сосудов в большинстве случаев сохранялось 2:3, симптомы Салюса (артериовенозного перекреста) не обнаружены. У нескольких пациентов отмечалась некоторая извитость, расширение вен при нормальном состоянии артерий, что не является специфическим признаком гипертонического изменения сосудистого русла.

При анализе данных ЭРГ и ЗВП, представленных в табл. 3, установлено, что у детей и подростков обеих клинических групп отмечалось значительное снижение амплитуды паттерн-ЗВП на крупный и мелкий стимул, амплитуды паттерн ЭРГ, компонентов P50 и N95, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс центральных аваскулярных отделов сетчатки.

Снижение амплитуды осциляторных потенциалов у всех пациентов с ЭАГ на 65–69 % по сравнению с контролем говорит о выраженной ишемии внутренних слоев сетчатки [15, 16]. Различия в двух сравниваемых группах были получены при анализе Ганцфельд-ЭРГ на одиночную вспышку. У пациентов без друз практически в 1,5 раза была снижена амплитуда волн а и b, наблюдалась редукция потенциалов ритмической ЭРГ на 30 Гц. Единственной характеристикой, свидетельствующей о том, что друзы ДЗН усугубляют нарушения электрогенеза сетчатки, было снижение амплитуды зубца P4 осциляторных

потенциалов, что в некоторой степени позволяет считать данный показатель патогномичным ЭРГ-признаком друз ДЗН.

Сравнительный анализ результатов цветового доплеровского картирования орбитальных сосудов не выявил значимых различий в двух сравниваемых клинических группах (табл. 4). У пациентов, как с друзами ДЗН, так и без них, определено адаптивное повышение скоростных показателей кровотока в центральной артерии сетчатки на фоне повышения индекса резистентности и пульсового индекса. В задних коротких цилиарных артериях, представляющих собственно хориоидею, отмечалось снижение диастолической скорости кровотока на фоне повышения пульсового индекса и индекса резистентности по сравнению с нормой.

Различия в двух сравниваемых группах (дети и подростки с ЭАГ с друзами ДЗН и без них) отмечены только по уровню показателя систолической скорости кровотока в глазничной артерии, который был ниже у лиц с друзами, но в то же время превышал значения группы контроля.

В целом из представленного материала становится очевидным, что друзы ДЗН, выявленные у пациентов детского и подросткового возраста, практически не отягощают изменений зрительной системы, обусловленных артериальной гипертензией. Но в некоторых случаях являются причиной снижения световой и электрической чувствительности сетчатки вследствие компрессионного воздействия друз на глиальную ткань.

Таблица 4

Сравнительный анализ гемодинамических показателей у пациентов с друзами ДЗН и без них,  $M \pm SD$

Показатель	Контроль, $n = 18$ (36 глаз)	Пациенты с ЭАГ с друзами ДЗН, $n = 42$ (84 глаза)	Пациенты с ЭАГ без друз ДЗН, $n = 8$ (16 глаз)
Систолическая скорость в глазничной артерии, см/с	32,47 ± 6,44	40,97 ± 6,53***	45,64 ± 7,58***
Систолическая скорость в центральной артерии, см/с	8,72 ± 2,09	9,61 ± 2,28*	10,84 ± 1,73*
Диастолическая скорость в глазничной артерии, см/с	6,87 ± 2,67	9,66 ± 3,65***	10,88 ± 4,22**
Диастолическая скорость в ЗКЦА, см/с	3,57 ± 1,38	3,11 ± 1,19	2,59 ± 1,48*
Средняя скорость в глазничной артерии, см/с	13,81 ± 3,71	16,74 ± 4,23**	19,09 ± 5,12**
Средняя скорость в ЗКЦА, см/с	6,21 ± 1,97	5,45 ± 1,21*	5,72 ± 1,48
Пульсовой индекс ЗКЦА	1,13 ± 0,23	1,37 ± 0,38**	1,40 ± 0,33*
Пульсовой индекс в центральной артерии	1,26 ± 0,23	1,80 ± 0,82**	1,53 ± 0,42*
Индекс резистентности сосудистой стенки ЗКЦА	0,66 ± 0,08	0,69 ± 0,11	0,73 ± 0,11*
Индекс резистентности сосудистой стенки центральной артерии	0,70 ± 0,07	0,79 ± 0,20*	0,74 ± 0,10

Примечание. ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии.

В то же время остается открытым вопрос, почему частота встречаемости друз у детей с ЭАГ более чем в 20 раз превышает таковую у здоровых взрослых людей.

Оценивая полученные результаты, следует учесть, что друзы ДЗН относятся к гиалиновой дистрофии, возникающей в соединительной ткани, строме органов и стенке сосудов в исходе разнообразных патологических процессов [13, 14, 20]. Одним из пусковых моментов при этом может служить нарушение обмена в сосудистой ткани, приводящее к плазматическому пропитыванию, фибриноидному набуханию и к гиалинозу, которые часто рассматриваются как последовательные стадии дезорганизации соединительной ткани. Следует подчеркнуть, что гипертоническая болезнь, как правило, сопровождается плазматическим пропитыванием и последующим гиалинозом сосудистых стенок, особенно сосудов головного мозга и сетчатки глаза [1, 3, 4]. Следовательно, исходя из представленных данных об этиологии и некоторых патогенетических механизмах гиалиноза, можно предположить, что метаболические нарушения, рефлекторный спазм сосудов, сопутствующий или предшествующий артериальной гипертензии, могут служить пусковыми факторами альтерации сосудистой стенки, выходу плазмы и белковых фракций в ткань, что ведет к деградации коллагеновых волокон и адсорбции на них белков плазмы с последующей преципитацией и образованием гиалина. В настоящее время из-

вестно, что гиалин сосудистых стенок и гиалин в сосудистой ткани могут иметь существенные отличия в химическом составе. Кроме того, детский организм отличается от взрослого значительно более высокой проницаемостью соединительной ткани и сосудов микроциркуляторного русла, что объясняет интенсивность обменных процессов. Вероятно, вследствие этих возрастных особенностей у детей и подростков гиалиновые массы образуются преимущественно в периваскулярной соединительной ткани, поэтому в составе гиалина могут присутствовать хондроитинсульфаты А и С, способные связывать катионы кальция. Наличие у некоторых детей и подростков без друз ДЗН повышенного уровня ЛПВП может рассматриваться как фактор, препятствующий пропотеванию плазмы из сосудов в ткани.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей и подростков с ЭАГ в 80 % случаев наблюдается формирование гиалиново-капельной дистрофии в виде друз ДЗН. Это позволяет рассматривать повышение уровня артериального давления, наряду с изменением соотношения липопротеидов крови, в качестве факторов риска формирования данной дистрофии. Безусловно, для большего понимания механизма образования друз ДЗН и их влияния на зрительные функции требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боголюбская А.Ю. Комплексная оценка состояния органов-мишеней у больных артериальной гипертензией: дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
2. Кисляк О.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с артериальной гипертензией // Педиатрия. 2003. (2). 16–20.
3. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте. М., 2007. 288 с.
4. Колесникова Л.И. Диагностика, лечение, принципы профилактики артериальной гипертензии у детей и подростков: Методические рекомендации. Иркутск, 2010. 6 с.
5. Короленко А.В., Савина Ю.Н., Щуко А.Г. Изменения регионарного кровообращения у детей при амблиопии // XI Всероссийская науч.-практ. конф. «Федоровские чтения-2013»: сб. тез. М., 2013. 260 с.
6. Короленко А.В., Савина Ю.Н., Щуко А.Г. и др. Исследование регионарного кровообращения при дисбинокулярной амблиопии // Вестн. НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2012. 10. (5). 117–122.
7. Короленко А.В. Патогенетическое обоснование лазерплеоптики и бинариметрии в лечении рефракционной амблиопии у детей разного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2007.
8. Леонтьева И.В. Поражение органов-мишеней у детей и подростков с артериальной гипертензией // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2010. 55. (2). 30–41.
9. Розанов В.Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
10. Савина Ю.Н., Жукова С.И., Щуко А.Г. и др. Офтальмологические проявления эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков (Предварительное сообщение) // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. 2013. (4). 117–220.
11. Щуко А.Г., Жукова С.И., Юрьева Т.Н. Ультразвуковая диагностика в офтальмологии. М., 2013.
12. Щуко А.Г., Савина Ю.Н., Жукова С.И. и др. Роль высокоинформативных методов исследования в диагностике ранних изменений зрительной системы у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией // Актуальные вопросы современной офтальмологии: сб. Юбилейной Всерос. науч.-практ. конф. Волгоград, 2013. 218–221.
13. Ярыгин Н.Е., Серов В.В. Атлас патологической гистологии. М., 1977. 200 с.
14. Grippio T.M., Rogers S.W., Tsai J.C. Optic disc drusen // Glaukoma Today. 2012. (2). 19–24.
15. Kenyon G.T., Moore B., Jeffs J. et al. A model of high-frequency oscillatory potentials in retinal ganglion cells // Vis Neurosci. 2003 Sep–Oct. 20. (5). 465–80.
16. Marmor M.F., Holder G.E., Seeliger M.W., Shuichi Y. Standard for clinical electroretinography // Doc. Ophthalmol. 2004. 108. 107–114.
17. Rubinstein K., Ali M. Retinal complications of optic disc drusen // Br. J. Ophthalmol. 1982. 66. 83–95.
18. Sanders T.E., Gay A.J., Newman M. Drusen of the optic disk-hemorrhagic complications // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1970. 68. 186–218.
19. Spencer W.H. XXXIV Edward Jackson Memorial Lecture: drusen of the optic disc and aberrant axoplasmic transport // Ophthalmology. 1978. 85. 21–38.
20. Tso M.O. Pathology and pathogenesis of drusen of the optic nerve head // Ophthalmology. 1981. 88. 1066–1080.
21. Optic nerve head drusen. Handbook of ocular disease management. Jobson Publishing L.L.C., 2001.
22. Wilkins J.M., Pomeranz H.D. Visual manifestations of visible and buried optic disc drusen // J. Neuroophthalmol. 2004. 24. 125–129.



## **RISK FACTORS OF FORMATION OF OPTIC NERVE DRUSEN IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION**

**Andrey Gennadevich SHCHUKO<sup>1,2</sup>, Tatyana Nikolaevna YUREVA<sup>1,2</sup>, Yuliya Nikolaevna SAVINA<sup>1</sup>, Anna Vladimirovna KOROLENKO<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 664033, Irkutsk, Lermontova str., 337*

<sup>2</sup> *Irkutsk Institute of Postgraduate Medical Education 664079, Irkutsk, m/d Ubileiny, 100*

---

The paper presents the examination data of children and adolescents with essential hypertension. The analysis of results of the blood serum biochemical composition investigation has been carried out; the characteristic of the main functional disorders of ophthalmic status of patients with and without optic disc drusen was presented. The information on the early pre-clinical manifestations of hypertensive angiohorioiretinopathy was obtained. Risk factors of formation of the optic disc drusen have been revealed.

---

**Key words:** children, essential hypertension, optic disc drusen.

*Shchuko A.G. – doctor of medical sciences, professor, director, head of the chair for ocular diseases, e-mail: shishkinamntk@mail.ru*

*Yureva T.N. – doctor of medical sciences, deputy-director on scientific work, associate professor of the chair for ocular diseases, e-mail: tnyurieva@mail.ru*

*Savina Yu.N. – ophthalmologist, e-mail: dalgetti@mail.ru*

*Korolenko A.V. – candidate of medical sciences, head of children department*

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМЫ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

**Сергей Александрович ПЕРВУХИН, Майя Николаевна ЛЕБЕДЕВА,  
Александр Александрович ЕЛИСТРАТОВ, Виктор Викторович РЕРИХ,  
Михаил Анатольевич САДОВОЙ**

*ФГБУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

Проанализированы результаты лечения и исход заболевания у 60 пациентов с осложненной травмой шейного отдела позвоночника на уровне сегментов спинного мозга C3–Th1: группа А – полное повреждение спинного мозга (ASIA A), 35 больных; группа В – неполное повреждение (ASIA B), 16 человек; группа С – неполное повреждение (ASIA C), 9 пациентов. Объективизация тяжести состояния больных проводилась в динамике по шкалам SOFA и APACHE II. Установлено, что особенностью течения травматической болезни спинного мозга являлось развитие полиорганной недостаточности с присоединением инфекционных осложнений, частота которых у больных группы А была достоверно выше. Это обстоятельство определяло сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительность нахождения в стационаре и показатели госпитальной летальности. Показано, что основным прогностическим критерием неблагоприятного течения травматической болезни спинного мозга является число органов с дисфункцией. При этом критическими являются 1-, 7-, 10-е сутки наблюдения. Балльная оценка по шкале APACHE II может применяться с целью прогнозирования исхода заболевания.

**Ключевые слова:** осложненная травма шейного отдела позвоночника, повреждение спинного мозга, полиорганная недостаточность, сепсис, летальность.

В 10–30 % случаев переломы шейного отдела позвоночника сопровождаются повреждением спинного мозга. Результатом травмы спинного мозга с полным анатомическим или функциональным его перерывом, сопровождающимся прерыванием потока нисходящей возбуждающей импульсации, является нарушение функции практически всех жизнеобеспечивающих органов и систем организма с высокой вероятностью неблагоприятного исхода [1, 2, 5]. Гемодинамические сдвиги, возникающие на фоне прекращения эфферентной симпатической импульсации, характеризуются стойкой брадикардией, потерей базального тонуса мышц сосудистой стенки, увеличением объема венозного русла с развитием гипотензии и нарушением перфузии органов и тканей [6, 9]. Паралич межреберных мышц и мышц живота сопровождается развитием альвеолярной гиповентиляции, ослаблением кашлевого реф-

лекса, задержкой секрета в трахеобронхиальном дереве, что на фоне нейроген-индуцированной иммуносупрессии приводит к развитию инфекционных осложнений. Спинальная травма часто сопровождается атонией желудка и кишечника. Паралитический илеус может продолжаться от двух до четырех недель с высоким риском транслокации микробной флоры через нарушенный кишечный барьер [4]. При травме спинного мозга практически всегда поражается мочевыделительная система, развивается дисфункция со стороны эндокринной системы, нарушается терморегуляция и водно-электролитный обмен. У пациентов с тетраплегией или параплегией в течение первых двух недель с момента травмы частота тромбозов глубоких вен достигает 49–72 % с развитием тромбоэмболии легочной артерии у 4,6 % пациентов.

*Первухин С.А. – к.м.н., зав. ОПИТ, e-mail: spervuhin@niito.ru*

*Лебедева М.Н. – д.м.н., главный научный сотрудник, зам. главного врача по анестезиологическому обеспечению, e-mail: mlebedeva@niito.ru*

*Елистратов А.А. – врач-анестезиолог-реаниматолог*

*Рерих В.В. – д.м.н., проф., руководитель отделения патологии позвоночника*

*Садовой М.А. – д.м.н., проф., директор*

Наряду с высокой распространенностью позвоночно-спинномозговой травмы шейного отдела позвоночника и высокой летальностью пострадавших, критерии прогнозирования течения заболевания до сих пор четко не определены.

Цель исследования – определить возможные прогностические критерии течения заболевания в остром периоде травматической болезни спинного мозга.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ течения заболевания у 60 пациентов с тяжелой осложненной травмой шейного отдела позвоночника на уровне сегментов спинного мозга С3–Тh1, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии в период 2009–2013 гг. Тяжесть повреждения спинного мозга оценивали по классификации Американской ассоциации по спинальным повреждениям и Международного общества по параплегии ASIA/IMSOP (1992).

В зависимости от степени исходного неврологического дефицита были выделены три группы больных: группа А, полное повреждение спинного мозга (ASIA А): полное нарушение проводимости с отсутствием двигательных и чувствительных функций (35 человек); группа В, неполное повреждение (ASIA В): двигательные функции отсутствуют ниже уровня повреждения, но сохранены элементы чувствительности (16 человек); группа С, неполное повреждение (ASIA С): двигательные функции сохранены ниже уровня повреждения при силе большинства ключевых мышц менее 3 баллов (9 человек).

Распределение больных в зависимости от степени неврологического дефицита и уровня повреждения спинного мозга и корешков представлены в табл. 1. Возраст больных в среднем составил: в группе А – 33,4 ± 13,0 года, в груп-

пе В – 36,1 ± 16,1 года, в группе С – 37,6 ± 16,6 года. Мужчин было 57 (95 %). Выделенные группы клинических наблюдений были сопоставимы по возрасту (критерий Колмогорова–Смирнова,  $p > 0,5$ ).

Причинами осложненной травмы шейного отдела явились: травма при нырянии в воду – 25 (41,7 %) пациентов, падение с высоты – 23 (38,3 %) и дорожно-транспортное происшествие – 12 (20 %) пациентов. Всем больным было выполнено хирургическое лечение, направленное на декомпрессию содержимого позвоночного канала, восстановление биомеханической оси и стабилизацию травмированного отдела позвоночника. После хирургического вмешательства больные переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Основные направления интенсивного лечения в условиях ОРИТ включали: фармакологическую защиту спинного мозга (раннее назначение глюкокортикоидов); поддержание адекватного перфузионного давления; респираторную терапию (концепция протективной вентиляции легких); профилактику экзогенного инфицирования; кинезотерапию; побудительную спирометрию; глубокое дыхание; стимуляцию откашливания; нутритивную терапию; профилактику стрессовых язв; стимуляцию перистальтики, опорожнение кишечника; профилактику тромбоза глубоких вен; контроль инфекционных осложнений.

Обязательный мониторинг безопасности включал проведение непрерывной пульсоксиметрии и капнографии, регистрацию ЭКГ, частоты сердечных сокращений и температуры тела, контроль артериального и центрального венозного давления с помощью аппарата Infinity Gamma XL (Dräger, Германия), газового состава и кислотно-основного состояния крови (GEM Premier 3000, США).

Регистрировали число больных, нуждавшихся в пролонгированной искусственной венти-

Таблица 1

Распределение больных с учетом уровня повреждения спинного мозга и степени неврологического дефицита

Группа	Неврологический дефицит	Уровень повреждения спинного мозга, n			Всего, n (%)
		С3–С4	С5–С6	С7–Тh1	
Группа А	Тетраплегия	6	6	0	12 (20)
	Верхний парапарез, нижняя параплегия	1	21	1	23 (38,3)
Группа В	Тетраплегия	1	1	0	2 (3,3)
	Верхний парапарез, нижняя параплегия	3	9	2	14 (23,3)
Группа С	Верхний парапарез	1	1	0	2 (3,3)
	Тетрапарез	0	5	2	7 (11,7)
Итого, n (%)		12 (20)	43 (71,7)	5 (8,3)	60 (100)

ляции легких (ИВЛ), длительность ИВЛ, сроки проведения трахеостомии, частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, частоту симпатомиметической поддержки, структуру и выраженность органной дисфункции по шкале SOFA, оценку тяжести состояния по шкале APACHE II в динамике (на первые, третьи, седьмые и десятые сутки после госпитализации), длительность пребывания в ОРИТ, длительность госпитализации, летальность.

Стандартная обработка вариационных рядов включала подсчет значений средних арифметических величин ( $M$ ), стандартных отклонений ( $\sigma$ ) и доверительных интервалов ( $m$ ). Сравнение вариационных рядов осуществляли с помощью непараметрических критериев Колмогорова – Смирнова и точного теста Фишера, считая достоверными различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Течение заболевания у больных всех групп характеризовалось развитием полиорганной дисфункции. У 48 (80 %) пациентов развилась органная дисфункция с вовлечением от 1 до 7 органов: у 9 (15 %) – моноорганная, у 35 (58,3 %) – полиорганная. У большинства больных группы А полиорганная недостаточность преобладала над моноорганной и развивалась статистически значимо чаще, чем у пациентов групп В и С (критерий Колмогорова–Смирнова, значение  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Наиболее часто органная дисфункция манифестировала с развития дыхательной, сердечно-сосудистой и гастроинтестинальной недостаточности с последующим присоединением почечной, печеночной, гемостазиологической, церебральной недостаточности и сепсиса (см. табл. 2).

Тяжесть дыхательной недостаточности в нашем исследовании зависела как от уровня, так и от характера повреждения спинного мозга. Так, в группе А (полное повреждение) длительная ИВЛ (более двух суток) проводилась у 32 (91,4 %) больных, тогда как в группе В (неполное повреждение) только у 8 (50 %) больных, а в группе С продленная ИВЛ не потребовалась. Трахеостомия выполнялась у 29 (82,6 %) больных группы А и у восьми (50 %) больных группы В через  $2,6 \pm 1,2$  и  $2,0 \pm 0,5$  дня соответственно ( $p = 0,002$ ). Известно, что неспособность к эвакуации мокроты наряду с увеличением продукции бронхиального секрета, вследствие нарушения нейрогенного контроля секреторных желез, приводит к развитию обструктивных и рестриктивных нарушений с последующим присоединением инфекционных осложнений [3, 7]. ИВЛ-ассоциированная пневмония осложнила течение заболевания у 24 (68,6 %) больных группы А и у 6 (37,5 %) пациентов группы В. В группе С госпитальная пневмония диагностирована у двух (22,2 %) больных. Длительность ИВЛ в группе А была от 2 до 72 суток, в группе В – от 2 до 54 суток, что в среднем составило  $26,6 \pm 22,4$  и  $16,9 \pm 16,3$  суток соответственно (различие не достоверно,  $p = 0,436$ ).

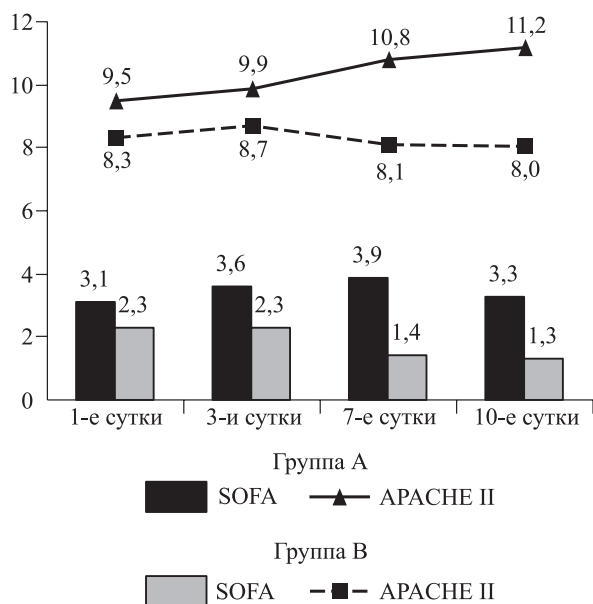
Нестабильность гемодинамики чаще регистрировалась у больных группы А. Вследствие дисфункции сердечно-сосудистой системы симпатомиметическая поддержка проводилась у 22 (62,9 %) больных группы А и у семи (43,8 %) – группы В. В группе С применение вазоактивных препаратов не потребовалось. Это подтверждается исследованиями других авторов, которыми показано, что в остром периоде травмы при полном нарушении проводимости изменения центральной гемодинамики носят более выраженный характер [6, 9].

Таблица 2

Частота и характер органных дисфункций и сепсиса в группах наблюдения

Вид недостаточности	Группа А, n = 35	Группа В, n = 16	Группа С, n = 9
Изолированная органная, n (%)	4 (11,4)	4 (25)	1 (11,1)
Полиорганная недостаточность, n (%)	29 (82,9)	5 (31,3) 0,0005	1 (11,1) 0,0001
Число органов с дисфункцией	$3,3 \pm 1,9$	$2,3 \pm 2,1$	$0,6 \pm 1,3$
Респираторная, n (%)	24 (68,6)	6 (37,5)	2 (22,2)
Сердечно-сосудистая, n (%)	22 (62,9)	7 (43,8)	–
Гастроинтестинальная, n (%)	20 (57,1)	4 (25)	1 (11,1)
Почечная, n (%)	6 (17,1)	2 (12,5)	–
Печеночная, n (%)	9 (25,7)	5 (31,3)	1 (11,1)
Гемостазиологическая, n (%)	23 (65,7)	8 (50)	1 (11,1)
Церебральная, n (%)	9 (25,7)	2 (12,5)	1 (11,1)
Сепсис, n (%)	10 (28,6)	3 (18,6)	–





**Рис.** Тяжесть состояния и выраженность органной дисфункции в баллах по шкалам SOFA и APACHE II у больных группы А и В в динамике

Главной целью интенсивной терапии на ранних этапах является поддержание жизнедеятельности организма больного, что минимизирует органную дисфункцию и предупреждает развитие полиорганной недостаточности. Для объективизации тяжести состояния и выраженности органной дисфункции проведена оценка баллов в динамике по шкалам SOFA и APACHE II у больных группы А и В (см. рисунок).

В первые сутки госпитализации в ОРИТ средний балл по шкалам APACHE II и SOFA у больных группы А был достоверно выше, чем у больных группы В (критерий Колмогорова–Смирнова, значение  $p = 0,006$  при оценке по APACHE II и  $p = 0,005$  – по SOFA). На 3-и сутки отмечается увеличение тяжести состояния при оценке по APACHE II у больных обеих групп, при оценке по SOFA – только у больных группы А, однако установленные различия между группами были статистически не значимы. Исследование в динамике показало нарастание тяжести состояния и

органной дисфункции на 7-е и 10-е сутки терапии у больных группы А, тогда как у больных группы В на 7-е и 10-е сутки наблюдались стабилизация состояния и уменьшение выраженности органной дисфункции. Сравнительная оценка на 7-е и 10-е сутки показала статистическую значимость различий между группами (критерий Колмогорова–Смирнова, значение  $p < 0,002$ ).

Сепсис диагностирован у 10 (28,6 %) больных группы А и у 3 (18,6 %) – группы В. Наиболее часто развивался сепсис пульмоногенного генеза на фоне течения ИВЛ-ассоциированной пневмонии – у семи (53,8 %) из 13 пациентов. У трех (23,1 %) больных причиной развития сепсиса стала катетер-ассоциированная инфекция кровотока, еще у трех – интестинальная недостаточность вследствие тяжелого пареза кишечника.

Наиболее часто положительная динамика в неврологическом статусе в виде увеличения объема движений и силы в ключевых мышцах, а также улучшения чувствительности ниже уровня повреждения наблюдалась у больных групп В и С. Это вполне согласуется с данными других исследователей, которые сообщали, что исходно сохранная поверхностная чувствительность является благоприятным фактором для восстановления моторных функций и что у пациентов с исходной проводниковой анестезией наилучшие результаты восстановления моторики прогнозировались только при условии проведения экстренной операции в остром периоде травмы нижнешейного отдела позвоночника [8, 10].

Больные группы А, вследствие высокой частоты инфекционных осложнений, нуждались в значительно более длительном пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре. Результаты интенсивной терапии в группах наблюдения представлены в табл. 3.

Госпитальная летальность среди больных, включенных в настоящее исследование, составила 11 (18,3 %) из 60: в 2009 г. – 2 (22,2 %), в 2010 г. – 2 (16,7 %), в 2011 г. – 4 (36,4 %), в 2012 г. – 3 (21,4 %). В 2013 г. неблагоприятных исходов не было. Более высокая частота развития

**Таблица 3**

Результаты лечения и исхода заболевания в группах наблюдения

Результат	Группа А, $n = 35$	Группа В, $n = 16$	Группа С, $n = 9$
Уменьшение неврологического дефицита, $n$ (%)	4 (11,4)	8* (50)	6* (66,7)
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	$29,4 \pm 24,1$	$14,1 \pm 15,9^*$	$4,6 \pm 5,1^{***}$
Длительность госпитализации, сут	$50,7 \pm 41,1$	$27,6 \pm 15,5^*$	$20,2 \pm 9,4^*$
Летальность, $n$ (%)	9 (25,7)	2 (12,5)	–

*Примечание.* Обозначены статистически значимые отличия от величины соответствующего показателя при  $p < 0,05$ : \* – лиц группы А, \*\* лиц группы В.

Таблица 4

Сравнительная характеристика течения заболевания в острый период травмы

Показатель	Группа 1 (благоприятный исход), n = 40	Группа 2 (летальный исход), n = 11	p
Возраст, лет	38,4 ± 16,8	33,5 ± 12,8	0,968
Повреждение спинного мозга ASIA A, n (%)	26 (65)	9 (81,8)	0,248
Тетраплегия, n (%)	9 (22,5)	3 (27,3)	0,511
Верхний парапарез, нижняя параплегия, n (%)	17 (42,5)	6 (54,5)	0,355
Повреждение спинного мозга ASIA B, n (%)	14 (35)	2 (18,2)	0,248
Тетраплегия, n (%)	2 (5)	0	0,612
Верхний парапарез, нижняя параплегия, n (%)	12 (30)	2 (18,2)	0,358
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	25,8 ± 24,1	20,5 ± 18,2	0,564
Длительность ИВЛ, сут	25,7 ± 22,6	21,5 ± 18,5	0,809
Сепсис, n (%)	6 (15)	7 (63,6)	0,029
Полиорганная недостаточность, n (%)	27 (67,5)	11 (100)	0,025
Число органов с дисфункцией	2,3 ± 1,5	5,4 ± 1,6	0,0001
APACHE II, 1-е сутки	8,5 ± 2,8	11,4 ± 2,3	0,008
APACHE II, 3-е сутки	8,6 ± 3,0	12,6 ± 6,3	0,082
APACHE II, 7-е сутки	8,8 ± 3,0	13,8 ± 6,1	0,033
APACHE II, 10-е сутки	8,4 ± 2,3	17,2 ± 6,7	0,003
SOFA, 1-е сутки	2,4 ± 1,6	4,2 ± 2,8	0,266
SOFA, 3-е сутки	2,7 ± 1,9	4,9 ± 3,1	0,304
SOFA, 7-е сутки	2,4 ± 2,1	5,7 ± 3,1	0,010
SOFA, 10-е сутки	1,7 ± 1,5	6,3 ± 3,4	0,002

органной дисфункции и сепсиса стала причиной, определяющей высокую госпитальную летальность у больных группы А.

С целью определения риска развития неблагоприятного исхода и прогнозирования течения острого периода позвоночно-спинномозговой травмы шейного отдела позвоночника нами проведен сравнительный анализ клинических показателей у больных с благоприятным и летальным исходом (табл. 4). Как следует из табл. 4, у больных с летальным исходом преобладала травма с полным повреждением спинного мозга ASIA A. С первых суток нахождения в ОРИТ у больных с летальным исходом при оценке по шкале APACHE II отмечен достоверно более высокий балл, что объективно отражало тяжесть исходного состояния больных с неблагоприятным исходом. Дальнейшее течение заболевания у больных группы ASIA A характеризовалось развитием септических осложнений, нарастанием тяжести состояния и органных дисфункций. Достоверные различия между 1-й и 2-й группами по шкалам APACHE II и SOFA отмечены на 7-е и 10-е сутки наблюдения, в то время как у больных с благоприятным исходом к 10-м суткам отмечалось уменьшение тяжести состояния и органных дисфункций по сравнению с исходными значениями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение травматической болезни спинного мозга характеризуется развитием полиорганной недостаточности и присоединением инфекционных осложнений. Полное повреждение спинного мозга требует длительной комплексной интенсивной терапии ввиду высокой частоты развития пневмонии и сепсиса. Основным прогностическим критерием неблагоприятного течения травматической болезни спинного мозга является число органов с дисфункцией. Балльная оценка по шкале APACHE II может применяться с целью прогнозирования исхода заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волков С.Г., Верещагин Е.И. Нейропротекция кетаминем в составе комплексной терапии в остром периоде спинно-мозговой травмы // Медицина и образование в Сибири. 2012. (6). <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=879>
2. Ершов Н.И., Усиков В.Д., Куфтов В.С. Хирургическое лечение больных с повреждениями позвоночника и спинного мозга по данным МУЗ «Брянская городская больница № 1» // Травматология и ортопедия России. 2007. (1). 12–15.
3. Зверьков А.В., Зузова А.П. Особенности профилактики нозокомиальной пневмонии у больных с

острым нарушением мозгового кровообращения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013. (2). 95–105.

4. Кирилина С.И., Шевченко В.П., Лебедева М.Н. и др. Раннее энтеральное питание при синдроме кишечной недостаточности в хирургической вертебрологии // Анестезиология и реаниматология. 2004. (4). 63–68.

5. Некрасов М.А., Некрасов А.К. Патогенез нарушений функций спинного мозга при острой закрытой тяжелой позвоночно-спинальной травме // Вестн. Ивановской мед. академии. 2007. (3–4). 102–103.

6. Редкокаша Л.Ю., Лукашов К.В., Чепишко С.Я. и др. Общие закономерности гемодинамических нарушений в остром периоде позвоночно-спинномозговой травмы на шейном уровне // Общая реаниматология. 2005. (4). 19–22.

7. Ульянов В.Ю., Норкин И.А., Макаркина Е.В., Щуковский В.В. Антибактериальная терапия бронхолегочных осложнений у пациентов с травмой шейного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника. 2010. (3). 72–76.

8. Шелякина О.В., Ступак И.Н., Михайлов В.П. Особенности ранней реабилитации больных с позвоночно-спинномозговой травмой в условиях стационара // Медицина и образование в Сибири. 2009. (5). <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=377>

9. Hadley M.N., Walters B.C., Grabb P. et al. Blood pressure management after acute spinal injury // Neurosurgery. 2002. (50). 58–62.

10. Harris M.B., Sethi R.K. The initial assessment and management of the multiple-trauma patient with an associated spine injury // Spine. 2006. (31). 9–15.

## THE CAPABILITIES OF PREDICTING DISEASE PROGRESSION IN THE ACUTE PERIOD OF COMPLICATED CERVICAL SPINE INJURY

**Sergey Aleksandrovich PERVUKHIN, Maiya Nikolaevna LEBEDEVA, Aleksandr Aleksandrovich ELISTRATOV, Viktor Viktorovich RERIKH, Mikhail Anatolevich SADOVOY**

*Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

The results of treatment and outcome of 60 patients with complicated cervical spine injury of the C3–T1 level have been analyzed: group A included 35 patients with complete spinal cord injury (ASIA A); group B consisted of 16 patients with incomplete injury (ASIA B); group C comprised 9 patients with incomplete injury (ASIA C). The severity of patient condition was objectivated over time using the SOFA and APACHE II scales. The feature of traumatic disease of the spinal cord was found to be the development of multiple organ failure with secondary infectious complications, the rate of which in patients of the group A was statistically significantly higher. This fact determined the period of stay at the critical and intensive care department, length of hospital stay, and hospital mortality figures. The main prognostic criterion of an unfavorable course of traumatic disease of the spinal cord is the number of dysfunctional organs. In this case, the 1st, 7th, and 10th days of observation are crucial. The APACHE II score may be used to predict disease outcome.

**Key words:** complicated cervical spine injury, spinal cord injury, multiple organ failure, sepsis, mortality.

*Pervukhin S.A. – candidate of medical sciences, head of department, e-mail: spervuhin@niito.ru*

*Lebedeva M.N. – doctor of medical sciences, chief researcher, deputy head physician on anesthesia service, e-mail: mlebedeva@niito.ru*

*Elistratov A.A. – anesthesiologist, resuscitator*

*Rerikh V.V. – doctor of medical sciences, professor, head of the department spine pathology*

*Sadovoiy M.A. – doctor of medical sciences, professor, director*

## ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМОЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

**Сергей Александрович ПЕРВУХИН, Майя Николаевна ЛЕБЕДЕВА,  
Александр Александрович ЕЛИСТРАТОВ, Алексей Викторович ПАЛЬМАШ,  
Екатерина Алексеевна ФИЛИЧКИНА**

*ФГБУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

Проведен ретроспективный сравнительный анализ течения заболевания у 52 пациентов с осложненной травмой шейного отдела позвоночника. Тяжесть повреждения спинного мозга оценивали по классификации Американской ассоциации по спинальным повреждениям и Международного общества по параплегии (ASIA/IMSOP). Регистрировали: показатели респираторного паттерна, торакопульмональной податливости, газовый состав крови, количество больных, нуждавшихся в пролонгированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), длительность ИВЛ, частоту развития нозокомиальной пневмонии, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Установлено, что течение заболевания у больных с полным повреждением спинного мозга сопровождалось развитием острой дыхательной недостаточности сложного генеза в 70,3 % случаев. Вентилятор-ассоциированная пневмония осложнила течение заболевания у этой категории пострадавших в 81,3 % случаев, что требовало проведения длительной ИВЛ у 91,4 % больных. Тяжелая дыхательная недостаточность на фоне септической пневмонии привела к неблагоприятному исходу заболевания у 18,9 % пациентов с полным повреждением спинного мозга.

**Ключевые слова:** осложненная травма позвоночника, дыхательная недостаточность, респираторная терапия, вентилятор-ассоциированная пневмония, сепсис, летальность.

Респираторные осложнения – наиболее частая причина заболеваемости среди пациентов с острым повреждением спинного мозга (до 80 % от общего количества осложнений) и самая распространенная причина смерти у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой (ПСМТ) шейного отдела (до 86 % случаев смерти после острого повреждения спинного мозга) [1, 2, 5–8]. Следствием травмы спинного мозга является рефлекторная депрессия ниже уровня его повреждения в результате прерывания потока нисходящей возбуждающей импульсации из вышележащих центров, что клинически проявляется развитием нейрогенного шока. Паралич межреберных мышц и мышц живота приводит к альвеолярной гиповентиляции и нарушению дренажной функции легких, обуславливая задержку секрета в трахеобронхиальном дереве и возникновение пневмонии. Развивающаяся системная гипоксе-

мия способствует прогрессированию инфекционно-воспалительных осложнений и усугублению ишемии спинного мозга.

Наличие острой дыхательной недостаточности требует длительной респираторной терапии, проведение которой в максимально ранние сроки после тяжелой спинно-мозговой травмы способствует снижению частоты легочных осложнений и повышению выживаемости [9, 10]. В литературных источниках недостаточно широко освещено значение степени исходного неврологического дефицита у больных с ПСМТ шейного отдела в развитии дыхательной недостаточности, что и послужило целью настоящего исследования (оценить тяжесть дыхательной недостаточности у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника в зависимости от степени исходного неврологического дефицита).

*Первухин С.А. – к.м.н., зав. ОПИТ, e-mail: spervuhin@niito.ru*

*Лебедева М.Н. – д.м.н., главный научный сотрудник, зам. главного врача по анестезиологическому обеспечению*

*Елистратов А.А. – врач-анестезиолог-реаниматолог*

*Пальмаш А.В. – врач-анестезиолог-реаниматолог*

*Филичкина Е.А. – врач-анестезиолог-реаниматолог*



## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный сравнительный анализ течения заболевания у 52 пациентов с тяжелой осложненной травмой шейного отдела позвоночника, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна в период 2009–2014 гг. Тяжесть повреждения спинного мозга оценивали по классификации Американской ассоциации по спинальным повреждениям и Международного общества по параплегии – ASIA/IMSOP (1992). В исследование включались пациенты с ПСМТ на уровне сегментов С4–С7 с повреждением спинного мозга ASIA А и В. Критерии исключения: постреанимационная болезнь, аспирация пищевыми массами, легочное кровотечение.

Для оценки тяжести дыхательной недостаточности больные были разделены на две группы в зависимости от степени исходного неврологического дефицита: группа А – полное повреждение спинного мозга (ASIA А, полное нарушение проводимости ниже уровня повреждения с отсутствием двигательных и чувствительных функций, 37 человек) и группа В – неполное повреждение (ASIA В, двигательные функции отсутствуют ниже уровня повреждения, но сохранены элементы чувствительности, 15 пациентов). Средний возраст больных в группе А составил  $32,9 \pm 13,0$  года, в группе В –  $38,3 \pm 17,4$  года ( $p > 0,05$ ). Больных мужского пола было 35 (94,6 %). Причинами осложненной травмы шейного отдела явились травма при нырянии в воду у 22 (42,3 %), падение с высоты у 15 (28,8 %), дорожно-транспортное происшествие у 11 (21,2 %), удар тяжелым предметом сверху у четырех (7,7 %) пациентов. Все больные поступили на лечение в остром периоде травматической болезни спинного мозга.

При поступлении в стационар пострадавшим проводилось анамнестическое, общеклиническое, неврологическое, рентгенологическое обследование, магнитно-резонансная томографическая и компьютерно-томографическая диагностика. Всем больным было выполнено хирургическое лечение, направленное на декомпрессию содержимого позвоночного канала, восстановление биомеханической оси и стабилизацию травмированного отдела позвоночника. После хирургического вмешательства больные переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где выполнялось комплексное лечение. Одним из его основных компонентов являлась респираторная терапия, которая проводилась с использованием аппаратов для проведения ИВЛ Dräger, Германия (Savina, Evita XL, Infinity). Цель

респираторной терапии – достижение и поддержание адекватного газообмена, снижение энергетической цены работы дыхания пациента и оптимизация его комфорта, обеспечение наибольшей безопасности в отношении повреждения альвеол. Параметры вентиляции подбирались таким образом, чтобы обеспечивалась норма капния (парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови  $P_aCO_2$  в пределах 35–45 мм рт. ст.) и целевые значения парциального напряжения кислорода в артериальной крови давления кислорода  $P_aO_2 > 65$  мм рт. ст. и pH 7,35–7,45. Предпочтение отдавалось вентиляции с управлением по давлению (PC, BiPAP, APRV, CPAP). Для обеспечения пролонгированной ИВЛ придерживались концепции протективной вентиляции легких: дыхательный объем 5–10 мл/кг, давление плато  $P_{plat} < 35$  см вод. ст., положительное давление в конце выдоха 5–15 см вод. ст. [3]. При необходимости длительной ИВЛ проводили раннюю трахеостомию. Для улучшения дренажной функции легких выполняли кинезотерапию, побудительную спирометрию, глубокое дыхание, стимуляцию откашливания.

Механические свойства легких оценивали на основании следующих параметров: частота аппаратных вдохов (F), дыхательный объем (Vt), минутный объем дыхания (MV), пиковое давление вдоха (PIP), положительное давление конца выдоха (PEEP), торакопульмональная податливость ( $C_{stat}$ ), расчеты показателей респираторного паттерна выполняли с использованием автоматизированных тестов вентилятора. Газовый состав контролировали с помощью газоанализатора GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory, США), оценивали  $P_aO_2$ ,  $P_aCO_2$ , долю кислорода во вдыхаемом воздухе ( $FiO_2$ ), индекс оксигенации ( $P_aO_2/FiO_2$ ), альвеолярно-артериальный градиент по кислороду ( $AaDO_2$ ).

Исследование проводили в 1-, 3-, 7-, 10-, 15-е сутки проведения респираторной терапии. Для объективизации степени тяжести состояния пациентов использовали шкалы APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) и SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Регистрировали количество больных, нуждавшихся в пролонгированной ИВЛ, длительность ИВЛ, частоту развития нозокомиальной пневмонии, длительность пребывания в ОРИТ, сроки стационарного лечения, летальность.

Стандартная обработка вариационных рядов включала подсчет значений средних арифметических величин ( $M$ ), стандартных отклонений ( $\sigma$ ) и ошибок средних ( $m$ ). Достоверность различий количественных и качественных показателей между двумя группами оценивалась с помощью

критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера соответственно. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что дыхательная недостаточность является ведущей причиной развития осложнений. К основным дыхательным мышцам относятся диафрагма (С3–С5) и межреберные мышцы (Th1–Th11), к дополнительным – грудинно-ключично-сосцевидные, трапециевидные (иннервируются XI парой ЧМН) и лестничные (С3–С8). Выдох является пассивным, но форсированный выдох и кашель, необходимые для очистки дыхательных путей от секрета, требуют участия мышц брюшной стенки (Th6–Th12). Вследствие этого у пациентов с осложненной травмой шейного отдела позвоночника с нарушением иннервации дыхательной мускулатуры респираторная поддержка должна являться одним из ключевых моментов интенсивной терапии.

В нашем исследовании течение заболевания в остром периоде спинальной травмы характеризовалось развитием острой дыхательной недостаточности центрального генеза, вследствие пареза дыхательной мускулатуры, что требовало проведения длительной ИВЛ (более 48 ч) у 40 (76,9 %) пациентов. При этом в группе А длительная ИВЛ потребовалась у 32 (91,4 %) больных, в то время как в группе В – у восьми (53,3 %) ( $p = 0,016$ ).

Сравнительная оценка параметров респираторного паттерна у пациентов с длительной ИВЛ (более 48 ч) показывала увеличение в динамике пикового давления вдоха, частоты дыхания и положительного давления в конце выдоха в обеих

группах с максимальными значениями на 7-е и 10-е сутки наблюдения наряду с уменьшением торакопульмональной податливости (табл. 1). У пациентов группы В на 15-е сутки отмечалось улучшение механических свойств легких, что отражалось более высокой торакопульмональной податливостью и меньшим значением пикового давления вдоха. Однако при статистическом анализе параметров респираторной поддержки достоверных различий между группами не обнаружено. Выявленное ухудшение биомеханики дыхания было напрямую связано с развитием бронхолегочных осложнений в раннем периоде ПСМТ, что полностью согласуется с данными других авторов, которые сообщали, что неспособность к эвакуации мокроты наряду с увеличением продукции бронхиального секрета, вследствие нарушения нейрогенного контроля секреторных желез, приводят к развитию обструктивных и рестриктивных нарушений с последующим присоединением инфекционных осложнений [1, 4, 5, 8]. В нашем наблюдении вентилятор-ассоциированная пневмония осложнила течение заболевания у 26 (81,3 %) больных группы А и у пяти (62,5 %) пациентов группы В ( $p = 0,016$ ). Прогрессирование пневмонии привело к развитию пульмоногенного сепсиса у восьми (25 %) больных группы А и у одного (12,5 %) – группы В ( $p = 0,191$ ), в результате чего первым потребовалась несколько более длительная ИВЛ ( $27,6 \pm 21,1$  и  $17,8 \pm 15,3$  суток соответственно,  $p > 0,05$ ).

Следствием позитивных изменений механических свойств легких у пациентов группы В на 15-е сутки являлось улучшение газообменной функции, что подтверждалось меньшими значениями фракции кислорода во вдыхаемой смеси,

Таблица 1

Динамика показателей респираторного паттерна и торакопульмональной податливости

Показатель	Группа	Этап исследования				
		1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
PIР, мбар	А	$15,4 \pm 6,3$	$17,5 \pm 6,0$	$18,6 \pm 6,7$	$19,9 \pm 7,3$	$20,1 \pm 7,1$
	В	$14,1 \pm 4,3$	$17,1 \pm 7,5$	$19,9 \pm 8,6$	$20,3 \pm 6,4$	$16,2 \pm 8,1$
Vt, мл/кг	А	$7,6 \pm 1,2$	$7,7 \pm 1,5$	$8,1 \pm 1,9$	$8,2 \pm 1,3$	$8,0 \pm 1,2$
	В	$7,3 \pm 2,1$	$7,8 \pm 1,7$	$7,3 \pm 1,1$	$7,7 \pm 0,8$	$7,6 \pm 1,5$
F, дых/мин	А	$15,3 \pm 2,8$	$17,2 \pm 3,6$	$17,8 \pm 3,7$	$18,2 \pm 3,3$	$19,3 \pm 4,1$
	В	$14,5 \pm 2,2$	$15 \pm 2,3$	$17 \pm 1,7$	$15,7 \pm 3$	$16,8 \pm 3,7$
MV, л/мин	А	$8,7 \pm 1,8$	$9,8 \pm 2,3$	$10,4 \pm 1,8$	$10,9 \pm 2$	$11,3 \pm 2,4$
	В	$8,9 \pm 1,2$	$10,2 \pm 1,8$	$10,8 \pm 1,2$	$11,9 \pm 3,3$	$11,1 \pm 1,1$
PEEP, мбар	А	$6,3 \pm 2,4$	$8,1 \pm 2,4$	$8,6 \pm 2,6$	$8,9 \pm 2,4$	$8,7 \pm 2,7$
	В	$6,6 \pm 2,1$	$8,3 \pm 2,3$	$8,3 \pm 4,1$	$9,8 \pm 2,6$	$8,0 \pm 2,6$
C <sub>stat</sub> , мл/мбар	А	$70,6 \pm 22,9$	$68,4 \pm 26,4$	$62,3 \pm 22,1$	$62,7 \pm 25,9$	$59,4 \pm 24,4$
	В	$75,7 \pm 15,1$	$67 \pm 22,9$	$70,7 \pm 35,9$	$78,8 \pm 28,7$	$74,3 \pm 25,3$

Таблица 2

## Динамика показателей газообмена

Показатель	Группа	Этап исследования				
		1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> , мм рт. ст.	A	125 ± 40	131 ± 37,4	123 ± 35	123 ± 30,6	123 ± 38
	B	114 ± 42	107 ± 42,8	139 ± 33	123 ± 24,3	125 ± 42
FiO <sub>2</sub> , %	A	0,40 ± 0,08	0,44 ± 0,10	0,44 ± 0,11	0,47 ± 0,13	0,46 ± 0,14
	B	0,41 ± 0,11	0,44 ± 0,05	0,43 ± 0,12	0,45 ± 0,16	0,43 ± 0,11
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	A	318 ± 99	310 ± 113	296 ± 98	282 ± 105	290 ± 116
	B	285 ± 103	249 ± 119	337 ± 80	300 ± 108	288 ± 52
AaDO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	A	115 ± 65	142 ± 75	146 ± 83	168 ± 99	155 ± 111
	B	128 ± 82	162 ± 67	110 ± 88	146 ± 124	129 ± 51
S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> , %	A	97,8 ± 2,4	98,3 ± 1,7	98,0 ± 2,3	98,1 ± 1,8	97,4 ± 3,8
	B	97,7 ± 2,1	97,1 ± 2,5	98,7 ± 1,4	98,5 ± 1,1	98,6 ± 1,5
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	A	36,4 ± 7,9	37,3 ± 6,1	38,9 ± 13,5	37,7 ± 11,8	39,3 ± 10,5
	B	32,8 ± 6,4	35,3 ± 2,4	33,4 ± 8,5	32,0 ± 6,1	35,8 ± 3,4

Таблица 3

## Результаты интенсивной терапии в группах наблюдения

Показатель	Группа А	Группа В
Частота развития пневмонии, <i>n</i> (%)	26 (70,3)	5 (33,3)
Длительность нахождения в ОРИТ, сут	30,1 ± 23,1	14,2 ± 16*
Длительность стационарного лечения, сут	52,0 ± 38,1	29,0 ± 16,4*
Количество летальных исходов, <i>n</i> (%)	7 (18,9)	1 (6,7)

Примечание. \* – отличие от величины соответствующего показателя лиц группы А статистически значимо при  $p < 0,05$ .

альвеолярно-артериальной разницы по кислороду, P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> и более высоким уровнем сатурации артериальной крови, хотя различия между группами являлись статистически не достоверными (табл. 2).

Больные группы А нуждались в значительно более длительном пребывании в ОРИТ ( $p < 0,05$ ) и в стационаре ( $p < 0,01$ ). Госпитальная летальность среди больных, включенных в настоящее исследование, составила 8 (15,4 %) из 52. Высокая частота развития органной дисфункции и сепсиса стала причиной, определяющей несколько большую госпитальную летальность у больных группы А ( $p = 0,257$ ). Результаты интенсивной терапии в группах наблюдения представлены в табл. 3.

## ВЫВОДЫ

1. Течение заболевания у больных с полным повреждением спинного мозга (ASIA A) в 70,3 % случаев сопровождается развитием острой дыхательной недостаточности сложного генеза.

2. Присоединение паренхиматозной дыхательной недостаточности в раннем периоде

ПСМТ вследствие развития пневмонии значительно ухудшает биомеханику дыхания и требует проведения длительной ИВЛ, в ряде случаев свыше 20 суток.

3. Тяжелая дыхательная недостаточность на фоне септической пневмонии увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания у 18,9 % больных с полным повреждением спинного мозга.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бажанов С.П., Ульянов В.Ю., Макаркина Е.В. и др. Мультидисциплинарный подход в профилактике и лечении бронхолегочных осложнений в остром периоде многоуровневой нестабильной травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга // Хирургия позвоночника. 2012. (3). 67–71.

2. Баринев А.Н., Кондаков Е.Н., Яковенко И.В. Выживаемость и летальность при острой позвоночно-спинномозговой травме в Архангельской области // Экология человека. 2011. (8). 51–55.

3. Егорова Н.И., Власенко А.В., Мороз В.В. и др. Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагно-

стика, профилактика, лечение (современное состояние вопроса) // Общая реаниматология. 2010. (1). 79–88.

4. Лукьянов Д.С., Лебедева М.Н., Рахматулаев Ш.Н. и др. Особенности газообмена в ходе многоэтапных хирургических вмешательств при травматических повреждениях позвоночника // Хирургия позвоночника. 2012. (2). 79–86.

5. Норкин И.А., Щуковский В.В., Ульянов В.Ю. и др. Клинические особенности и тактика лечения пациентов с бронхолегочными осложнениями в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы // Хирургия позвоночника. 2009. (3). 75–78.

6. Осинцев В.В., Худяев А.Т. Анализ летальности при повреждениях шейного отдела позвоночника // Гений ортопедии. 2003. (2). 80–81.

7. Перух В.В., Ластевский А.Д. Хирургическое лечение повреждений нижнешейного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника. 2007. (1). 13–20.

8. Ульянов В.Ю., Норкин И.А., Макаркина Е.В., Щуковский В.В. Антибактериальная терапия бронхолегочных осложнений у пациентов с травмой шейного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника. 2010. (3). 72–76.

9. Berney S., Bragge P., Granger C. et al. The acute respiratory management of cervical spinal cord injury in the first 6 weeks after injury: a systematic review // Spinal Cord. 2011. 49. (1). 17–29.

10. Ryken T.C., Hurlbert R.J., Hadley M.N. et al. The acute cardiopulmonary management of patients with cervical spinal cord injuries // Neurosurgery. 2013. 72. 84–92.

## **RESPIRATORY FAILURE IN PATIENTS WITH COMPLICATED CERVICAL SPINE INJURY**

**Sergey Aleksandrovich PERVUKHIN, Maiya Nikolaevna LEBEDEVA, Aleksandr Aleksandrovich ELISTRATOV, Aleksey Viktorovich PAL'MASH, Ekaterina Alekseevna FILICHKINA**

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsiv'yan of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

A retrospective comparative analysis of disease progression of 52 patients with complicated cervical spine injury has been performed. The severity of spinal cord injury was evaluated according to the American Spinal Injury Association and International Medical Society of Paraplegia (ASIA/IMSOP) classification. The following parameters were recorded: respiratory pattern indicators, thoraco-pulmonary compliance, blood gas composition, number of patients requiring prolonged mechanical ventilation, duration of mechanical ventilation, rate of nosocomial pneumonia, and length of stay at the critical and intensive care department. The disease progression in patients with complete spinal cord injury was found to be accompanied by the development of acute respiratory failure of the complex genesis in 70.3 % of cases. Ventilator-associated pneumonia complicated the disease progression in this category of patients in 81.3 % of cases, which required long-term mechanical ventilation in 91.4 % of patients. Severe respiratory failure associated with septic pneumonia led to the unfavorable outcome of the disease in 18.9 % of patients with complete spinal cord injury.

**Key words:** complicated spinal injury, respiratory failure, respiratory therapy, ventilator-associated pneumonia, sepsis, mortality.

*Pervukhin S.A. – candidate of medical sciences, head of department, e-mail: spervukhin@niito.ru*

*Lebedeva M.N. – doctor of medical sciences, chief researcher, deputy chief-physician on anesthesia service, e-mail: mlebedeva@niito.ru*

*Elistratov A.A. – anesthesiologist*

*Pal'mash A.V. – anesthesiologist*

*Filichkina E.A. – anesthesiologist*



## ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ГРЫЖ ПОЯСНИЧНЫХ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ

Александр Владимирович КРУТЬКО, Евгений Сергеевич БАЙКОВ

ФГБУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Фрунзе, 17

Проведен ретроспективный анализ данных 60 пациентов, оперированных по поводу грыж межпозвонковых дисков на уровне L4-L5. Мы разделили пациентов на 2 группы: «с рецидивом» (I группа) и «без рецидива» (II группа), сравнив их дооперационные клинические и радиологические параметры. Рецидив грыж дисков отмечен в период  $9,5 \pm 1,5$  мес. (от 1 до 21 месяца) после первичной операции. Индекс высоты диска в I и II группах составил соответственно  $0,4 \pm 0,008$  и  $0,3 \pm 0,003$  ( $p = 0,00$ ), сегментарный сагиттальный объем движения –  $10,7 \pm 0,4^\circ$  и  $8,5 \pm 0,1^\circ$  ( $p = 0,00$ ), центральный угол лордоза –  $30,8 \pm 1,7^\circ$  и  $49,7 \pm 0,7^\circ$  ( $p = 0,00$ ), стадия дегенерации по Пфирману (III : IV) – 11 (73,3 %) : 4 (26,7 %) и 6 (13,3 %) : 39 (86,7 %) ( $R = 0,45$ ). Таким образом, согласно нашим данным, индекс высоты диска, сагиттальный объем движения, центральный угол лордоза, стадия дегенерации межпозвонкового диска имеют значимую связь с рецидивом грыж. Дооперационный учет данных параметров может помочь минимизировать число неблагоприятных исходов хирургического лечения межпозвонковых грыж.

**Ключевые слова:** рецидив грыж межпозвонковых дисков, индекс высоты межпозвонкового диска, сагиттальный объем движения, стадия дегенерации.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хирургическое лечение грыж поясничных межпозвонковых дисков, проявляющихся стойким болевым синдромом, позволяет эффективно помочь пациенту. Частота отличных и хороших результатов достигает 90–95 % [14]. Однако в ряде случаев недостаточное и субъективное прогнозирование исхода лечения может приводить к неудовлетворительным результатам. Таковыми являются формирование клинически значимого эпидурального фиброза, нестабильность и рецидивы грыж межпозвонковых дисков [1–4, 13]. Они регистрируются у 5–15 % пациентов и являются одной из наиболее частых причин повторного хирургического вмешательства, особенно в первые два года [2, 3]. В научной литературе отсутствуют общепринятые представления относительно факторов риска рецидива грыж. Данное исследование было проведено для выявления вероятных факторов риска рецидива грыж поясничных межпозвонковых дисков после микродискэктомии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С января 2012 г. по декабрь 2013 г. в клинике выполнено 966 микродискэктомий по поводу

грыж поясничных межпозвонковых дисков. Оперативные вмешательства на уровне L3-L4 произведены в 88 (9,1 %) случаях, на уровне L4-L5 – в 460 (47,6 %), на уровне L5-S1 – в 418 (43,3 %). Для исследования были отобраны пациенты с грыжами диска на уровне L4-L5, из которых повторно оперированы 23 (5,0 %) человека: 15 случаев – рецидив грыжи диска на том же уровне с ипсилатеральной стороны, два случая – рецидив грыжи диска на том же уровне с контрлатеральной стороны, четыре случая – рецидив болевого синдрома, обусловленный сегментарной нестабильностью и перидуральным фиброзом, два случая – дегенеративный стеноз позвоночного канала на уровне операции. Таким образом, генеральная совокупность исследуемых пациентов, оперированных на уровне L4-L5, составила 452 человека.

Сформированы 2 группы пациентов, в I группу вошли лица с рецидивом грыжи межпозвонкового диска на том же уровне с ипсилатеральной стороны ( $n = 15$ ), во II группу – пациенты без повторного образования грыж (10 % от генеральной совокупности, отобранных методом случайной выборки,  $n = 45$ ). У пациентов обеих групп анализировали клинические параметры (пол, возраст, индекс массы тела, длительность дооперационных симптомов, интенсивность дооперационно-

*Крутько А.В.* – д.м.н., руководитель 2-го нейрохирургического отделения, e-mail: akrutko@niito.ru  
*Байков Е.С.* – к.м.н., врач-нейрохирург, e-mail: evgen-bajkov@mail.ru

го болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс Освестри, курение) и радиологические параметры (дегенерацию диска, индекс высоты диска, сегментарный сагиттальный объем движения, наклон хорды позвоночника, центральный угол лордоза поясничного отдела позвоночника, критерии Modic, тип грыжи).

Обработку полученных результатов исследования проводили с использованием вычисления описательных статистик (среднее значение –  $M$ , ошибка среднего –  $m$ ,  $M \pm m$ ). Различия между сравниваемыми группами оценивали с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и  $\chi^2$  соответственно. Взаимосвязь двух признаков между собой оценивали с помощью линейного корреляционного анализа по Спирмену ( $p$ ). Учитывали уровень статистической значимости коэффициента корреляции ( $R$ ) по следующей шкале принимаемых им интервалов значений тесноты. Значимой считали тесноту связи между признаками не менее 0,3 ( $R > 0,3$ ). Различия сравниваемых величин считали достоверными при значениях, не превышающих достигнутого порогового уровня, определенного в 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В I группе было семь (46,7 %) мужчин и восемь (53,3 %) женщин в возрасте от 30 до 61 года ( $44,1 \pm 2,3$ ). Во II группе было 22 (48,9 %) мужчины и 23 (51,1 %) женщины в возрасте от 29 до 61 года ( $45,8 \pm 1,1$ ). Рецидив грыж дисков встречался в период  $9,5 \pm 1,5$  месяцев (от 1 до 21 месяца). Интенсивность боли по ВАШ в спине в I группе была достоверно ниже, чем во II группе ( $2,9 \pm 0,3$  и  $4,7 \pm 0,3$  соответственно,  $p = 0,01$ ), однако корреляционная связь была слабой ( $R = -0,21$ ); в ноге величина данного показателя составила  $4,7 \pm 0,3$  в I группе и  $6,5 \pm 0,1$  во II группе, что имело достоверную разницу ( $P = 0,00$ ), при этом теснота связи признака с рецидивом была значимой ( $R = -0,33$ ). По величине индекса Освестри группы статистически значимо не различались ( $52,8 \pm 5,8$  и  $47,6 \pm 1,4$  соответственно,  $p = 0,21$ ,  $R = 0,09$ ).

Среди других клинических и радиологических параметров статистически значимыми были индекс высоты диска (ИВД), сагиттальный объем движения, центральный угол лордоза, стадия дегенерации ( $P < 0,05$ ,  $R > 0,3$ ). Тип грыжи, курение и изменения Modic достоверно различались в исследуемых группах, однако значимой связи с рецидивом не имели ( $R < 0,3$ ). Средний индекс высоты диска составил  $0,40 \pm 0,008$  и  $0,27 \pm 0,003$  в I и II группах соответственно ( $p = 0,00$ ), средний объем сагиттального движения оперированного

сегмента –  $10,7 \pm 0,4^\circ$  и  $8,6 \pm 0,1^\circ$  во II группе ( $p = 0,00$ ), центральный угол лордоза –  $30,8 \pm 1,7^\circ$  и  $49,7 \pm 0,7^\circ$  ( $p = 0,00$ ). При определении стадии дегенерации межпозвонкового диска также найдены существенные различия между сравниваемыми группами: в I группе соотношение III и IV стадий составило 11 (73,3 %) : 4 (26,7 %), а во II – 6 (13,3 %) : 39 (86,7 %), при этом теснота связи признака с рецидивом была значимой ( $R = 0,45$ ).

Факт курения не имел корреляционной связи с рецидивом грыж ( $R = 0,26$ ), однако частота курильщиков в «рецидивной» группе составила 73,3 % (11/4), в то время как их уровень в «нерецидивной» группе – 33,3 % (15/45). Протрузионный тип грыжи чаще встречался в I группе (60,0 % случаев), чем во II группе (33,3 % случаев), а экстррузионный тип, наоборот, – в I группе (33,3 % случаев), чем во II группе (53,4 % случаев), хотя значимой корреляционной связи данный признак с рецидивом не имел ( $R = 0,203$ ). Изменения Modic I типа в I группе встречались в 11 случаях (73,3 %), во II группе – в шести случаях (17,8 %).

Значимая теснота связи между исследуемыми признаками была найдена при следующих взаимоотношениях: между ИВД и объемом сагиттального движения ( $R = 0,76$ ), ИВД и изменениями Modic I ( $R = 0,33$ ), ИВД и стадиями дегенерации по Пфирману ( $R = 0,47$ ), объемом сагиттального движения и стадиями дегенерации по Пфирману ( $R = 0,36$ ). Наибольшая связь была найдена между ИВД и объемом сагиттального движения, хотя зависимость не являлась строго линейной. Средний объем движения у исследуемых пациентов с III стадией дегенерации составил  $9,8 \pm 0,3^\circ$ , с IV стадией –  $8,3 \pm 0,1^\circ$  ( $P = 0,00$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описано большое количество признаков, которые могут быть предикторами рецидива грыж поясничных межпозвонковых дисков. G. Cinotti et al. сообщили о некоторых факторах риска, которые связаны с рецидивом грыж на ипсилатеральной стороне – пациенты мужского пола с тяжелой стадией дегенерации межпозвонкового диска, особенно после изолированной травмы [6]. K.S. Suk et al. установили значимость факторов: молодой возраст, мужской пол, события, связанные с травмой, и факт курения [12]. Однако K.R. Swartz и G.R. Trost не нашли связи возраста, пола, курения, уровня грыж и длительности дооперационного болевого синдрома с рецидивом грыж поясничных межпозвонковых дисков [13]. Таким образом, не прекращаются дебаты относительно значимости того или иного фактора

риска неудачного исхода хирургического лечения грыж поясничных межпозвонковых дисков.

Нами проведен анализ встречаемости рецидива грыж поясничных межпозвонковых дисков на уровне сегмента L4-L5. Оценены клинические и радиологические факторы с целью выявления их значимости в исходе хирургического лечения. Согласно нашим результатам, по величине ИВД, сагиттального объема движения, центрального угла лордоза, стадии дегенерации межпозвонкового диска в исследуемых группах имели достоверные различия.

Существуют исследования о связи дегенерации диска, курения, типа грыж с рецидивом, но нами не найдены работы, комплексно изучающие прямые и косвенные параметры, отражающие биомеханическое состояние позвоночника, такие как ИВД, сагиттальный объем движения, центральный угол лордоза, наклон хорды поясничного отдела позвоночника, изменения Modic I типа. Экспериментальные исследования доказывают, что никотин, вызывая вазоконстрикцию, приводит к снижению кровотока в регионе межпозвонкового диска, способствует усилению процессов апоптоза, нарушению синтеза макромолекул диска, дисбалансу между протеиназами матрикса диска и их ингибиторами [14]. Следовательно, курение может негативно отражаться на процессах заживления после дискэктомии, тем самым повышая риск рецидива грыж. К.-Т. Kim et al. отметили, что курение значительно ( $p = 0,02$ ) коррелирует с высоким уровнем рецидива грыж поясничных межпозвонковых дисков [9]. K.S. Suk et al. сообщили о данном факторе как о неблагоприятном в исходе хирургического лечения грыж поясничных межпозвонковых дисков [12]. В нашем исследовании не выявлено корреляционной зависимости между курением и рецидивом грыж межпозвонковых дисков ( $R = 0,26$ ), однако относительное число курильщиков в группе «рецидива» было выше, чем в группе «без рецидива».

Дегенерация диска, как основной патофизиологический процесс межпозвонковой патологии, способствует изменению качественного и количественного состава коллагена фиброзного кольца, что вызывает его растрескивание. Репаративные процессы, которые встречаются в наружных пластинках фиброзного кольца при травме, не могут быть достаточными для восстановления его целостности при дегенерации. Ряд авторов относят именно определенные стадии дегенерации диска к основным факторам риска рецидива грыж поясничных межпозвонковых дисков. G. Cinotti et al. на основании результатов хирургического лечения 26 пациентов с рецидивом грыж межпозвонковых дисков и 50 пациентов с первичными гры-

жами пришли к заключению, что мужчины с ярко выраженной дегенерацией дисков (IV степенью градации) после травмы более вероятно подвержены повторному образованию грыжи диска [6]. В нашем исследовании выявлено, что пациенты с III стадией дегенерации имели более высокий риск возникновения рецидива грыж поясничных межпозвонковых дисков. A. Fujiwara et al. при проведении исследований на секционном материале установили, что сегментарный объем движения увеличивается при начальных стадиях дегенерации межпозвонкового диска и уменьшается при тяжелых стадиях [8]. В настоящем исследовании показана клинически значимая корреляционная зависимость между объемом сагиттального движения и стадией дегенерации межпозвонкового диска ( $R = 0,36$ ): средний объем движения у пациентов с III стадией дегенерации был достоверно выше, чем при IV стадии ( $p = 0,00$ ).

E. Yorimitsu et al. при исследовании информативной значимости радиологических факторов рецидива грыж риска выявили клинически значимую корреляцию между ипсилатеральным рецидивом грыжи диска и сохраненной высотой межпозвонкового диска при первичной операции [14]. Мы также обнаружили корреляционную зависимость ИВД от рецидива ( $R = 0,49$ ). Кроме этого, установлена клинически значимая корреляционная связь ИВД со стадией дегенерации, изменениями Modic I типа, сагиттальным объемом движения позвоночно-двигательного сегмента.

По некоторым данным, изменениями Modic I типа являются отражением сегментарной нестабильности. R. Rahme et al. на основании обзора литературы сделали вывод, что Modic I прочно ассоциирован с болью внизу спины и сегментарной нестабильностью [11]. Таким образом, состояние и взаимосвязь вышеупомянутых факторов, отражающих биомеханическую составляющую позвоночника, являются важными моментами, оценка которых может помочь в прогнозировании исхода хирургического лечения грыж поясничных межпозвонковых дисков. Существуют исследования, показывающие, что тип грыж межпозвонковых дисков коррелирует с их рецидивом, в частности, риск реоперации при протрузионном типе достоверно выше, чем при экстррузии или секвестрированной грыжи. В нашем исследовании такой связи не выявлено ( $R = 0,20$ ), хотя относительное количество протрузионного типа грыжи в группе «рецидива» было выше, чем в группе «без рецидива».

Большое значение в современной вертеброхирургической практике уделяется не только определению сегментарной биомеханике позвоночника, но и влиянию на течение послеоперационного



периода геометрических данных опорно-двигательной системы в целом. Так, впервые связь поясничного лордоза с рентгенологическими параметрами таза обнаружили J. During et al. [7]. Есть данные, что сагиттальный позвоночно-тазовый баланс влияет на риск развития дегенеративных изменений в диске. В частности, уменьшение наклона таза и крестца коррелирует с более высокой частотой рецидива грыж поясничного отдела позвоночника. Величина поясничного лордоза, по данным литературы, варьирует в очень широких пределах – от  $46^\circ$  до  $83^\circ$ , у волонтеров эта величина близка к  $50^\circ$ , но достоверно уменьшается у пациентов с хронической поясничной болью и с грыжами дисков. А.И. Продан и А.Н. Хвисяк [5], проведя клинико-рентгенологическое обследование 100 пациентов с хронической люмбагией и люмбоишалгией, выявили закономерность: у лиц с гиполордотической осанкой выше риск дегенерации переднего опорного комплекса поясничных позвоночно-двигательных сегментов, а риск дегенеративных заболеваний заднего опорного комплекса – существенно меньше. В результате проведенного исследования при сравнении параметров центрального угла лордоза поясничного отдела позвоночника установлено, что пациенты с рецидивом грыжи диска склонны к гиполордотическим изменениям (центральный угол лордоза  $30,8 \pm 1,71^\circ$ ) в отличие от пациентов без рецидива ( $49,6 \pm 0,70^\circ$ ).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по нашим данным, индекс высоты диска, сагиттальный объем движения, центральный угол лордоза, стадия дегенерации имеют значимую корреляцию с рецидивом поясничных межпозвоноковых грыж. Кроме того, курение, изменения Modic I типа и тип грыжи оказывают комплексное влияние на индекс высоты диска, сагиттальный объем движения, центральный угол лордоза, стадию дегенерации. Понимание и учет этих факторов риска может помочь хирургу в прогнозировании исходов хирургического лечения грыж поясничного отдела позвоночника и предопределить тактику лечения пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гюев П.М., Зуев И.В., Щедренок В.В. Диагностика и повторное хирургическое лечение пациентов, оперированных по поводу грыжи межпозвонокового диска на поясничном уровне // Хирургия позвоночника. 2013. (1). 64–70.

2. Байков Е.С., Русова Т.В., Крутько А.В., Байкалов А.А. Связь биохимических параметров позвоночно-двигательного сегмента с результатами хирургического лечения грыж поясничных межпозвоноковых дисков // Хирургия позвоночника. 2012. (2). 43–49.

3. Колотов Е.Б., Булгаков В.Н., Евсюков А.В., Крутько А.В. Роль врожденного стеноза межпозвонокового отверстия в хирургическом лечении грыж межпозвоноковых дисков // Хирургия позвоночника. 2011. (1). 38–41.

4. Крутько А.В., Байков Е.С. Роль радиологических параметров позвоночно-двигательного сегмента в исходе хирургического лечения грыж поясничных межпозвоноковых дисков // Хирургия позвоночника. 2013. (1). 55–63.

5. Продан А.И., Хвисяк А.Н. Корреляция параметров сагиттального позвоночно-тазового баланса и дегенеративных изменений нижнепоясничных позвоночных сегментов // Хирургия позвоночника. 2007. (1). 44–51.

6. Cinotti G., Roysam G.S., Eisenstein S.M. et al. Ipsilateral recurrent lumbar disc herniation: a prospective, controlled study // J. Bone Joint. Surg. Br. 1998. 80. 825–832.

7. During J., Goudfrooij H., Keessen W. et al. Toward standards for posture. Postural characteristics of the lower back system in normal and pathologic conditions // Spine. 1985. 10. (1). 83–87.

8. Fujiwara A., Lim T.H., An H.S. et al. The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the segmental flexibility of the lumbar spine // Spine. 2000. 25. 3036–3044.

9. Kim K.-T., Park S.-W., Kim Y.-B. Disc height and segmental motion as risk factors for recurrent lumbar disc herniation // Spine. 2009. 34. 2674–2678.

10. Nemoto Y., Matsuzaki H., Tokuhashi Y. et al. Histological changes in intervertebral discs after smoking and cessation: experimental study using a rat passive smoking model // J. Orthop. Sci. 2006. 11. 191–197.

11. Rahme R., Moussa R. The modic vertebral endplate and marrow changes: pathologic significance and relation to low back pain and segmental instability of the lumbar spine // Am. J. Neuroradiol. 2008. 29. (5). 838–842.

12. Suk K.S., Lee H.M., Moon S.H. et al. Recurrent lumbar disc herniation: results of operative management // Spine. 2001. 26. 672–676.

13. Swartz K.R., Trost G.R. Recurrent lumbar disc herniation // Neurosurg. Focus. 2003. 15. E10.

14. Yorimitsu E., Chiba K., Toyama Y., Hirabayashi K. Long-term outcomes of standard discectomy for lumbar disc herniation: a follow-up study of more than 10 years // Spine. 2001. 26. 652–657.



## **RISK FACTORS OF RECURRENCE OF HERNIAS OF LUMBAR INTERVERTEBRAL DISCS**

**Aleksandr Vladimirovich KRUTKO, Evgeniy Sergeevich BAYKOV**

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan  
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

---

A retrospective data analysis of 60 patients operated for herniated discs at L4-L5 has been carried out. The patients were divided into 2 groups comparing their preoperative clinical and radiological parameters: I group with «relapse», II group without relapse. All data were processed using the statistical program SPSS. As a result, the recurrence of disc hernias was noted in the period of  $9.5 \pm 1.5$  months (range 1 to 21 months) after primary surgery. The index of disc height in group I was  $0.4 \pm 0.008$ , in group II –  $0.3 \pm 0.003$  ( $P = 0.00$ ); segmental sagittal range of motion in group I was  $10.7 \pm 0.4^\circ$ , in group II –  $8.5 \pm 0.1^\circ$  ( $P = 0.00$ ); the central angle of lordosis in the I group was  $30.8 \pm 1.7^\circ$ , in group II –  $49.7 \pm 0.7^\circ$  ( $P = 0,00$ ); the stage of degeneration by Pfirman (III:IV) in group I was 11 (73.3 %) : 4 (26.7 %), in group II 6 (13.3 %) : 39 (86.7 %) ( $R = 0.45$ ). Thus, the index of disc height, sagittal range of motion, angle of lordosis, the stage of degeneration have clinically significant correlation with rate of recurrence of hernias according to our data. Preoperative data account settings can help to minimize the number of unfavorable outcomes of surgical treatment of intervertebral hernias.

---

**Key words:** recurrence of hernias, index of height of the intervertebral disc, sagittal range of motion, the stage of degeneration.

*Krutko A.V. – doctor of medical sciences, head of neurosurgery department N 2, senior researcher,  
e-mail: akrutko@niito.ru  
Baykov E.S. – candidate of medical sciences, neurosurgeon, e-mail: evgen-bajk@mail.ru*

## ХИРУРГИЯ ВРОЖДЕННЫХ СКОЛИОЗОВ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 10 ЛЕТ

**Михаил Витальевич МИХАЙЛОВСКИЙ, Вячеслав Викторович НОВИКОВ,  
Александр Сергеевич ВАСЮРА, Инга Геннадьевна УДАЛОВА**

*ФГБУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

В статье представлены результаты оперативного лечения больных с врожденными сколиотическими деформациями позвоночника. Возраст больных на момент лечения – минимум 10 лет, сроки наблюдения – минимум 2 года. Всего больных – 104, средний возраст – 15,9 года, средний срок наблюдения – 3,4 года. Врожденные сколиотические деформации отличаются высокой ригидностью. Средняя величина основной дуги 76,7°, дооперационная мобильность 19,7 %, в ходе операции исправлена до 50,9° (25,8 %), послеоперационное прогрессирование – 4°. Вторичная дуга у 60 больных составила 52,4°, мобильность – 37,4°, исправлена до 36,1° (31,1 %), послеоперационное прогрессирование 5,4°. Все антропометрические показатели улучшились, данные анкетирования SRS-24 показывают также положительную оценку больными результатов лечения. В то же время осложнения достаточно часты, как и исходное вовлечение в патологический процесс содержимого позвоночного канала (12 пациентов). Лечение таких больных – сложная задача, необходимо раннее выявление и своевременная терапия пациентов с врожденными сколиозами.

**Ключевые слова:** врожденные сколиозы, хирургическое лечение, больные старше 10 лет.

Лечение больных с врожденными деформациями позвоночника – одна из сложнейших проблем вертебрологии [1–6]. Общеизвестно, что эти деформации отличаются склонностью к быстрому прогрессированию, ригидностью и нередко сопровождаются вовлечением в патологический процесс содержимого позвоночного канала [17]. Они обычно манифестируют очень рано и часто уже в первые годы жизни требуют хирургического лечения. Это очень непростая задача, однако современные методики, будучи применены вовремя и по продуманным показаниям, в большинстве случаев дают вполне удовлетворительные результаты [8]. К сожалению, весьма нередко лечение (чаще всего – в силу недооценки состояния пациента) начинается неоправданно поздно. В литературе нам не удалось обнаружить исследования, посвященные лечению больных второй декады жизни и старше. В ряде статей они упоминаются лишь как часть общей группы пациентов [9, 10, 12]. Мы попытаемся в некоторой степени восполнить этот пробел.

Цель исследования – оценить результаты хирургического лечения больных старше 10 лет с врожденными сколиотическими деформациями позвоночного столба.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике детской и подростковой вертебрологии Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна (ННИИТО) в период с 1996 по 2015 г. проходили оперативное лечение 355 больных с врожденными деформациями позвоночника. Из электронной базы данных была извлечена информация по больным в соответствии со следующими критериями: сколиотические деформации позвоночника на почве врожденных аномалий развития позвонков и ребер, возраст на момент оперативного вмешательства не менее 10 лет, срок послеоперационного наблюдения не менее 2 лет.

Всего в группе 104 пациента (20 мужского и 84 женского пола), соответствующих вышеперечисленным критериям.

*Михайловский М.В. – д.м.н., проф., руководитель отделения детской и подростковой вертебрологии,  
e-mail: MMihailovsky@niito.ru*

*Новиков В.В. – к.м.н., научный сотрудник отделения детской и подростковой вертебрологии,  
e-mail: VNovikov@niito.ru*

*Васюра А.С. – к.м.н., научный сотрудник отделения детской и подростковой вертебрологии,  
e-mail: AVasura@niito.ru*

*Удалова И.Г. – к.м.н., невропатолог отделения детской и подростковой вертебрологии,  
e-mail: IUdalova@niito.ru*

численным критериям, Возраст больных варьировал от 10 до 49 лет, составив в среднем 15,9 года при средней продолжительности послеоперационного наблюдения 3,4 года (от 2 до 5 лет).

Аномалии развития позвоночника верифицированы у 87 больных. Смешанные аномалии формирования превалировали – их было 45, аномалии сегментации отмечены в 29 случаях, аномалии формирования – в 13. Разнообразные аномалии развития ребер (слияние, раздвоение, отсутствие) диагностированы у 21 пациента. У восьми больных при магнитно-резонансном исследовании выявлены внутриканальные аномалии развития. Сопутствующая патология (нередко – множественная) выявлена у 42 пациентов из 104, у 22 больных – операции в анамнезе.

Предоперационное обследование включало обзорную спондилографию от Th1 до S1 в двух проекциях стоя, спондилографию шейного отдела позвоночника в двух проекциях, функциональные спондилограммы в положении бокового наклона, магнитно-резонансную томографию, а при наличии внутриканальных аномалий и при деформациях более 90° – тракционную пробу с полным весом тела.

Все пациенты были оперированы с применением сегментарного инструментария III поколения с крючковой и гибридной фиксацией, в трех случаях – с вентральным инструментарием. Всего проведено 144 оперативных вмешательства. В 36 случаях коррекции деформации позвоночника предшествовала операция на передних отделах позвоночного столба – мобилизующая дискэктомия на вершине кифоза и межтеловой спондилодез. Оба вмешательства у всех больных, кроме трех, выполнялись в ходе одного наркоза. Еще у 64 больных вмешательство включало только дорсальную коррекцию вертебральным инструментарием и спондилодез. Костная пластика, как дорсальная, так и вентральная, осуществлялась с использованием исключительно аутокости.

В связи с развитием различного рода осложнений (см. ниже) произведено 19 операций перемонтажа и удаления эндокорректора, в том числе имплантированного ранее дистрактора Харрингтона. Выполнение одноэтапной операции (скелетное вытяжение + коррекция деформации сегментарным инструментарием) продолжалось в среднем 150,0 (75–235) минут и сопровождалось кровопотерей в объеме 650 (80–1900) мл, двухэтапной (скелетное вытяжение + дискэктомия + коррекция деформации сегментарным инструментарием) – соответственно 222,7 (120–425) минут и 639,0 (80–2950) мл.

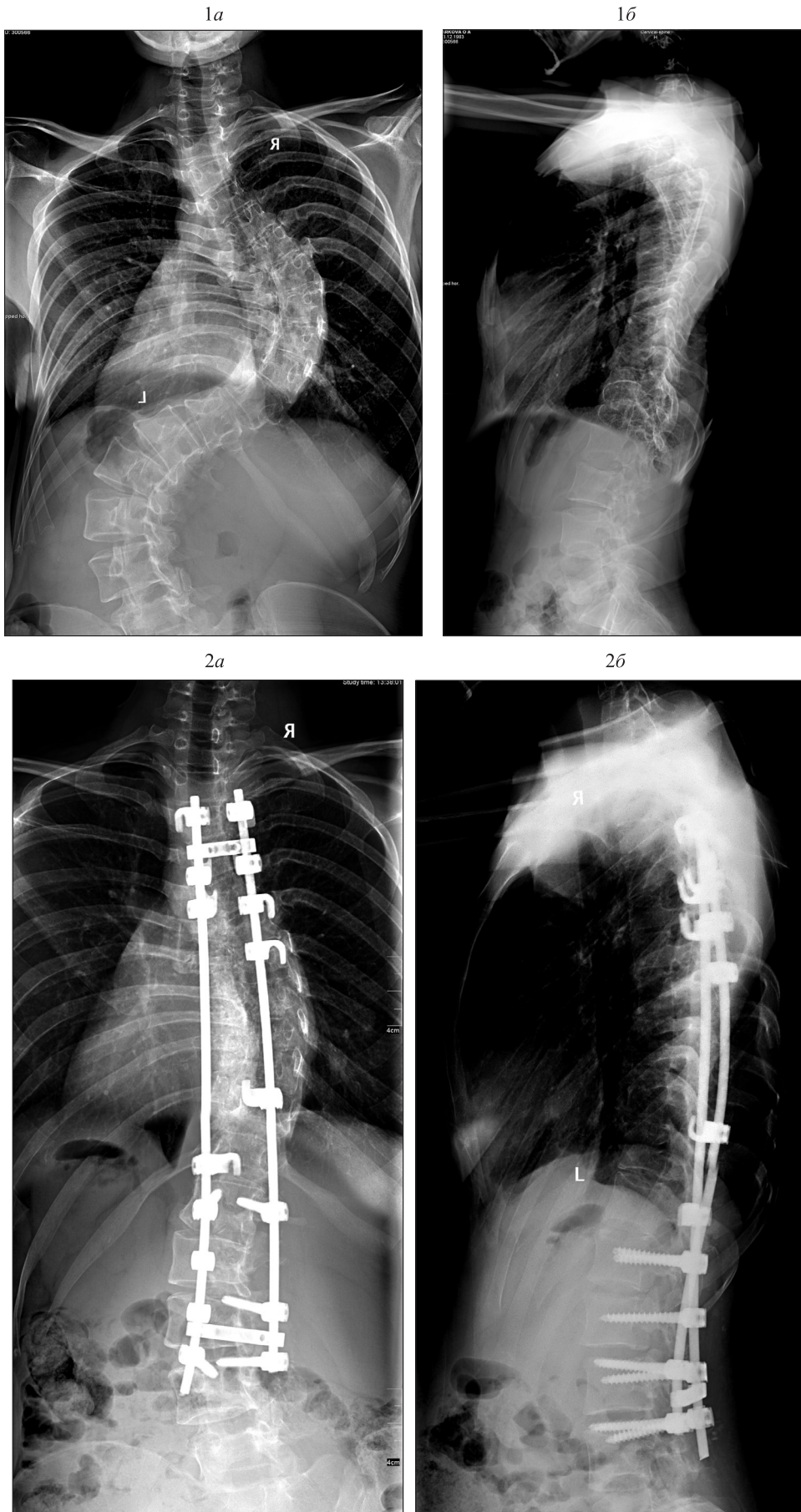
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя величина первичной сколиотической дуги – 76,7° (42–133°) в положении стоя и 61,6° (15–134°) в положении бокового наклона, таким образом, мобильность дуги до операции составила 15,1°, или 19,7 % от исходной величины деформации. В результате оперативного вмешательства деформация уменьшилась до 50,9° (9–127°), коррекция составила 25,8°, или 33,6 %. В конце периода наблюдения средняя величина сколиотической деформации равнялась 54,9° (18–132°). Следовательно, в рассматриваемой группе больных послеоперационное прогрессирование сколиоза равнялось 4° или 15,5 % от первично достигнутой коррекции.

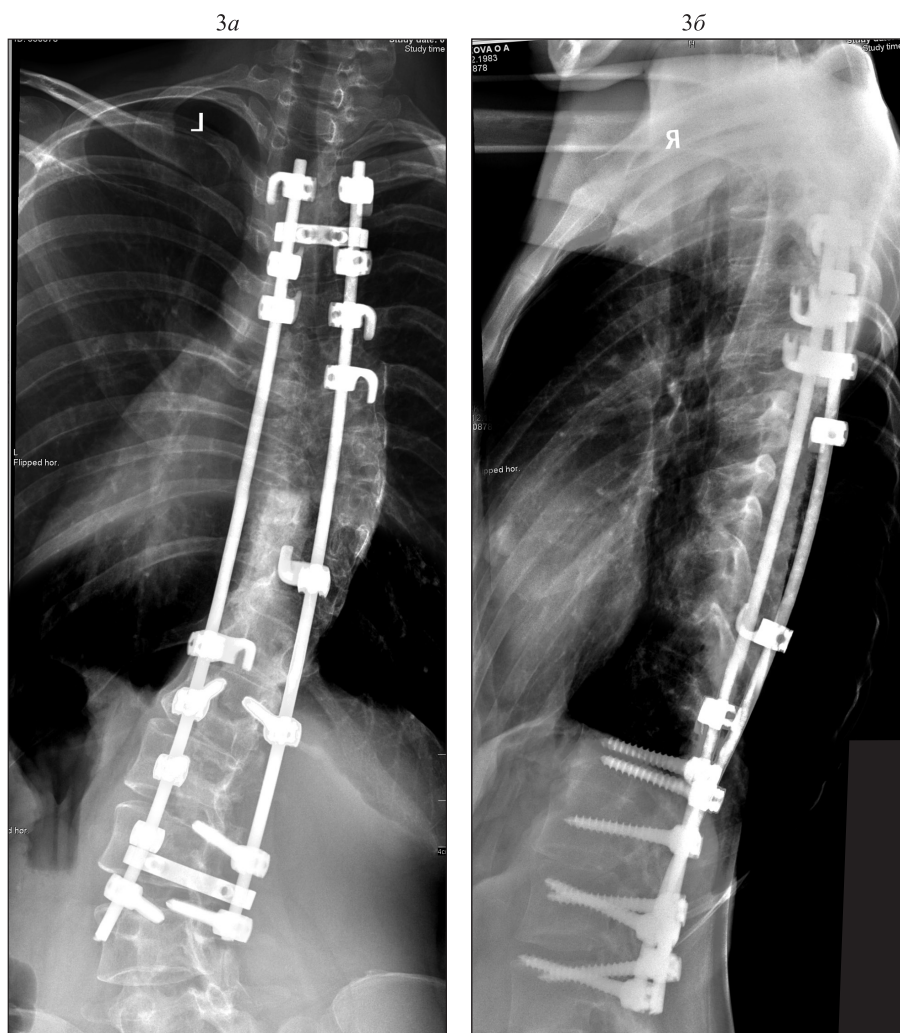
*Клинический пример* (см. рисунок). Больная А-ва, 27 лет. Диагноз – врожденный непрогрессирующий ригидный правосторонний грудной лордосколиоз IV ст. с поясничным противоискривлением на почве множественных аномалий сегментации грудного отдела позвоночника. Синдром пирамидной недостаточности. Тракционная проба – без отрицательной динамики. Операция 29.03.10 (В.В. Новиков): мобилизующая дискэктомия Th7–Th11, межтеловой спондилодез аутокостью, скелетное вытяжение, коррекция деформации адаптированным инструментарием ННИИТО, задний спондилодез аутокостью. Продолжительность операции – 320 мин, кровопотеря – 1950 мл. Выявлен блок позвонков Th6–Th11 на уровне суставных и поперечных отростков слева. Блок остеотомирован на всех уровнях.

Вторичная сколиотическая дуга (60 больных из рассматриваемой группы) демонстрировала следующую динамику. Исходная величина дуги составила в среднем 52,4° (7–142°), при этом в положении бокового наклона отмечена коррекция до 32,8° (1–114°), т.е. сколиотическая дуга уменьшалась на 19,6°, или 37,4 %. Оперативное вмешательство позволило уменьшить противодугу до 36,1° (1–107°), коррекция – 16,3°, или 31,1 % от исходной величины деформации. В конце периода наблюдения величина противоискривления составила 41,5° (8–107°), т.е. послеоперационное прогрессирование вторичной дуги – 5,4°, или 33,1 % от достигнутой коррекции.

Грудной кифоз исходно был равен в среднем 46,5° (7–128°), сразу после вмешательства уменьшен до 32,9° (10–104°), а в конце периода наблюдения несколько увеличился – до 36,5° (13–118°). Поясничный лордоз до операции составлял 60,4° (23–80°), сразу после вмешательства – 49,1° (19–86°) и не изменился в конце периода наблюдения, 51,7° (14–88°).







**Рис.** Рентгенография позвоночника пациентки А., 27 лет, в двух проекциях. До операции: сколиоз  $104^\circ$  (в боковом наклоне –  $103^\circ$ ) с поясничным противоискривлением  $75^\circ$  (в боковом наклоне –  $56^\circ$ ) (1а), грудной кифоз –  $8^\circ$ , поясничный лордоз  $71^\circ$  (1б). После операции: сколиоз  $42^\circ$ , противоискривление –  $23^\circ$  (2а), грудной кифоз  $28^\circ$ , лордоз  $45^\circ$  (2б). Через 7 месяцев: сколиоз  $42^\circ$ , противоискривление  $38^\circ$  (3а), грудной кифоз  $31^\circ$ , лордоз  $58^\circ$  (3б). Рентгенографически определяется усиление наклона нижнего инструментированного позвонка, не проявляющего себя клинически

Наклон туловища во фронтальной плоскости, определяемый рентгенограмметрически (отстояние центра тела позвонка Th1 от средней крестцовой линии), до операции составил в среднем  $24,1$  ( $1-58$ ) мм, сразу после операции –  $19$  ( $1-71$ ) мм, в конце периода наблюдения –  $18,5$  ( $1-74$ ) мм.

У 12 из 104 больных при обследовании до операции выявлена неврологическая симптоматика различной степени выраженности ( $11,5\%$ ). Еще у восьми пациентов неврологические осложнения развились в операционном и ближайшем послеоперационном периодах ( $7,7\%$ ). Эта группа, насчитывающая в общей сложности 20 больных, нуждается в дифференцированном анализе.

У 7 из 12 пациентов с неврологической симптоматикой в предоперационном периоде выявлены симптомы пирамидной недостаточности, причем у 4 – только при проведении тракционной пробы (вертикальная тракция с полным весом тела). У одной из этих больных в ближайшем послеоперационном периоде обнаружен квадрипарез, эндокорректор удален, через 4 недели констатировано восстановление до нижнего парапареза 4 балла без нарушений чувствительности и функции тазовых органов. В остальных пяти случаях выявлена симптоматика в виде моно-, геми- или тетрапареза без нарушения функции тазовых органов на фоне диастематомии, сирингомиелии, аномалий эпиконуса на различных уровнях.

В послеоперационном периоде отрицательной динамики не выявлено, в одном случае отмечена положительная динамика – синдром пирамидной недостаточности при исходном нижнем парапарезе. У этих 12 больных средняя величина сколиотической деформации составила  $98,5^\circ$  ( $46\text{--}134^\circ$ ), ее кифотического компонента –  $64,1^\circ$  ( $20\text{--}100^\circ$ ).

Вторую подгруппу составили восемь пациентов, у которых при поступлении в клинику неврологической симптоматики выявлено не было, но в послеоперационном периоде отмечены осложнения различной степени выраженности. У одной пациентки отмечены симптомы субарахноидального кровоизлияния и сегментарного поражения симпатического ствола. Больная оперирована с применением вентрального инструментария Antares, и у нее сохранились остаточные явления вегетативной недостаточности. У трех больных развился мышечно-тонический синдром (полное восстановление), еще у одной интраоперационно отмечена ликворрея (устранена без последствий). У больной, также оперированной с применением Antares, в ближайшем послеоперационном периоде диагностирована компрессия корешка L5 слева пенетрировавшим стенку канала шурупом. Вентральный инструментарий удален, осуществлена коррекция деформации позвоночника дорсальным сегментарным инструментарием III поколения. Чувствительность восстановилась, но сохранилась слабость флексии стопы и пальцев. В двух случаях тяжелые осложнения развились в результате вмешательства у пациентов, исходно неврологически интактных. Возраст обеих пациентов – 15 лет, величина сколиотической деформации  $120\text{--}130^\circ$ . В обоих случаях симптоматика выявлена сразу же по выходе из наркозного сна, эндокорректор удален в течение нескольких часов после основного вмешательства. В обоих случаях симптоматика регрессировала.

Осложнения выявлены у 28 пациентов. Наиболее частыми оказались механические осложнения – 11, формирование переходного кифоза – 2, увеличение противоискривления – 2, нагноение раны – 1, спонтанный пневмоторакс – 1, частичное расхождение краев раны – 1.

Для анализа оценки самим пациентом результатов хирургического лечения использовали анкету Scoliosis Research Society Outcomes Instrument-24 (SRS-24). Анкеты заполнялись через 6, 12, и 24 мес. после вмешательства. Каждый параметр оценивался по пятибалльной шкале, где один – наихудший результат, а пять – наилучший. Болевой синдром через 6 мес. после вмешательства был оценен весьма умеренно (в среднем 3,3 балла), но затем оценка существенно возросла – 4,7 балла через год и 4,4 через два года по-

сле операции. Общий внешний вид оценен через 6 мес. после операции в 3,6 балла, через год оценка возросла до 4,0, а через два года – до максимума (5,0 балла). Внешний вид после операции в ближайшие сроки был оценен очень высоко (4,5 балла), через год после вмешательства оценка резко снизилась (3,3 балла), а еще через год практически вернулась на исходный уровень – до 4,3 балла. Весьма необычной оказалась оценка функции – 4,0 балла через 6 мес., затем резкое падение (до 1,0 балла), а через два года – подъем до 3,0 балла. Весьма похожую динамику продемонстрировала общая активность – 3,5 балла после операции, 2,0 через год и 3,3 балла – через два года после вмешательства. Профессиональная активность одинаково оценена через 6 и 12 мес. после операции (3,0 балла), а через два года резко возросла – до 4,6 балла. Удовлетворенность результатами операции исходно (через 6 мес.) была очень высокой (4,7 балла), затем снизилась до 3,6, а через два года после операции поднялась до максимума (5,0 балла).

Нам неизвестны работы, посвященные результатам хирургической коррекции врожденных деформаций позвоночника у больных второй и последующих декад жизни. Можно говорить лишь о публикациях, где средний возраст пациентов превышает 10 лет (или хотя бы приближается к нему).

Так, A. King et al. [14] оперировали 9 детей с прогрессирующим врожденным сколиозом, средний возраст их составил 9 лет, исходная величина дуги  $52^\circ$ . Во всех случаях выполнен дорсальный двусторонний неинструментальный спондилодез и из того же доступа (через корни дужек) – эпифизодез по выпуклой стороне деформации. При среднем сроке наблюдения 3,6 года авторы отметили уменьшение сколиотической дуги в среднем на  $10^\circ$ .

Практически аналогичную методику применили P. Keller et al. [13], оперировавшие 16 больных со средним возрастом на момент операции 4,8 года (от 11 мес. до 13 лет). Средний возраст наблюдения – 4,8 года, за это время сколиотическая дуга увеличилась с  $36^\circ$  до  $38^\circ$ . У семи больных отмечена коррекция, у восьми деформация была стабильна или увеличилась на  $7^\circ$ , у трех – прогрессирующая на  $10\text{--}15^\circ$ , у одного – более чем на  $15^\circ$ .

M. Gupta et al. [12] задались целью выяснить, насколько безопасна операция при врожденном сколиозе. В их группу больных вошло 19 человек в возрасте от 3 до 34 (в среднем – 16) лет, по типу деформации: 13 сколиозов, 5 кифозов, один лордоз. Дорсальная операция выполнена пять раз, дорсовентральная – 14, дорсальная вертебро-

томия – у всех пациентов. Использовалось сочетание всех видов инструментальной фиксации с 2–4 стержнями. Основную дугу удалось исправить с 69° до 34°, вторичную – с 40° до 16°. При минимальном сроке послеоперационного наблюдения два года основная дуга увеличилась на 4°, вторичная – на 2°.

S.-I. Suk et al. [16] проанализировали влияние вертебротомии на стабильность отдаленных результатов. Они представили результаты хирургического лечения 126 больных с врожденными сколиозами. Средний возраст – 13,8 года, послеоперационное наблюдение – минимум 5 лет. Во всех случаях использована транспедикулярная фиксация, в 84 случаях дополненная вертебротомией на вершине деформации. Исходная величина дуги в среднем 40°, коррекция получена в объеме 55 % (транспедикулярная фиксация) и 67 % (транспедикулярная фиксация + вертебротомия).

Самый продолжительный период послеоперационного наблюдения отмечен в работе D. Sucato et al. [15] – в среднем 24 года. Авторы представили результаты оперативного лечения 139 больных, чей средний возраст на момент вмешательства составлял 9,5 года. Они не приводят цифр, но констатируют, что результаты получены хорошие. Подчеркивается также, что чем протяженнее отдел позвоночника, содержащий аномальные позвонки, тем чаще развивается фронтальный дисбаланс туловища.

Y. Elmiligui et al. [10] оперировали 20 больных при среднем возрасте 14,5 года. Операция включала дорсальную коррекцию сегментарным инструментарием с предварительным устранением натянутого спинного мозга (6 случаев) или удалением диастематомиелического гребня (14). Сколиотический компонент деформации уменьшен с 45° до 11°, кифотический – с 83° до 35°, срок послеоперационного наблюдения 4,5 года, потеря коррекции 2–3°. Осложнений не выявлено.

Весьма похожий материал представили M. Auvaz et al. [7], оперировавшие 22 больных, средний возраст которых составил 12 лет. У 20 из них до операции диагностирована диастематомия, у двух – сирингомиелия. У восьми больных до операции отмечен неврологический дефицит различной степени тяжести. Оперативное лечение с использованием гибридного инструментария (крюки и педикулярные шурупы) проведено в 11 случаях только из дорсального доступа, еще в 11 – из дорсовентрального доступа. При среднем сроке послеоперационного наблюдения три года сколиотическая деформация уменьшена с 71° до 40°, а в дальнейшем увеличилась на 2°. Осложнения: два неврологических, два нагноения и один

ложный сустав блока. Всего выполнено пять дополнительных вмешательств.

В 2011 г. Q. Guixing, L. Jiaming [11] сообщили об опыте лечения 500 больных с врожденными сколиозами, у 95 из которых авторами выявлены внутриканальные аномалии спинного мозга. Все пациенты были подвергнуты одноэтапному вмешательству без предварительного удаления диастематомиелического гребня. Средний возраст больных 14 лет, послеоперационное наблюдение – 5 лет. Деформация позвоночника уменьшена с 70° до 34°, потеря коррекции – 3°. Исходно неврологическая симптоматика отмечена у 41 больного, не было ни одного случая усугубления неврологического дефицита в послеоперационном периоде.

Оценивая наши результаты хирургического лечения, можно констатировать нормализацию внешнего вида, что подтверждается данными локального статуса и исследования динамики дисбаланса туловища. Рост и вес пациентов также увеличились.

Анализ динамики основной дуги и противоискривления дает вполне предсказуемую информацию. Достигнутая коррекция существенно меньше, чем при идиопатическом сколиозе, что вполне объяснимо. При этом основная дуга значительно ригиднее противоискривления, но послеоперационное прогрессирование первичного и вторичного искривлений практически идентично – 4° и 5,4° соответственно.

Количество осложнений следует расценить как значительное, имея при этом в виду, в первую очередь, неврологический статус. Большинство осложнений удалось купировать.

Оценивая результаты анкетирования, нужно подчеркнуть, что по большинству параметров мнение больных о результатах лечения повышалось, иногда до максимума. Оценка функции несколько выделяется, демонстрируя более низкие оценки. Можно полагать, что это – результат обездвиживания значительного количества позвоночных сегментов, который в меньшей степени проявляет себя при ответах на вопросы из других доменов анкеты (боль, внешний вид и т.д.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом следует констатировать, что позднее (следовательно – несвоевременное) хирургическое лечение больных с врожденными деформациями позвоночника – сложная и подчас неблагодарная задача. Необходима максимально ранняя диагностика позвоночных аномалий, что позволит избежать многих проблем и существенно улучшить качество жизни пациентов.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виссарионов С.В., Белянчиков С.М., Картавенко К.А. и др. Результаты хирургического лечения детей с врожденным кифосколиозом груднопоясничной локализации // Хирургия позвоночника. 2014. (1). 55–64.
2. Виссарионов С.В., Картавенко К.А., Кокушин Д.Н., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией грудного отдела позвоночника на фоне нарушения формирования позвонков // Хирургия позвоночника. 2013. (2). 32–37.
3. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Картавенко К.А., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией поясничного и пояснично-крестцового отделов позвоночника // Хирургия позвоночника. 2012. (3). 33–37.
4. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Белянчиков С.М., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией верхнегрудного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника. 2011. (2). 35–40.
5. Михайловский М.В., Губина Е.В., Сергушин А.Ю., Новиков В.В. Отдаленные результаты хирургического лечения идиопатического и врожденного сколиоза с позиций самооценки пациента // Хирургия позвоночника. 2012. (4). 19–25.
6. Михайловский М.В., Карауловская Г.П. Врожденные кифозы с неврологическими нарушениями // Вопр. нейрохирургии. 1995. (1). 30–34.
7. Ayvaz M., Alanay A., Yazici N. et al. Safety and efficacy of posterior instrumentation for patient with congenital scoliosis and spinal dysraphism // Scoliosis Research Society, 39th annual meeting and course. 2004. 28.
8. Campbell R.M. Jr., Hell-Vocke A.K. Growth of the thoracic spine in congenital scoliosis after expansion thoracoplasty // J. Bone Joint. Surg. Am. 2003. 85-A. (3). 409–420.
9. Denkordi N., Ganjavian M., Bentash H. et al. Safety of posterior instrumentation in congenital scoliosis: a long-term follow-up // Scoliosis Research Society, 37th annual meeting and course. 2002. 67.
10. Elmiligui Y., Koptan W., El-Sharkawi M. et al. Correction of neglected congenital spinal deformities associated with the intraspinal anomalies. Is it safe? // Scoliosis Research Society, 46th annual meeting and course. 2011. 148.
11. Guixing Q., Jiaming L. A prospective study of one-stage surgery of congenital scoliosis with split cord malformation // Eur. Spine J. 2011. 20. (Suppl. 4). S456.
12. Gupta M., Boachie-Adjei O., Peskin M. Is it safe to correct and instrument congenital scoliosis? // Scoliosis Research Society, 38th annual meeting and course. 2003. 116.
13. Keller P., Lindseth R., DeRosa G. Progressive congenital scoliosis treatment using a transpedicular anterior and posterior convex hemiepiphysiodesis and hemiarthrodesis. A preliminary report // Spine. 1994. 19. (17). 1933–1939.
14. King A., MacEwen G., Bose W. Transpedicular convex anterior hemiepiphysiodesis and posterior arthrodesis for progressive congenital scoliosis // Spine. 1992. 17. (8S). S290–S294.
15. Sucato D., McClung A., Shaha J. et al. Congenital scoliosis: a single institution experience with long-term follow-up // Scoliosis Research Society, 46th annual meeting and course. 2011. 108.
16. Suk S.-I., Kim J.-H., Lim D.-J. et al. Comparative analysis of pedicle screw fixation only vs. osteotomy with pedicle screw fixation in congenital scoliosis – more than five years follow-up // Scoliosis Research Society, 46th annual meeting and course. 2011. 107.
17. Winter R.B. Congenital deformities of the spine. N. Y., 1983.



## **SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL SCOLIOSIS IN PATIENTS OLDER THAN 10 YEARS**

**Mikhail Vitalevich MIKHAYLOVSKIY, Vyacheslav Viktorovich NOVIKOV,  
Aleksandr Sergeevich VASYURA, Inga Gennadevna UDALOVA**

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

---

The results of surgical treatment of patients with congenital scoliotic spine deformities have been presented. The age of the patients at the time of treatment was at least 10 years, follow-up period – at least 2 years. There were 104 patients in total; the average age was 15.9 years, mean follow-up was 3.4 years. Congenital scoliotic deformations are of high rigidity. The average Cobb angle of the main curve was 76.7°, preoperative mobility was 19.7% and during the operation the curve was diminished to 50.9° (25.8%), postoperative progression – 4°. The secondary curve in 60 patients was 52.4°, mobility 37.4°, it was corrected to 36.1° (31.1%), postoperative progression – 5.4°. All anthropometric indicators have been improved, the survey SRS-24 data also show positive evaluation of patients outcomes. At the same time, the complications are quite frequent, as well as the original involvement of the spinal canal contents (12 patients) in the pathological process. Treatment of such patients is challenging, the early detection and prompt treatment of patients with congenital scoliosis are necessary.

---

**Key words:** congenital scoliosis, surgical treatment, patients older than 10 years.

*Mikhailovskiy M.V. – doctor of medical sciences, professor, head of department of pediatric and adolescent spine,  
e-mail: MMikhailovsky@niito.ru*

*Novikov V.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of department of pediatric and adolescent spine,  
e-mail: VNovikov@niito.ru*

*Vasyura A.S. – candidate of medical sciences, senior researcher of department of pediatric and adolescent spine,  
e-mail: AVasura@niito.ru*

*Udalova I.G. – candidate of medical sciences, neuropathologist of department of pediatric and adolescent spine,  
e-mail: IUdalova@niito.ru*

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ВРОЖДЕННЫХ КИФОЗОВ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 10 ЛЕТ

**Михаил Витальевич МИХАЙЛОВСКИЙ, Вячеслав Викторович НОВИКОВ,  
Александр Сергеевич ВАСЮРА, Инга Геннадьевна УДАЛОВА**

*ФГБУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

В статье представлены результаты оперативного лечения больных с врожденными сколиотическими деформациями позвоночника. Возраст больных на момент лечения – минимум 10 лет, сроки наблюдения – минимум 2 года. Всего больных – 49, средний возраст – 14,8 года, средний срок наблюдения – 3,8 года. Врожденные кифотические деформации отличаются высокой ригидностью. Средняя величина кифоза 92,9°, дооперационная мобильность 27,5 %, в ходе операции исправлена до 61,7° (33,5 %), послеоперационное прогрессирование – 4°. Все антропометрические показатели улучшились, данные анкетирования SRS-24 показывают также положительную оценку больными результатов лечения. В то же время осложнения достаточно часты, как и исходное вовлечение в патологический процесс содержимого позвоночного канала (11 больных). Лечение таких больных – сложная задача, необходимо раннее выявление и своевременное лечение пациентов с врожденными кифозами.

**Ключевые слова:** врожденные кифозы, хирургическое лечение, больные старше 10 лет.

Врожденные кифотические деформации встречаются достаточно часто и всякий раз ставят перед хирургом сложную задачу, связанную с выбором метода лечения [1, 5]. Этой проблеме посвящено достаточно большое количество исследований [2–4, 6, 10, 11, 17], однако нам не удалось найти работ о результатах оперативного лечения больных в возрасте 10 лет и старше. В то же время раннее прогрессирование кифотических деформаций не редкость, как и склонность к вовлечению в патологический процесс содержимого позвоночного канала.

Цель исследования – оценить результаты хирургического лечения больных старше 10 лет с врожденными кифотическими деформациями позвоночного столба.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике детской и подростковой вертебрологии Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна (ННИИТО) в период с 1996 по 2015 г. проходило оперативное лечение

355 больных с врожденными деформациями позвоночника. Из электронной базы данных была извлечена информация по больным в соответствии со следующими критериями: кифотические деформации позвоночника (с наличием сколиотического компонента или без такового) на почве врожденных аномалий развития позвонков, возраст на момент оперативного вмешательства не менее 10 лет, срок послеоперационного наблюдения не менее 2 лет.

Всего больных, соответствующих вышеперечисленным критериям, было 49 (17 мужского и 32 женского пола). Возраст пациентов варьировал от 10 до 39 лет (в среднем 14,8 года), сроки послеоперационного наблюдения составили в среднем 3,8 (2–10,2) года.

Аномалии развития позвоночника верифицированы у 45 больных из 49. Превалировали смешанные аномалии – 24 случая, аномалии формирования отмечены 17 раз, сегментации в чистом виде – только в четырех. Разнообразные аномалии развития ребер (слияние, раздвоение, отсутствие) диагностированы у семи пациен-

*Михайловский М.В. – д.м.н., проф., руководитель отделения детской и подростковой вертебрологии,  
e-mail: MMihailovsky@niito.ru*

*Новиков В.В. – к.м.н., научный сотрудник отделения детской и подростковой вертебрологии,  
e-mail: VNovikov@niito.ru*

*Васюра А.С. – к.м.н., научный сотрудник отделения детской и подростковой вертебрологии,  
e-mail: AVasura@niito.ru*

*Удалова И.Г. – к.м.н., невропатолог отделения детской и подростковой вертебрологии,  
e-mail: IUdalova@niito.ru*

тов. В одном случае при магнитно-резонансном исследовании выявлена диастематомиелия – на протяжении позвонков Th1–Th2, диастематомиелический гребень был костным. Сопутствующая патология выявлена у 16 пациентов, у восьми больных – операции в анамнезе.

Все пациенты были оперированы с применением сегментарного инструментария III поколения с крючковой и гибридной фиксации. Расположение верхней границы зоны инструментального спондилодеза варьировало от С7- до Th11-позвонка, нижней границы – от Th8- до S1-позвонка. Таким образом, протяженность зоны дорсального спондилодеза составила в среднем 12,1 (6–15) позвонков. В 27 случаях коррекции деформации позвоночника предшествовала операция на передних отделах позвоночного столба – мобилизующая дискэктомия на вершине кифоза и межтеловой спондилодез (25 больных) или вентральный спондилодез трансплантатом-распоркой. Оба вмешательства у всех больных, кроме трех, выполнялись в ходе одного наркоза. Еще у 22 больных вмешательство включало только дорсальную коррекцию вертебральным инструментарием и спондилодез. Троице пациентам в течение 3–6 недель проводилась постепенная коррекция в гало-тазовом аппарате. У больных с симптомами сдавления дурального мешка выполнено 2 декомпрессивных операции – 1 из переднего и 1 из заднебокового доступа. Костная пластика, как дорсальная, так и вентральная, осуществлялась с использованием исключительно аутокости. В связи с развитием различного рода осложнений (см. ниже) произведено 13 операций перемонтажа и 6 – удаления эндокорректора.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя величина кифоза составила 92,9° (40–159°) в положении стоя и 67,3° (29–102°) в положении разгибания на валике, таким образом, мобильность дуги до операции составила 25,6°, или 27,5 % от исходной величины. В результате оперативного вмешательства деформация уменьшилась до 61,7° (18–115°), коррекция составила 31,2°, или 33,5 %. В конце периода наблюдения средняя величина кифотической деформации снижалась до 67,7° (17–129°).

*Клинический пример* (см. рисунок). Пациентка Т., 17 лет. Диагноз: врожденный неосложненный прогрессирующий субкомпенсированный ригидный грудной кифоз с правосторонним сколиотическим компонентом на почве множественных аномалий развития (конкресценция С7–Th1, Th1 – бабочковидный позвонок, Th3 – левосторонний клиновидный позвонок, конкресценция

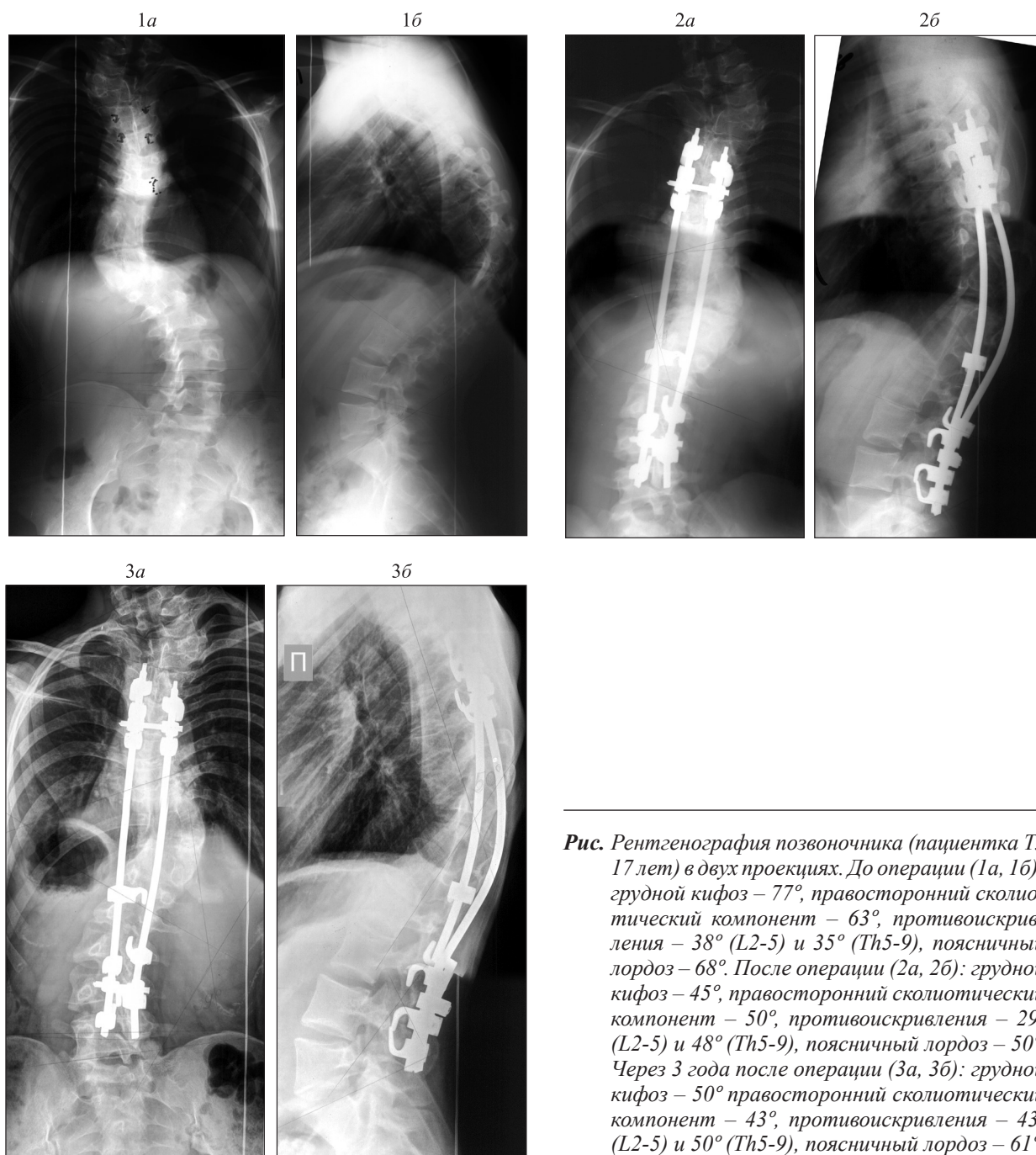
тел позвонков Th2–Th6, Th10–Th12, Th12, Th13 – правосторонние клиновидные позвонки, множественные аномалии ребер). Операция 01.03.05: мобилизующая дискэктомия Th12–L1, межтеловой спондилодез аутокостью, скелетное вытяжение, коррекция деформации адаптированным инструментарием ННИИТО, дорсальный спондилодез аутокостью. Время – 265 мин., кровопотеря – 750 мл.

Исходная величина сколиотического компонента деформации составила в среднем 56,7° (5–139°). Оперативное вмешательство позволило уменьшить ее до 42,8° (1–118°). Коррекция составила 13,9°, или 24,5 % от исходной величины деформации. В конце периода наблюдения величина противоискривления составила 45,5° (1–100°). Поясничный лордоз до операции равнялся 74° (38–112°), сразу после вмешательства 56,9° (35–80°), а в конце периода наблюдения составил 61,1° (26–103°).

Наклон туловища во фронтальной плоскости, определяемый рентгенограмметрически (отстояние центра тела позвонка Th1 от средней крестцовой линии), до операции составил 19 (1–65) мм, сразу после операции – 20 (1–52) мм, в конце периода наблюдения – 19,3 (1–74) мм.

У 11 больных из 49 при обследовании до операции выявлена неврологическая симптоматика различной степени выраженности (22,4 %), у четырех из них в предоперационном периоде обнаружены симптомы пирамидной недостаточности, причем у одного – только при проведении тракционной пробы (вертикальная тракция с полным весом тела). В шести случаях выявлена симптоматика в виде моно- или парапареза без нарушения функции тазовых органов (дважды – на фоне аномалий эпиконуса спинного мозга). Еще у одного больного диагностирован синдром стеноза позвоночного канала (Вербиста). В послеоперационном периоде ни у одного из 11 пациентов отрицательной динамики выявлено не было, в одном случае отмечена положительная динамика – синдром пирамидной недостаточности при исходном нижнем парапарезе. Средняя величина кифотической деформации составила 114,7° (46–159°), сколиотического ее компонента – 80,2° (10–136°).

Осложнения выявлены у 14 пациентов. Наиболее частыми оказались механические осложнения: перелом стержня (4 случая), несостоятельность каудального (один человек) и краниального (четверо больных) захватов. Во всех случаях потребовалась реоперация – перемонтаж либо (в отдаленном более двух лет послеоперационном периоде) удаление эндокорректора. Нагноение раны отмечено трижды, причем



**Рис.** Рентгенография позвоночника (пациентка Т., 17 лет) в двух проекциях. До операции (1а, 1б): грудной кифоз – 77°, правосторонний сколиотический компонент – 63°, противоискривления – 38° (L2-5) и 35° (Th5-9), поясничный лордоз – 68°. После операции (2а, 2б): грудной кифоз – 45°, правосторонний сколиотический компонент – 50°, противоискривления – 29° (L2-5) и 48° (Th5-9), поясничный лордоз – 50°. Через 3 года после операции (3а, 3б): грудной кифоз – 50°, правосторонний сколиотический компонент – 43°, противоискривления – 43° (L2-5) и 50° (Th5-9), поясничный лордоз – 61°

дважды у одной больной с интервалом в 8 лет. Интраоперационное осложнение отмечено один раз – кровотечение из межреберных вен на уровне дискэктомии.

Для анализа оценки самим пациентом результатов хирургического лечения использовали анкету Scoliosis Research Society Outcomes Instrument-24 (SRS-24). Анкеты заполнялись через 6, 12, и 24 мес. после вмешательства. Каждый параметр оценивался по пятибалльной шкале, где один – наихудший результат, а пять – наилучший. Через 6 месяцев после операции болевой син-

дром расценивался пациентами как умеренный (3,6 балла), а в дальнейшем он незначительно уменьшился (3,7 балла). Оценка общего внешнего вида менялась мало: 3,6 балла после операции, 3,7 через год и 3,6 балла – через два года. Внешний вид после операции в ближайшие сроки (6 мес.) был оценен весьма высоко (4,0 балла), такая же оценка дана через год, а через два года несколько снизилась – до 3,6 балла. Функции после операции оценивались достаточно низко (2,4 балла), еще ниже – через год (2,0 балла), а через два года оценка чуть повысилась (2,2 балла). Общая



активность, будучи после операции сравнительно невысокой (2,9 балла), в дальнейшем постепенно росла: 3,0 баллов через год и 3,4 – через два года после вмешательства. Профессиональная активность была после операции оценена как умеренная (3,4 балла), через год повысилась до 3,8 балла, а затем несколько снизилась – 3,5 балла. Удовлетворенность результатами операции была достаточно высокой и менялась мало: 3,8 балла через 6 мес., 3,9 балла – через год, 3,7 балла – через два года после вмешательства.

## ОБСУЖДЕНИЕ

К сожалению, в современной литературе работ, посвященных лечению больных с кифотическими деформациями у больных старше 10 лет, крайне мало.

М. Aydogan et al. [8] сообщили об успешном лечении 19 пациентов в возрасте 2–22 лет с деформациями всех типов (кифозы, кифосколиозы, сколиозы) грудной и поясничной локализации. Использовалась дорсальная гемивертебрэктомия с установкой вентрального кейджа и транспедикулярной фиксацией. Средний срок наблюдения – 4,6 года. Сколько-нибудь существенной потери коррекции авторы не выявили.

В 2006 г. N. Kawakami, M. Goto [11] представили результаты хирургической коррекции кифотических и кифосколиотических деформаций с помощью вертебротомии с последующей дорсальной фиксацией инструментарием. Всего было 25 больных, средний возраст которых составил 16 лет. Кифотическая деформация уменьшена с 58° до 24°, поясничный лордоз – с 73° до 56°. Осложнения – 4 случая повреждения твердой мозговой оболочки и 3 – преходящей неврологической симптоматики.

Одно из весьма немногочисленных исследований, посвященных хирургической коррекции врожденных деформаций позвоночника в сочетании с внутриканальными аномалиями, опубликовали А. Hamsaoglu et al. [10]. Оперирован 21 больной (сколиозы, кифозы), у которых при обследовании выявлен синдром фиксированного спинного мозга и/или диастематомиелия. Средний возраст больных составил 13 (от 3 до 19) лет. Четверо пациентов (все – с кифозами) имели исходный неврологический дефицит. Техника вмешательства была следующей. Первоначально из дорсального доступа имплантировался сегментарный эндокорректор на протяжении планируемой зоны спондилодеза. Далее бригада нейрохирургов выполняла необходимое вмешательство на содержимом позвоночного канала, в завершение – усиленная коррекция деформации и фиксация

полученного результата эндокорректором. Вторым этапом в качестве профилактики развития «феномена коленчатого вала» у больных с незавершенным ростом выполнялся вентральный спондилодез. Средняя продолжительность основного этапа вмешательства составила 9,3 (от 7 до 12) ч, кровопотеря – 1980 (1500–3000) мл. Протяженность периода послеоперационного наблюдения – 6,8 (от 2 до 12) года. Ни в одном случае не отмечено усугубления или развития неврологического дефицита.

H. Zhang et al. [16] сообщили об опыте оперативной коррекции врожденных кифосколиозов на почве полностью сегментированных полупозвонков. Аномалийный полупозвонок удалялся полностью из дорсального доступа, инструментальная фиксация производилась на коротком протяжении. Особенностью данного исследования явилось то обстоятельство, что все 19 больных были подростками, их средний возраст составил 13 лет 9 мес. Срок послеоперационного наблюдения – 3 года. Сколиотический компонент деформации исправлен с 40,7° до 10,3° (74,7 %), кифотический – с 25,2° до 6,5° (74,2 %).

T. Suzuki et al. [15] оперировали 31 больного с врожденными деформациями поясничной и грудно-поясничной локализации. Средний возраст больных составил 11,8 года, средний срок послеоперационного наблюдения – 13,1 года. Операции – как дорсальные, так и дорсовентральные с применением сегментарного инструментария. Кифотическая деформация исправлена в среднем с 38° до 23°, причем потери коррекции не выявлено на протяжении всего срока послеоперационного наблюдения.

Вентральный инструментарий (система Kaneda) в лечении врожденных кифозов был применен I. Dockendorff, A. Silva [9]. Всего было четверо больных в возрасте 15–17 лет. Кифотическую деформацию удалось исправить с 50,3° до 32°, вентральный инструментарий был дополнен трансплантатом-распоркой из малоберцовой кости. Неврологических и гнойных осложнений не было. В течение 11 лет послеоперационного наблюдения реоперация потребовалась один раз.

Хорошо известно, что именно врожденные кифозы наиболее часто в сравнении с любыми иными деформациями позвоночника приводят к развитию неврологических осложнений. А. Mushkin et al. [13], описавшие 61 наблюдение такого рода, подчеркивают, что частота развития неврологической симптоматики напрямую зависит от типа аномалии, угла Кобба, стеноза канала на вершине деформации. Авторы указывают, что осложнения чаще возникают при деформациях I и III типов. Это совершенно справедливо, одна-

ко при деформациях II типа развитие неврологической симптоматики также возможно, хотя и в редких случаях [7]. Одно из подобных наблюдений было представлено N. Khanna et al. [12]. Авторы описывают развитие нижнего парапареза у 17-летнего юноши и подчеркивают, что это – первый подобный случай в их практике, а в литературе они аналогичных описаний не находили.

В целом лечение врожденных кифозов, осложненных развитием неврологической симптоматики, – крайне тяжелая задача. Это обстоятельство подчеркивают в своей публикации K.-S. Song et al. [14], оперировавшие 51 больного с островершинными (средний угол Кобба – 72°) кифозами различной этиологии. У 16 из них была диагностирована прогрессирующая миелопатия. Оперативное вмешательство включало вентральную декомпрессию и дорсальный спондилодез с транспедикулярной фиксацией без попытки коррекции деформации позвоночника. Срок послеоперационного наблюдения – 72 мес. Прогрессирования деформации и случаев развития ложного сустава блока не отмечено.

Оценивая наши результаты хирургического лечения, можно констатировать нормализацию внешнего вида, что подтверждается данными локального статуса и исследованиями динамики дисбаланса туловища. Данные анкетирования (SRS-24) свидетельствуют о том, что больные в целом удовлетворены результатами лечения. Рост и вес пациентов также увеличились.

Анализ динамики основной дуги и противискривления дает достаточно предсказуемую информацию. Кифотический компонент деформации выражен грубо (92,9°) и весьма ригиден (пассивная коррекция на реклинирующем валике всего 27,5 %). То же можно сказать и о сколиотическом компоненте деформации – 56,7° и 24,5 % соответственно. Оперативная коррекция обоих компонентов невелика, особенно в сравнении с идиопатическими сколиозами, при этом послеоперационное прогрессирование кифотического компонента деформации несколько превышает таковую применительно к сколиотическому компоненту – 6° и 2,7° соответственно. Нельзя не отметить значительное количество механических послеоперационных осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденные кифозы у больных второй декады жизни и старше представляют собою серьезную проблему, усугубляемую частым развитием неврологической симптоматики. Необходимо как можно более раннее выявление этих деформаций и своевременное начало лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виссарионов С.В., Белянчиков С.М., Картавенко К.А. и др. Результаты хирургического лечения детей с врожденным кифосколиозом грудного отдела позвоночника. Хирургия позвоночника. 2014. (1). 55–64.
2. Виссарионов С.В., Картавенко К.А., Кокушин Д.Н., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией грудного отдела позвоночника на фоне нарушения формирования позвонков. Хирургия позвоночника. 2013. (2). 32–37.
3. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Картавенко К.А., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией поясничного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. Хирургия позвоночника. 2012. (3). 33–37.
4. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Белянчиков С.М., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией верхнегрудного отдела позвоночника. Хирургия позвоночника. 2011. (2). 35–40.
5. Михайловский М.В., Губина Е.В., Сергушин А.Ю., Новиков В.В. Отдаленные результаты хирургического лечения идиопатического и врожденного сколиоза с позиций самооценки пациента. Хирургия позвоночника. 2012. (4). 19–25.
6. Михайловский М.В., Карауловская Г.П. Врожденные кифозы с неврологическими нарушениями. Вопр. нейрохирургии. 1995. (1). 30–34.
7. Михайловский М.В. Хирургия врожденных кифозов. Новосибирск: Изд-во Новосибирского ун-та, 1994. 152 с.
8. Aydogan M., Ozturk C., Tezer M. et al. Posterior hemivertebrectomy in kyphosis, kyphoscoliosis and scoliosis caused by hemivertebra // Eur. Spine J. 2005. 14. 305.
9. Dockendorff I., Silva A. Congenital kyphosis due to hemi vertebra: anterior only correction with Kaneda system – long-term follow-up analysis of four patients. Amsterdam, 2012. 104.
10. Hamsaoglu A., Ozturk C., Tezer M. et al. Simultaneous surgical treatment in congenital scoliosis and/or kyphosis associated with intraspinal abnormalities // Spine. 2007. 32. (25). 2880–2884.
11. Kawakami N., Goto M. Correction of congenital kyphosis/kyphoscoliosis by vertebral osteotomy. Scoliosis Research Society, 41th annual meeting and course. 2006. Poster #3.
12. Khanna N., Molinari R., Lenke L. Exertional myelopathy in Type 2 congenital kyphosis // Spine. 2002. 27. (22). E448–E492.
13. Mushkin A., Winter R., Lonstein J., Denis F. Neurological deficit in congenital kyphosis. Scoliosis Research Society, 36th annual meeting and course. 2001. 144.

14. Song K.-S., Chang B.-S., Yeom J. et al. Surgical treatment of severe angular kyphosis with myelopathy: anterior and posterior approach with pedicle screw instrumentation // Spine. 2008. 33. (11). 1229–1235.

15. Suzuki T., Uno K., Miyamoto H. et al. Sagittal balance in thoracolumbar and lumbar congenital spinal deformity with a minimum ten-year follow-up after surgery. Scoliosis Research Society, 46th annual meeting and course. 2011. Poster #100.

16. Zhang H., Liu S., Guo C. Single-stage excision of hemivertebrae via the posterior approach alone with short segmental internal fixation for adolescent congenital kyphoscoliosis caused by fully segmented hemivertebrae. 15th International Meeting on Advanced Spine Technologies. Hong Kong, 2008. 200.

17. Winter R., Moe J., Wang J. Congenital kyphosis // J. Bone Joint Surg. 1973. 55-A. (2). 223–256, 274.

## **SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL KYPHOSIS IN PATIENTS OLDER THAN 10 YEARS**

**Mikhail Vitalevich MIKHAYLOVSKIY, Vyacheslav Viktorovich NOVIKOV, Aleksandr Sergeevich VASYURA, Inga Gennadevna UDALOVA**

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsvivan of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

---

The results of surgical treatment of patients with congenital kyphotic deformities of the spine have been presented. The mean age of the patients at the time of treatment was at least 10 years, the follow-up period – at least 2 years. There were 49 patients in total, mean age was 14.8 years, mean follow-up – 3.8 years. Congenital kyphosis is of high rigidity. Average kyphosis value was 92.9°, preoperative mobility – 27.5 % which were diminished to 61.7° (33.5 %) in consequence of the surgery, postoperative progression was 4°. All anthropometric indicators have been improved; the survey SRS-24 data also show positive evaluation of patients' outcomes. At the same time, the complications are quite frequent, as well as the original involvement of the spinal canal contents (11 patients) in the pathological process. Treatment of such patients is challenging, the early disease detection and prompt treatment of patients with congenital kyphosis are necessary.

---

**Key words:** congenital kyphosis, surgical treatment, patients older than 10 years.

*Mikhaylovskiy M.V. – doctor of medical sciences, professor, head of department of pediatric and adolescent spine, e-mail: MMihailovsky@niito.ru*

*Novikov V.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of department of pediatric and adolescent spine, e-mail: VNovikov@niito.ru*

*Vasyura A.S. – candidate of medical sciences, senior researcher of department of pediatric and adolescent spine, e-mail: AVasura@niito.ru*

*Udalova I.G. – candidate of medical sciences, neuropathologist of department of pediatric and adolescent spine, e-mail: IUdalova@niito.ru*

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ АСЕПТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗОВ СУСТАВОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ольга Михайловна РОЖНОВА<sup>1</sup>, Валерий Михайлович ПРОХОРЕНКО<sup>1,2</sup>,  
Михаил Анатольевич САДОВОЙ<sup>1,2</sup>, Александр Геннадьевич САМОХИН<sup>1</sup>,  
Татьяна Августовна АГЕЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

<sup>2</sup> ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Целью обзора является анализ данных о случаях асептической нестабильности эндопротезов суставов, сопровождающихся повышенной чувствительностью к металлическим компонентам имплантируемых конструкций. Неудовлетворительные результаты, наблюдаемые в ранние сроки после эндопротезирования тазобедренного сустава, более чем в 75 % случаев связаны с асептической нестабильностью компонентов эндопротеза. При этом структура сопутствующих ей патологических состояний остается до конца невыясненной, что обусловлено отсутствием в мировой практике единого системного подхода к оценке факторов развития асептической нестабильности. Существующие известные мировые регистры артропластики и эндопротезирования предоставляют весьма разрозненные данные, касающиеся сведений подобного рода, которые трудно поддаются совокупному системному анализу, а мировая литература демонстрирует отсутствие системного подхода к изучению проблемы повышенной чувствительности пациентов к различным металлам и их сплавам («металлическая гиперсенсibilизация»). При этом последняя является одним из ведущих факторов развития таких осложнений, как асептическое воспаление, инфекционные осложнения, нестабильность конструкций и утрата функциональности. В связи с этим необходимо внедрение унифицированного системного подхода к оценке структуры осложнений, учитывающего такой аспект, как сенсibilизация организма к химическому составу компонентов имплантата. Систематизация данных позволит осуществить поиск путей повышения биологической совместимости имплантатов и имплантируемых медицинских систем, основанных на оценке механизмов иммунной защиты в каждом индивидуальном случае, разработать соответствующие корректировки алгоритмов предоперационной подготовки пациентов, а также постоянно формировать дополнительные требования для отечественных производителей имплантатов и имплантируемых систем в части решения вопросов импортозамещения в данной индустриальной сфере.

**Ключевые слова:** металлическая аллергия, металлическая гиперсенсibilизация, асептическая нестабильность, эндопротезирование, регистр артропластики.

Нестабильность эндопротеза или его отдельных компонентов вследствие остеолитического (резорбции) костной ткани на границе с имплантатом, возникшего без участия инфекционных агентов, характеризуется как асептическая нестабильность [8]. Различают раннюю и позднюю асептическую нестабильность. Под ранней асептической нестабильностью эндопротеза понимают все случаи асептической нестабильности,

выявляемые в сроки до 5 лет после операции эндопротезирования, тогда как поздняя асептическая нестабильность – это все случаи асептической нестабильности, выявляемые в сроки свыше пяти лет после первичной операции эндопротезирования [8].

Неудовлетворительные результаты при эндопротезировании тазобедренного сустава, наблюдаемые в первые годы после операции, в 3 %

*Рожнова О.М.* – к.м.н., руководитель отдела инноваций и интеллектуальной собственности,  
e-mail: ORognova@niito.ru

*Прохоренко В.М.* – д.м.н., проф., зам. директора по научно-лечебной работе, e-mail: VProhorenko@niito.ru

*Садовой М.А.* – д.м.н., проф., директор, e-mail: niito@niito.ru

*Самохин А.Г.* – к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: ASamokhin@niito.ru

*Агеева Т.А.* – д.м.н., проф., профессор кафедры патологической анатомии, e-mail: pat\_anat@mail.ru



случаев связаны с техническими погрешностями, в 7 % – с развитием инфекционного процесса, в 6 % – с вывихом имплантированного сустава за счет нарушенного мышечного баланса или нарушений режима и более чем в 75 % случаев – асептическим расшатыванием (нестабильностью) эндопротеза [8].

В первый год с момента имплантации требуется замена 0,7 % эндопротезов, в течение каждого следующего года количество ревизий увеличивается на 2,2 % ежегодно. Встречаемость этого осложнения спустя 5 лет после операции колеблется от 20,12 до 40 % [8]. Однако по данным, представленным 22 ведущими центрами ортопедии из 12 европейских стран (EUROHIP), риск развития асептической нестабильности практически не имеет тенденции к снижению. С каждым годом пациенты, подвергающиеся тотальному эндопротезированию тазобедренных и коленных суставов становятся моложе: средний возраст пациентов составляет чуть более 50 лет, ранее – в среднем 70 лет [16]. В связи с этим увеличивается потребность в долгосрочных, надежных конструкциях.

Разрушение околопротезных тканей, или так называемая «биологическая реакция», является результатом разных механизмов, в том числе физических и биологических [9, 12]. В основе биологической реакции, приводящей к остеолизису перимплантатной зоны, лежит активация рецепторного активатора ядерного фактора  $\kappa$ B (системы RANK/RANKL), на что указывает повышение концентрации RANK/RANKL и остеопротегерина в околопротезных тканях [14]. В результате такой активации происходит расширенная вербовка остеокластов и активация их деятельности в смежной с имплантатом зоне, что в свою очередь приводит к остеолизису в параимплантатной зоне и повышенной подвижности имплантата [10, 12]. При этом реакция на металлические компоненты имплантатов и эндопротезов может развиваться за счет двух основных факторов: протезы с металлическими компонентами, особенно в паре трения «металл – металл», при эксплуатации дают образование металлической крошки, также при изготовлении эндопротезов могут образовываться так называемые шаржированные зерна абразива, которые являются потенциальными активаторами иммунной системы и вызывают развитие гранулематозного воспаления. Второй немаловажный фактор – так называемая металлическая гиперреактивность, данные о которой широко дискутируются в научной литературе последних лет.

Ряд авторов предполагают, что адаптивные реакции иммунитета, особенно Т-хелперов 1 типа

(Th1), будут доминирующими в любых проявлениях металлической реактивности пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование. Эта гипотеза подтверждена путем экспериментального исследования реактивности лимфоцитов по отношению к металлическим ионам у пациентов, которым выполнено тотальное эндопротезирование [11]. Для оценки использовали пролиферативный тест и определение содержания цитокинов. В ходе эксперимента оценивали порог токсичности для лимфоцитов при добавлении ионов металлов ( $Al^{3+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Mo^{5+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $V^{3+}$ ) в различных концентрациях. Первичные лимфоциты пациентов с хорошо функционирующими тотальнозамещенными тазобедренными суставами продемонстрировали высокий уровень реактивности к хрому в сравнении с лимфоцитами здоровых добровольцев, при этом 50 % субъектов продемонстрировали пролиферативный ответ лимфоцитов на хром, никель, кобальт и/или титан – данный результат был расценен авторами как положительная реакция на металлическую реактивность. Такие металлы, как кобальт, медь, марганец, ванадий, были токсичными при низких концентрациях (<0,5 мМ), тогда как другие (алюминий, хром, железо, молибден и никель) вызывали реактивный ответ лимфоцитов лишь при значительно более высоких концентрациях [11].

Активированные Th1- и Th2-лимфоциты синтезируют IFN- $\gamma$  и IL-4, повышенная секреция которых у пациентов после эндопротезирования, скорее всего, связана с индуцированной металлами реактивностью и свидетельствует о системном провоспалительном ответе. Активация клеточных и провоспалительных систем не ограничивается начальной стадией реакции на имплантат и в целом приводит к изменению локального статуса и появлению зоны остеолизиса в околопротезных тканях [3]. Также до конца невыясненным остается вопрос о роли в перимплантатном воспалении врожденных иммунных реакций, так как ряд авторов отрицают вовлечение в этот процесс врожденного иммунитета, постулируя за основу лимфоцитарные реакции гиперчувствительности замедленного типа [11, 13].

Одним из актуальных на сегодняшний день направлений в биологии и медицине является поиск специализированных биосовместимых материалов [3]. Реакция на имплантаты и связанная с этим гиперчувствительность к металлам остаются относительно непредсказуемыми и плохо изученными явлениями [2, 13]. Положительные результаты кожного patch-теста на гиперчувствительность к металлу затрагивают примерно 10–15 % населения и, как правило, не коррелиру-

ют с реакцией на металл, развивающейся после имплантации эндопротезов и конструкций. По данным института Aescular (Германия), частота корреляции кожной чувствительности выглядит следующим образом: 10 % – общепопуляционные показатели, 25 % – пациенты с тотальным эндопротезированием суставов без признаков нестабильности эндопротезов, 60 % – пациенты с потерей стабильности эндопротеза сустава [14]. Кожный контакт и прием металлов в составе пищи являются в определенной степени сенсibilизаторами и могут служить причиной иммунных реакций, которые, как правило, проявляются в виде крапивницы, экземы кожи, покраснения и зуда [2]. Накопление металлов в тканях организма, будь то по причине электролитической коррозии или вследствие износа элементов узла трения, принято называть металлозом.

Следует также отметить, что известно о краткосрочных и долгосрочных исследованиях фармакодинамики и биодоступности циркулирующих металлических изделий в естественных условиях [1]. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что металлы накапливаются преимущественно в первые месяцы и годы, главным образом в собственной соединительнотканых образованиях и лишь в малой степени – в костной ткани [9]. Тем не менее металлоз имеет тенденцию к прогрессированию и в более поздние сроки, что связано, очевидно, с большим истиранием поверхностей имплантатов. Это хорошо объясняет факт большего накопления с годами хрома, кобальта и молибдена и отсутствие тенденции к увеличению содержания в тканях титана и олова: первые, возможно, поступают из узла трения, а вторые – только за счет электролитической коррозии, которая не имеет тенденции к прогрессированию за счет образования оксидной пленки на поверхности титана [1, 9].

Все металлы в контакте с биологическими системами [15, 17] дают диссоциацию свободных ионов металлов. Часть металлов (их катионов), циркулируя в крови или находясь в иной биологической жидкости, связывается с клеточными мембранами интимы капилляров, нарушая проницаемость последних. Металлы образуют ковалентные связи с белками тканей, сыворотки, синовиальной жидкости и тем самым оказывают токсическое действие. Помимо грубого нарушения равновесия в коллоидных системах, грубой денатурации и осаждения белков, токсичность металла проявляется также в связывании активных центров ферментов или функциональных групп. Токсичность металлов, таким образом, есть проявление взаимодействия металла с био-

логическим субстратом. Сила преципитирующего действия металлов неодинакова. В то же время чувствительность белков также различается [4]. Нарушение проницаемости клеточных и внутриклеточных мембран ведет к дальнейшей диффузии металлов и нарушению работы белоксинтезирующего аппарата клетки, ядерного, митохондриального и т.д. Связывание металлов происходит путем замещения ионов водорода в различных соединениях: жирах, белках, аминокислотах, особенно подвержены сульфгидрильные группы в составе протеидов. Повреждение или инактивация сульфгидрильных групп ведет к серьезным расстройствам, так как они входят в активные центры многих ферментов [4]. При взаимодействии с металлами SH-группы образуют нерастворимые, слабодиссоциирующие меркаптиды, степень связывания при этом различается. Таким образом, металлы выступают не только как сенсibilизаторы сами по себе, но и в качестве гаптенных, активируя иммунную систему путем формирования комплексов с белками [13], индуцируя реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Металлами, известными как сенсibilизаторы, являются никель (наиболее часто), бериллий, кобальт и хром, в литературе встречаются также редкие указания на тантал, титан и ванадий [10].

Клинический подход к пациенту с подозрением на аллергию к металлическим имплантатам должен включать всестороннюю оценку анамнеза, клинические данные, кожные пробы и гистологию. Аллергию можно заподозрить до планового ортопедического вмешательства и у пациентов с осложнениями артропластики. При диагностике металлической аллергии необходимо исключить другие диагнозы, особенно инфекции и неправильное положение компонентов эндопротеза [6–8].

Аллергическая реакция на металлы проявляется в виде хронического периимплантита, появлению таких симптомов, как боль в области имплантации, выпот в полость сустава, разрыхление околопротезных тканей, некроз тканей на поверхности компонентов эндопротеза. При гистологическом исследовании у таких пациентов отмечают явления тканевого металлоза, признаки гранулематозного воспаления, лимфоцитарный и плазмноклеточный инфильтраты. Визуально обнаруживается псевдоопухоль, которая, как правило, при ревизионном вмешательстве не поддается удалению за счет больших размеров [2]. При опросе пациенты жалуются на боли в области сустава, по ходу бедренного нерва, нарушения движений в области сустава, появление шумов в области сустава при движении. В ряде случа-

ев встречаются кожные проявления над областью пораженного сустава в виде экземы, нейродермита, многоформной экссудативной эритемы, буллезного дерматита и даже генерализованного аллергического васкулита. Все кожные проявления у пациентов, как правило, сопровождаются кожным зудом, при этом кортикостероидная терапия не дает эффекта [2]. Регистрация данных о случаях асептической нестабильности не только полезна для обнаружения высоких показателей осложнений и/или отказа некоторых металлических конструкций и имплантатов, но может дать представление о потенциальных проблемных точках.

В структуре причин, приведших к ревизионному эндопротезированию, по данным статистического анализа данных ряда национальных артропластических регистров (Дании, Швеции и Норвегии), из 9596 ревизий с 1996 по 2005 г. асептическое расшатывание составило 34,8–50,4 %, вывихи – 23,4–33,5 %, глубокая инфекция – 15,0–15,8 %, другие причины – 8,0–17,5 % [14].

Стоит отметить, что структура существующих регистров неоднородна, что осложняет комплексную оценку отдельных параметров. Согласно данным австралийского регистра (Australia Hip and Knee Register), «гиперчувствительность к металлу» в качестве причины развития асептической нестабильности составляла примерно 0,9 % ревизионных операций плечевых суставов и 5,7 % – тазобедренного сустава [14]. По данным Шведского регистра (Swedish Hip Arthroplasty Register, SHAR) среди ведущих факторов риска развития параимплантного остеолитического процесса были обозначены бесцементное эндопротезирование, мужской пол, высокая физическая активность. Низкая корреляция наблюдалась с результатами анализа, проведенного в Калифорнийском университете (University of California at Los Angeles, UCLA), – с индексом массы тела, маркой имплантата и возрастом пациента. Также исследователи пришли к выводу, что у ряда пациентов с большой степенью остеолитического процесса (10 мм и более отсутствия контакта чашки и кости) отсутствовали клинические признаки нестабильности, и процесс протекал бессимптомно.

Единственная причина, по которой необходимо оценивать степень остеолитического процесса, – это оценка риска нестабильности ацетабулярного компонента эндопротеза. Чем больше остеолитический процесс вокруг ацетабулярного компонента и, соответственно, меньше контакт с костью, тем выше риск нестабильности этого компонента эндопротеза. При этом известно, что грушевидной формы остеолитический процесс с большим объемом, но небольшой площадью контактной поверхности с ацетабулярным компонентом был бы в таком случае менее

важным, чем небольшой объем, но с большим несоответствием контакта поверхности ацетабулярного компонента и кости [17]. Вместе с тем оценка остеолитического процесса до сих пор представляет собой предмет споров, поскольку, с одной стороны, выполнение двухпроекционной рентгенографии не дает адекватной оценки отсутствия контакта между костью и ацетабулярным компонентом эндопротеза, тогда как, с другой стороны, оценка степени остеолитического процесса при помощи томографического исследования, которое ряд исследователей считают методом выбора, подчас не позволяет определить границы поражения даже с помощью томографии высокого разрешения – в итоге до сих пор отсутствует достаточно информативный метод или методика определения степени остеолитического процесса [17]. Поэтому в текущих условиях произвести значимые изменения в сфере диагностики и учета структуры осложнений можно только путем унифицированного современного системного подхода к оценке структуры осложнений, в том числе и на территории Российской Федерации.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Износ протезов при асептической нестабильности во многом связан с параимплантным остеолитическим процессом. Поскольку процесс, который протекает бессимптомно, может привести к утрате функциональности протеза, необходима комплексная оценка факторов, связанных с оценкой иммунного статуса пациентов и их реактивности по отношению к металлам, используемым в имплантируемых конструкциях. Вышесказанное диктует необходимость внесения изменений в существующие алгоритмы предоперационной подготовки пациентов, нуждающихся в артропластике крупных суставов, в виде создания дополнительного диагностического алгоритма, исходной базой данных для разработки которого могут послужить результаты, полученные при проспективном изучении большой выборки случаев асептической нестабильности и их анализа в разрезе совокупности клинических данных.

Проведенный нами литературный анализ показывает, что известные мировые регистры артропластики и эндопротезирования предоставляют весьма разрозненные данные, которые трудно поддаются совокупному системному анализу, а мировая литература демонстрирует отсутствие системного подхода к изучению проблемы повышенной чувствительности пациентов к различным металлам и их сплавам («металлическая гиперсенситизация»). При этом последняя является одним из ведущих факторов развития таких осложнений, как асептическое воспаление,



инфекционные осложнения, нестабильность конструкций и утрата функциональности. В связи с этим необходима разработка и внедрение системного подхода к оценке структуры осложнений на территории Российской Федерации, консолидированного по основным параметрам с ведущими мировыми регистрами и учитывающего такой аспект, как сенсбилизация организма к химическому составу компонентов имплантата.

Системный подход позволит осуществить поиск путей повышения биологической совместимости имплантатов и медицинских имплантируемых систем. Фокусировка на оценке персонафицированных механизмов иммунной защиты позволит медикам разработать соответствующие дополнения в алгоритмы предоперационной подготовки пациентов и постоянно формировать дополнительные требования для производителей имплантатов и имплантируемых систем в части повышения биологической совместимости и снижения их сенсбилизующего влияния на организм человека.

Комплексный подход к решению вопросов, связанных с устранением последствий конфликта на границе «биологическая ткань/имплантат», ведущего к потере стабильности и функциональности имплантируемых конструкций, является важным инструментом, который должен быть задействован при решении задач импортозамещения, утвержденных вступившим в силу с 3 января 2014 г. постановлением Правительства РФ № 1224 [5], а также позволит решить ряд экономических вопросов, связанных с затратами государства на проведение ревизионных оперативных вмешательств.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Егоров А.А., Дровосеков М.Н., Аронов А.М. и др. Сравнительная характеристика материалов, применяемых в стоматологической имплантации // Бюл. сиб. мед. 2014. 13. (6). 4–47.
2. Зуммер Б., Томас П. Аллергия на металлический имплантат в качестве дифференциального диагноза перипротезной инфекции сустава // Ceranews. 2014. (2). 12–15.
3. Ларионов П.М., Садовой М.А., Самохин А.Г. и др. Создание тканеинженерного эквивалента костной ткани и перспективы его использования в травматологии и ортопедии // Хирургия позвоночника. 2014. (3). 77–85.
4. Левина Э.Н. Общая токсикология металлов. М.: Медицина, 1972. 183 с.

5. Постановление Правительства Российской Федерации от 24 декабря 2013 г. № 1224 г. Москва «Об установлении запрета и ограничений на допуск товаров, происходящих из иностранных государств, работ (услуг), выполняемых (оказываемых) иностранными лицами, для целей осуществления закупок товаров, работ (услуг) для нужд обороны страны и безопасности государства». 2013. <http://www.rg.ru/2013/12/26/zapret-site-dok.html>

6. Прохоренко В.М. Профилактика и лечение го-нартроза. Новосибирск, 2009.

7. Прохоренко В.М., Павлов В.В., Петрова Н.В. Профилактика, диагностика и лечение ранней инфекции области хирургического вмешательства при эндопротезировании тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. 2008. (2). 84–90.

8. Родионова С.С., Торгашин А.Н. Профилактика ранней асептической нестабильности эндопротезов крупных суставов. Клинический протокол. М., 2013.

9. Шерено К.М., Макаренко Т.Ф. Результаты спектрального определения металлов в тканях, граничащих с эндопротезом тазобедренного сустава системы Сиваша // Вестн. травматол. ортопедии. 2000. (4). 43–47.

10. Abu-Amer Y., Darwech I., Clohisy J.C. Aseptic loosening of total joint replacements: mechanisms underlying osteolysis and potential therapies // Arthritis Res. Ther. 2007. 9. (Suppl.1). S6.

11. Hallab N.J., Caicedo M., Finnegan A. et al. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty // J. Orthop. Surg. Res. 2008. 3. 6.

12. Hallab N., Merritt K., Jacobs J.J. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants // J. Bone Joint Surg. Am. 2001. 83-A. 428–436.

13. Harloff T., Hönle W., Holzwarth U. et al. Titanium allergy or not? «Impurity» of titanium implant materials // Health. 2010. 2. (4). 306–310.

14. Havelin L.I., Fenstad A.M., Salomonsson R. et al. The Nordic Arthroplasty Register Association A unique collaboration between 3 national hip arthroplasty registries with 280,201 THRs // Acta Orthop. 2009. 80. (4). 393–401.

15. Jiang Y., Jia T., Wooley P.H., Yang S.Y. Current research in the pathogenesis of aseptic implant loosening associated with particulate wear debris // Acta Orthop. Belg. 2013. 79. (1). 1–9.

16. Rubash E.H. Четыре самых тяжелых осложнения в эндопротезировании // Ceranews. 2014. (2). 6–9.

17. Sandgren B., Crafoord J., Olivecrona H. et al. Risk factors for periacetabular osteolysis and wear in asymptomatic patients with uncemented total hip arthroplasties // ScientificWorldJournal. 2014. 2014. ID 905818.



## **PATHOGENIC FACTORS OF ASEPTIC LOOSENING OF JOINT IMPLANTS (REVIEW)**

**Ol'ga Mikhaylovna ROZHNOVA<sup>1</sup>, Valeriy Mikhaylovich PROKHORENKO<sup>1,2</sup>,  
Mikhail Anatol'evich SADOVOY<sup>1,2</sup>, Aleksandr Gennad'evich SAMOKHIN<sup>1</sup>,  
Tat'yana Avgustovna AGEEVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

<sup>2</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 17*

---

The objective of the review is to analyze the data on occurrences of joint implants aseptic loosening accompanied with high sensibility to metal components of the implanted devices. Unsatisfactory results in early follow-up period after hip joint arthroplasty are linked with the aseptic loosening in 75 % cases. Thereat the structure of concomitant pathologic conditions is still not fully determined due to lack of the unified systemic approach to the evaluations of the aseptic loosening predictors. Currently known world arthroplasty registers perform very odd data on such topics which are hard to analyze in complex, and the world literature shows lack of systemic approach to the research of patient possible increased sensibility to different metals and their alloys (e.g. «metal hypersensibility») – and the last one is one of the major factors in the development of such complications as aseptic inflammation, infection, aseptic loosening and loss of the implant functionality. Thereby the introduction of unified systemic approach to the analysis of complications has been required. Such register also should incorporate the data on sensibilization to the chemical composition of the implant or its components. Availability of systemic unified data should allow researching new ways to improve biologic compatibility of the implants and implant systems based on the immune protection mechanisms evaluation in each individual case. It also should allow inventing required additions to the patient's pre-surgery preparations algorithms and formulating new requirements to the local vendors of the implants and implant systems to solve import-substitution problems in this industry

---

**Key words:** metal allergy, metal hypersensibility, aseptic loosening, joint replacements, arthroplasty register.

**Rozhnova O.M.** – candidate of medical sciences, head of the department for innovation and intellectual property, e-mail: [ORognova@niito.ru](mailto:ORognova@niito.ru)

**Prokhorenko V.M.** – doctor of medical sciences, professor, deputy director on scientific-clinical work, e-mail: [VProhorenko@niito.ru](mailto:VProhorenko@niito.ru)

**Sadovoy M.A.** – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: [niito@niito.ru](mailto:niito@niito.ru)

**Samokhin A.G.** – candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: [ASamokhin@niito.ru](mailto:ASamokhin@niito.ru)

**Ageeva T.A.** – doctor of medical sciences, professor, professor of the chair for pathological anatomy, e-mail: [pat\\_anat@mail.ru](mailto:pat_anat@mail.ru)

## ПРОБЛЕМЫ ЛАБОРАТОРНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ КОММЕРЧЕСКИХ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОЛЧАНОЧНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА

Антон Васильевич ИНДУТНЫЙ, Татьяна Владимировна ВАВИЛОВА,  
Дмитрий Георгиевич НОВИКОВ, Александр Александрович БАРСУКОВ

ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет (ОмГМУ)  
Минздрава России  
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

Стандартизация способов определения волчаночного антикоагулянта представляет собой сложную проблему. Для ее решения Международным обществом по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH) в 2009 г. принято «Обновление руководства по определению волчаночного антикоагулянта». Нами выполнен анализ характеристик наборов реактивов и описаний протоколов исследования волчаночного антикоагулянта, предлагаемых на российском рынке, на предмет соответствия Руководству ISTH. Обнаружено, что реагенты только 2 из 8 компаний-производителей соответствуют Руководству ISTH, а инструкции других производителей содержат значительные отклонения от данного документа.

**Ключевые слова:** волчаночный антикоагулянт, лабораторная диагностика, сравнительная характеристика тест-систем.

Антифосфолипидный синдром (АФС) является одной из наиболее частых причин артериальных и венозных тромбозов у беременных и лиц молодого возраста [1]. Согласно международным рекомендациям, диагноз АФС может быть установлен при наличии одного из клинических критериев (артериального или венозного тромбоза, невынашивания плода) в сочетании с одним из лабораторных критериев: обнаружением антител к кардиолипину, антител к  $\beta$ 2-гликопротеину I или волчаночного антикоагулянта (ВА) [8]. Следует отметить, что ВА представлен не значительными концентрациями антител, а является клоттинговым феноменом, стандартизация способов измерения которого является достаточно сложной проблемой. По данным ряда авторов, ни один из используемых на сегодняшний день тестов для обнаружения ВА не обладает достаточной аналитической чувствительностью в отношении всех разновидностей антител, присутствие которых обуславливает данный феномен [7, 10, 11, 13].

Международным обществом по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH) для уточнения критериев определения ВА в 2009 г. было принято «Обновление руководства по определению волчаночного антикоагулянта» [11]. В целях выяснения соответствия требованиям этого документа в нашем исследовании выполнен анализ характеристик наборов реактивов и описаний протоколов исследования ВА, предлагаемых на российском рынке отечественными и зарубежными компаниями-производителями.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для получения необходимой информации нами проведен анализ результатов следующих поисковых интернет-запросов: «волчаночный антикоагулянт, тест-системы», «волчаночный антикоагулянт, реагенты», «волчаночный антикоагулянт, набор», «волчаночный антикоагулянт, производители», «волчаночный антикоагулянт,

*Индутный А.В.* – д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, e-mail: anton@indutny.com

*Вавилова Т.В.* – д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, e-mail: snil.osma@gmail.com

*Новиков Д.Г.* – к.м.н., зав. центральной научно-исследовательской лабораторией, e-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com

*Барсуков А.А.* – интерн кафедры клинической лабораторной диагностики, e-mail: a.barsukov.omsk@gmail.com

инструкция». В качестве поисковой системы использовали Google™. Количество ссылок по результатам запросов варьировало от 10500 до 16300. Анализу подвергали 10 первых страниц выдачи результатов по каждому поисковому запросу. Из результатов поиска выбирали информацию о фирмах-производителях тест-систем для обнаружения ВА и тексты инструкций к данным реагентам и их комплектам.

В результате интернет-поиска получена вышеописанная фактическая информация о тест-системах 8 фирм-изготовителей:

1) «Helena Biosciences Europe», Великобритания («DRVVT Screen», «DRVVT Confirm»);

2) «Instrumentation Laboratory» США («HemosIL Silica Clotting Time», «HemosIL dRVVT Screen», «HemosIL dRVVT Confirm»);

3) «Siemens», Германия («LA 1 Screening Reagen», «LA 2 Confirmation Reagent»);

4) «Stago», Франция («STA-Staclot DRV Screen/Confirm», «PTT-LA»);

5) «Technoclot», Австрия («LA Screen», «LA Confirm»);

6) «Trinity Biotech», Ирландия («Lupus Screen», «Lupus Confirm»);

7) «Ренам», Россия («Набор реагентов для определения волчаночного антикоагулянта»);

8) «Технология-Стандарт», Россия («Люпус-тест»).

На предмет соответствия требованиям к преаналитическому, аналитическому и постаналитическому этапам, содержащимся в Руководстве ISTH [11], рассматривали сведения о технологии выполнения исследования, указанные в инструкциях производителей тест-систем.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные (см. таблицу) свидетельствуют о том, что в изучаемом информационном материале ни для одного из восьми производителей тест-систем не обнаружено полного соответствия Руководству ISTH по вопросам обеспечения преаналитического этапа. Пробирки с концентрацией цитрата натрия 3,2 % (0,109 М) требовали использовать три производителя тест-систем из восьми. Инструкции к остальным тест-системам допускали использование иной концентрации цитрата натрия (3,8 %, или 0,129 М; 3,2 %, или 0,106 М) либо вообще не содержали указаний о его надлежащей концентрации. Вместе с тем использование пробирок с несоответствующей концентрацией цитрата натрия может привести к удлинению активированного частичного тромбопластинового времени (тест АЧТВ), который используется для выявления ВА [2, 11].

Режим центрифугирования, рекомендованный ISTH для получения бестромбоцитарной плазмы (двойное центрифугирование; первичное – 2000 g 15 мин, повторное – 2500 g 10 мин [11]), указан в инструкциях двух производителей тест-систем, остальные шесть рекомендовали либо двойное центрифугирование с иным ускорением и временем, либо однократное центрифугирование. Несоблюдение рекомендаций ISTH при получении бестромбоцитарной плазмы, очевидно, может привести к повышенному содержанию тромбоцитов в исследуемом материале, являющихся источником фосфолипидов, и маскировке эффекта ВА [11]. При использовании режима центрифугирования с ускорением более 2500 g растет вероятность разрушения тромбоцитов, что может обусловить появление ложноотрицательного результата теста ВА [4]. Одним из производителей тест-систем было рекомендовано получение бестромбоцитарной плазмы путем микрофилترования, однако данный подход не вполне оправдан, так как может повлечь потерю фактора Виллебранда [5, 6]. Биоматериал после центрифугирования должен быть как можно скорее подвергнут исследованию, а в тех случаях, когда исследование плазмы пациента откладывается, ее необходимо немедленно заморозить при  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , что указано в инструкциях к тест-системам двух производителей, при этом в инструкциях к остальным наборам реактивов рекомендовано замораживать плазму при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , что может привести к искажению результатов анализа из-за возможной холодовой активации или разрушения факторов свертывания.

Известно, что получение пула нормальной плазмы (ПНП), требующегося для дальнейшего исследования со смешением плазм и для проведения параллельных исследований в скрининговых и подтверждающих тестах, осуществляется так же, как и получение бестромбоцитарной плазмы методом двойного центрифугирования. Необходимым условием является содержание тромбоцитов в ПНП менее  $10^7/\text{мл}$  и практически 100-процентная активность всех факторов свертывания [11]. Такая информация была приведена в инструкциях для трех производителей тест-систем, тогда как остальные либо не устанавливали метод получения ПНП, либо предлагаемый ими режим центрифугирования отличался от установленных нормативов.

Определение ВА рекомендуется проводить путем двух исследований, основанных на использовании различных активаторов свертывания. ISTH предлагает определять АЧТВ с использованием реагента, чувствительного к ВА (с кварцевым активатором), и время свертывания плазмы

Таблица

Характеристика доступных на российском рынке тест-систем в аспекте соответствия требованиям, содержащимся в Обновлении руководства ISTH по определению волчаночного антикоагулянта (2009)

Актуальные рекомендации ISTH по определению волчаночного антикоагулянта (2009)	Распределение технологий фирм-производителей в зависимости от их соответствия рекомендациям ISTH по определению ВА:	
	соответствуют	не соответствуют
I. Преаналитический этап		
Концентрация цитрата натрия 0,109 М (3,2 %), в соотношении 9:1	3	5
Центрифугирование: первичное – 2000 g, 15 мин; повторное – 2500 g, 10 мин	2	6
Замораживание плазмы (–70 °С), если ее исследование проводится не сразу	2	6
Получение пула нормальной плазмы с количеством тромбоцитов < 10 <sup>7</sup> /мл и с активностью всех факторов свертывания практически равной 100 % (двойное центрифугирование плазмы здоровых доноров)	3	5
II. Аналитический этап		
Используемые тесты: АЧТВ, чувствительный к ВА, с кварцевым активатором; время свертывания с ядом гадюки Рассела (dRVVT)	2	6
Количество скрининговых тестов равно 2	2	6
Количество подтверждающих тестов равно 2	2	6
Использование фосфолипидов в двухслойной или гексагональной (II) фазах	2	6
Использование кварцевого активатора свертывания в тесте АЧТВ	2	6
Проведение теста со смешением без предварительной инкубации при 37 °С	3	5
Наличие адаптации для автоматического коагулометра	7	1
Постаналитический этап		
Рекомендации расчета НО: $НО = СО/ПО$	7	1
Границы положительных и отрицательных значений: НО > 2,0 – ВА резко положительный; НО 1,5–2,0 – ВА положительный; НО 1,2–1,5 – ВА слабо положительный; НО < 1,2 – ВА отсутствует	7	1
Рекомендации расчета ИЦА: $ИЦА = (ВС_{смеси} - ВС_{нпн}/ВС_{б}) \times 100\%$	0	8

крови с ядом гадюки Рассела (dRVVT). Использование других активаторов нежелательно, так как на сегодняшний день недостаточно данных об их чувствительности к ВА, а для некоторых из таких активаторов показана низкая чувствительность [7, 9, 10, 12, 14]. Кроме того, установлено, что проведение исследований более чем с двумя активаторами свертывания повышает число ложноположительных результатов [11]. Более 2 активаторов свертывания предлагалось использовать в наборах реагентов двух производителей, 1 активатор – в наборах реагентов четырех производителей. Среди активаторов свертывания, не указанных в Руководстве ISTH, предлагается использовать лебетокс (коагулазу яда гюрзы) – как аналог яда гадюки Рассела, тромбопластин, а также иные активаторы для проведения АЧТВ-теста: эллаговую кислоту и каолин. Использование лебетокса позиционируется отечественными произ-

водителями как возможность удешевления тест-системы, так как на территории России и стран Таможенного союза гадюка Рассела не обитает.

Как известно, исследования ВА подразделяются на скрининговые и подтверждающие. В скрининговых тестах используются АЧТВ или dRVVT-реагенты с низким уровнем фосфолипидов для выявления различий между нормальной и патологической плазмами, обусловленных присутствием ВА. В подтверждающих тестах – АЧТВ или dRVVT-реагенты с избытком фосфолипидов для компенсации их дефицита, возникающего из-за присутствия ВА. Для повышения концентрации фосфолипидов ISTH рекомендует использовать фосфолипиды в двухслойной или гексагональной (НII) фазах [10, 11]. Реагенты для АЧТВ-теста с фосфолипидами подобной структуры выпускаются двумя фирмами-производителями из восьми. ISTH не рекомендует использовать



фосфолипиды, полученные из лизата тромбоцитов при их замораживании/оттаивании, из-за весьма вероятных различий в содержании фосфолипидов между партиями реагента [11], однако в составе шести тест-систем использованы лизат тромбоцитов или тромбоцитин.

Итогом проведения скрининговых тестов для определения ВА является подсчет скринингового отношения (СО) – отношение времени скринингового теста пациента ко времени скринингового теста ПНП. Если  $СО \geq 1,2$  – переходят к следующему этапу, на котором рекомендовано проводить тест со смешением. Для этого в плазму пациента добавляют донорскую бестромбоцитарную плазму, не содержащую ВА, в соотношении 1:1 и повторно проводят скрининговые тесты. Смешивание проводят с целью определения причины повышения значения клоттинговых тестов – связана ли она с дефицитом факторов свертывания или с присутствием ВА. Отсутствие укорочения времени свертывания указывает на наличие в плазме ВА. В алгоритме определения ВА тесты со смешиванием рекомендуют использовать семь производителей из восьми. ISTH не рекомендует инкубировать смесь плазм, чему соответствуют инструкции трех производителей из пяти.

Полученные данные свидетельствуют о том, что тест-системы семи (из восьми) рассматриваемых нами производителей имеют указание на их адаптацию для автоматических коагулометров. Очевидно, что автоматизация способствует повышению качества лабораторного тестирования вследствие лучшей стандартизации протокола анализа и процедур управления качеством тестирования. В Руководстве ISTH рекомендовано при определении ВА рассчитывать индекс циркулирующего антикоагулянта (ИЦА), причем чем он выше, тем вероятнее наличие в плазме пациента ВА. Вместе с тем ни один из рассмотренных производителей тест-систем не указывал на необходимость расчета ИЦА.

При увеличении значения скринингового отношения и отсутствии сокращения времени свертывания в тестах смешивания ISTH рекомендует проводить подтверждающие тесты с избытком фосфолипидов и вычислять подтверждающее отношение (ПО) как отношение времени подтверждающего теста плазмы пациента ко времени подтверждающего теста ПНП [11]. Заключение о присутствии ВА в плазме пациента ISTH рекомендует выносить после расчета нормализованного отношения (НО), вычисляемого по формуле:  $НО = СО/ПО$ . Если  $НО \geq 1,2$ , то ВА присутствует в плазме пациента [11]. Расчет НО рекомендован семи (из восьми) производителей тест-систем. В инструкциях к тест-системам двух произведе-

лей были указаны референтные значения для подтверждающих тестов, при этом в одной из них, не содержащей указаний на необходимость расчета НО, судить о присутствии ВА предлагается на основании нормализации значений подтверждающих тестов. Такой подход не поддерживается ISTH, так как в некоторых случаях при наличии ВА время выполнения теста укорачивается, но при этом не соответствует референтным значениям, что может привести к получению ложноотрицательного результата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе имеющейся в свободном интернет-доступе информации о тест-системах для определения ВА обнаружено, что на российском рынке лабораторных реагентов для исследования гемостаза представлены технологии, имеющие различную степень соответствия требованиям ISTH. Только в наборах реагентов двух компаний-производителей лабораторный этап соответствует по протоколу рекомендациям, указанным в «Обновлении руководства ISTH по определению волчаночного антикоагулянта» [11]. При этом нередко реагенты выпускаются не в форме единой тест-системы для тестирования ВА, а представлены отдельно приобретаемыми компонентами, из которых лабораторный пользователь-аналитик составляет определенный, требующийся для исследования ВА, комплект. Таким образом, пользователь из отдельных самостоятельных элементов фактически формирует тест-систему для определения ВА. Это, безусловно, предполагает необходимость в его достаточной информированности по вопросам актуальных клинических и лабораторно-технологических рекомендаций. Комплексное решение задачи определения ВА было представлено только в тест-системе одного производителя, в то же время эта система не соответствовала целому ряду рекомендаций ISTH.

Инструкции по выполнению исследований большинства производителей содержали значительные отклонения от принципов соответствующего документа ISTH [11]. Несоответствия проявлялись не только в отступлениях от требований к преаналитическому или постаналитическому этапам, но и в отличиях технологических и аналитических характеристик тест-систем, принципах определения ВА. Таким образом, врач клинической лабораторной диагностики, использующий данные тест-системы, даже несмотря на владение информацией «Обновления руководства ISTH по определению волчаночного антикоагулянта» не сможет следовать рекомендациям, указанным в этом руководстве при использовании таких набо-

ров реактивов. Учитывая, что те реагенты, которые соответствуют принятым ISTH требованиям, производятся для закрытых лабораторных систем, ограниченно распространенных в России, большинство клинических лабораторий оказываются существенно сдержанными в возможностях корректной диагностики ВА. Отступление от рекомендаций ISTH может стать причиной ложноположительных и ложноотрицательных результатов исследования и, как следствие, нецелесообразного назначения терапии или необоснованного бездействия со стороны клинициста. Последнее обстоятельство повышает риск развития сосудистых катастроф, являющихся проявлением АФС. Необходимо также подчеркнуть, что как в диагностике, так и при выборе терапии АФС необходимо опираться на рекомендации Международной специальной комиссии (по итогам 13-го Международного конгресса по АФЛ 2010 г.) об идентификации высокого или низкого риска последующих тромбозов, которые требуют маркирования уровня как минимум трех типов АФЛ с обязательной динамикой во времени и клинической интерпретацией ассоциаций [3].

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено в рамках Государственного задания Минздрава России по теме «Особенности реализации крупных кардиоваскулярных событий при злоупотреблении алкоголем: патохимические механизмы; клиничко-лабораторные критерии риска, диагностики, мониторинга и прогноза развития патологии у жителей Западной Сибири», номер государственной регистрации 115031760044.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берковский А.Л., Калашикова Л.А., Сергеева Е.В. и др. Диагностика волчаночного антикоагулянта. М., 2013. 48 с.
2. Adcock D.M., Kressin D.C., Marlar R.A. Effect of 3.2 % vs 3.8 % sodium citrate concentration on routine coagulation testing // *Am. J. Clin. Pathol.* 1997. (107). 105–110.
3. Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies / Eds. D. Erkan, S.S. Pierangeli. N. Y.: Springer Science + Business Media, 2012.
4. Arnout J., Meijer P., Vermeylen J. Lupus anticoagulant testing in Europe: an analysis of results from the first European Concerted Action on Thrombophilia (ECAT) survey using plasmas spiked with monoclonal antibodies against human beta2-glycoprotein I // *J. Thromb. Haemost.* 1999. (81). 929–934.
5. Favaloro E.J. Preanalytical variables in coagulation testing // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2007. (18). 86–89.
6. Favaloro E.J., Bonar R., Sioufi J. et al. Multilaboratory testing of thrombophilia: current and past practice in Australasia as assessed through the Royal College of Pathologists of the Australasia Quality Assurance Programs for Hematology // *Semin. Thromb. Haemost.* 2005. (31). 49–58.
7. Jennings I., Kitchen S., Woods T.A. et al. Potentially clinically important inaccuracies in testing for the lupus anticoagulant: an analysis of results from three surveys of the UK National External Quality Assessment Scheme (NEQAS) for Blood Coagulation // *J. Thromb. Haemost.* 1997. (77). 934–937.
8. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* 2006. (4). 295–306.
9. Moore G.W., Smith M.P., Savidge G.F. The Ecarin time is an improved confirmatory test for the Taipan snake venom time in warfarinized patients with lupus anticoagulants // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2003. (14). 307–312.
10. Pengo V., Biasiolo A., Gresele P. et al. A comparison of lupus anticoagulant-positive patients with clinical picture of antiphospholipid syndrome and those without // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. (27). 309–310.
11. Pengo V., Tripodi A., Reber G. et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection // *J. Thromb. Haemost.* 2009. (7). 1737–1740.
12. Triplett D.A., Barna L.K., Unger G.A. A hexagonal (II) phase phospholipids neutralization assay for lupus anticoagulant identification // *J. Thromb. Haemost.* 1993. (70). 787–793.
13. Tripodi A., Biasiolo A., Chantarangkul V., Pengo V. Lupus anticoagulant (LA) testing: performance of clinical laboratories assessed by a national survey using lyophilized affinity purified immunoglobulin with LA activity // *Clin. Chem.* 2003. (49). 1608–1614.
14. Urbanus R.T., Derksen R.H., De Groot P.G. Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome // *Blood Rev.* 2008. (2). 93–105.

## **PROBLEMS OF LABORATORY BASED PREVENTION OF VASCULAR ACCIDENTS USING VARIOUS COMMERCIAL LUPUS ANTICOAGULANT DETECTION REAGENT KITS**

**Anton Vasilevich INDUTNY, Tatyana Vladimirovna VAVILOVA,  
Dmitriy Georgievich NOVIKOV, Alexandr Alexandrovich BARSUKOV**

*Omsk State Medical University  
644099, Omsk, Lenin str., 12*

---

Standardization of lupus anticoagulant detection methods is a difficult problem. The International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) issued the «Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection» in 2009 to solve this task. The characteristics of Russian-manufactured reagent kits and descriptions of study protocols for lupus anticoagulant detection have been analyzed for the purpose of compliance with the ISTH Guidelines. It has been revealed that reagents of only 2 (among 8) manufacturers matched with the ISTH Guidelines. The significant deviations from this document have been revealed in manuals from other reagent kits manufacturers.

---

**Key words:** lupus anticoagulant, laboratory diagnostics, reagent kits comparative characteristics.

*Indutny A.V. – doctor of medical sciences, associate professor, head of the department of clinical laboratory diagnostics, leading researcher of central research laboratory, e-mail: anton@indutny.com*

*Vavilova T.V. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of clinical laboratory diagnostics and genetics, leading researcher of central research laboratory, e-mail: cnil.osma@gmail.com*

*Novikov D.G. – candidate of medical sciences, head of the central research laboratory, e-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com*

*Barsukov A.A. – internship doctor of department of clinical laboratory for diagnostics, e-mail: a.barsukov.omsk@gmail.com*