

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© РАСУЛОВ Р.И., ДВОРНИЧЕНКО В.В., МУРАТОВ А.А., СОНГОЛОВ Г.И., МОЗГУНОВ Д.В. – 2015  
УДК 616.381-031.24-006

## НЕОРГАНЫЕ ЗАБРЮШИННЫЕ ОПУХОЛИ: ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ

Родион Исмаилович Расулов<sup>1</sup>, Виктория Владимировна Дворниченко<sup>1,2</sup>, Андрей Анатольевич Муратов<sup>1</sup>,  
Геннадий Игнатьевич Сонголов<sup>3</sup>, Дмитрий Викторович Мозгунов<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; <sup>2</sup>Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; <sup>3</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. – к.м.н., доц. Г.И. Сонголов)

**Резюме.** Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) были и остаются сложной задачей в онкологии. Особое место среди них занимают местно-распространенные опухоли с инвазией в магистральные сосуды живота (МСЖ). По мере изучения данной патологии совершенствовались методы диагностики и лечения. В настоящее время в диагностической линейке ведущие позиции занимают ультразвуковое сканирование, компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс. Существуют минимум четыре взгляда на проблему хирургического лечения НЗО с инвазией в МСЖ: отказ от попытки удаления опухоли, частичное удаление НЗО с оставлением опухолевой площадки на сосудистой магистрали, резекция МСЖ без восстановления магистрального кровотока и удаление НЗО с резекцией МСЖ и восстановлением целостности сосудистой магистрали. В настоящее время приоритетным является развитие комплексного лечения обязательным компонентом которого является комбинированная операция.

**Ключевые слова:** неорганные забрюшинные опухоли, инвазия, магистральные сосуды живота, удаление опухоли.

## PRIMARY RETROPERITONEAL TUMORS: PAST AND PRESENT (THE LITERATURE REVIEW)

R.I. Rasulov<sup>1</sup>, V.V. Dvornichenko<sup>1,2</sup>, A.A. Muratov<sup>1</sup>, G.I. Songolov<sup>3</sup>, D.V. Mozgunov<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk Regional Oncology Clinic;  
<sup>3</sup>Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Primary retroperitoneal tumors (PRT) were and remain the most difficult for oncology. Regional tumors with invasion to great vessels of the alvus take a special place among these difficulties. Methods of diagnosis and treatment are improved as far as this pathology studying. Ultrasonic scanning, computerized tomography and MRI take a leading position of diagnosis science at the present time. At least there are four views on the problem of surgical treatment of the PRT with invasion to great vessels of the alvus: the rejection of attempts of oncotomy, partial oncotomy of the PRT with preserving tumorous site in the vacular line, resection of the PRT without the restoration of the main blood flow, removal of the PRT with resection of great vessels of the alvus and restore the integrity of the vascular line. At present the priority is development of comprehensive treatment, an essential component of which is combined operation.

**Key words:** primary retroperitoneal tumors, invasion, great vessels of the alvus, oncotomy.

Согласно исследованиям W. Wirbatz и соавт. (1963) впервые забрюшинную опухоль описал Beniwiēni в 1507 году, который обнаружил ее на аутопсии. В последующем забрюшинную липому описал G.B. Morgagni (1761), также обнаруживший опухоль при вскрытии трупа женщины. Позже автор собрал в литературе 10 случаев подобных новообразований. В научном труде «Traité d'Anatomie Pathologique» J.F. Lobstein (1829) впервые вводит термин «забрюшинная саркома»; автор считал, что эти опухоли происходят из позвоночного канала.

История хирургии неорганных забрюшинных опухолей (НЗО) насчитывает почти два столетия. Хирург-гинеколог Lizar (1824) сообщил об удалении гигантской опухоли яичника, оказавшейся забрюшинной липомой [84].

В отечественной литературе первое сообщение о НЗО было сделано Н.Н. Филипповым и М.М. Кузнецовым в 1890 году. В последующем Н.Н. Петров (1905) описал наблюдение забрюшинной кистозной лимфангиомы. В 1906 году И.Э. Яцен-Торн на VI съезде Российских хирургов сообщил об опыте комбинированного удаления НЗО (липосаркомы, почки и надпочечника, и липосаркомы и части поджелудочной железы). Именно ему принадлежит важное положение о том, что первое представление о нерезектабельности забрюшинной опухоли нередко оказывается ошибочным.

В первой половине XX века авторы (В.Н. Шамоу, 1911; Н.М. Крон, 1913; С.Л. Горелико, 1923; Н.Н. Петров,

1934; Handfield-Jones, 1924; Frank, 1938 и др.) публикуют работы с анализом литературных данных и собственного клинического материала, где освещают вопросы диагностики, оперативной техники и гистогенеза различных форм НЗО. В 1924 году выходит обзорная статья Н.Н. Аничкова о нейробластомах, а в 1930 году – руководящая работа В.Н. Шамова об опухолях надпочечника. На основании полученных морфологических данных Н.В. Гуртовой в 1937 году предлагается одну из первых классификаций забрюшинных опухолей.

Вторая половина прошлого века характеризуется появлением работ (А.П. Шанин, 1962; А.П. Мирзаев, 1962; С.С. Саратов, 1966; В.Л. Черкес, 1968; Г.Т. Рак, 1954; W.M. Goldberg, 1963 и др.), в которых отражен опыт крупных отечественных и зарубежных клиник. Л.Т. Palumbo и соавт. (1949) собрали в мировой литературе 500 случаев НЗО. По данным А.П. Шанина, к 1962 году число описанных забрюшинных опухолей достигло полутора тысячи, а к 1963 году – трех тысяч [140].

В это время на страницах отечественной и зарубежной литературы нашли широкое отражение вопросы диагностики и лечения новообразований.

Ранняя диагностика НЗО стала в центре внимания практической и научной онкологии. С развитием рентгенологических методов исследования и внедрения их в клиническую практику в различных комбинациях значительно расширились разрешающие возможности диагностики новообразований. Широкое распростра-

нение получила бесконтрастная рентгенография опухолей мягких тканей (Ф.М. Штейн, 1966; П.Д. Хазов, 1967; И.Н. Павлов, 1968; Ф.А. Кадыров, 1969, S. Cade, 1952 и др.). В последующем были разработаны пневмоэнтерография [5,28,41], прямая лимфография [24], экскреторная урография [45] и ирригоскопия [119].

В 1896 году Dutto осуществил на трупе введение контраста в сосуды с целью ангиографии [8]. В последующем были получены ангиограммы многих органов, в том числе органов живота. Создание специальной рентгеноаппаратуры, водорастворимых рентгеноконтрастных веществ определило быстрое развитие ангиографии во второй половине XX века. В онкологической клинике ангиография позволила распознавать природу новообразований и определять распространенность опухолевого процесса, а, следовательно, планировать объем оперативного вмешательства [27,42,132].

Во многих работах, посвященных лечению НЗО, обсуждены методы воздействия на опухоль, вопросы хирургической тактики, техники и рационального объема оперативного вмешательства [37,47,121,130].

А.П. Шанин (1962), В.Л. Черкес (1968), G.T. Pack (1954), W. Wirbatz (1963) и др. сообщили результаты применения лучевой терапии и химиотерапии. Ими было показано, что эти методы лечения мало эффективны для большинства забрюшинных опухолей. Лишь в ряде наблюдений авторам удалось получить кратковременный паллиативный эффект [43,65].

Подавляющее большинство авторов сообщают, что операции по поводу НЗО являются технически сложными вмешательствами, что обусловлено распространенностью опухолевого процесса, глубоким залеганием новообразований и необходимостью в некоторых наблюдениях резекции соседних органов. Было подчеркнуто, что главным препятствием выполнения радикального объема является тесная связь опухоли с магистральными сосудами живота (МСЖ) [4,11,22,36,120]. В связи с этим Ю.А. Ратнер указывал на то, что радикальное удаление опухолей представляет большие трудности, так как последние часто локализуются «поблизости от крупных сосудов и важных органов брюшной полости». Автор подчеркивал, что «конфликт с крупными сосудами во время операции может стоить жизни больному. Разумнее в подобных случаях отказаться от выполнения радикальной операции».

Действительно основной причиной отказа от оперативного вмешательства была связь опухоли с магистральными сосудами. В 1966 году С.С. Сагатов, обобщив материалы Научно-исследовательского института онкологии им. П.А. Герцена за период 1928-1964 гг., писал: «...кажущиеся операбельными опухоли при дальнейшем их выделении оказываются интимно спаянными с крупными сосудами, что исключает возможность их радикального удаления». Ю.Л. Розанов и соавт. (1966), проанализировав характер операций по поводу НЗО, пришли к выводу, что «неоперабельность была обусловлена, главным образом, прорастанием опухоли крупных кровеносных стволов». К такому же мнению пришли К.В. Даниель-Бек и И.И. Шариф (1976).

Ряд авторов (А.А. Гукасян, 1956; М.П. Боева, 1960) при наличии инвазии опухоли в МСЖ считали необходимым все же удалять часть новообразования с оставлением опухолевой площадки на сосудистой магистрали. Согласно их мнения данный подход позволяет на определенный период времени снять тягостные симптомы, связанные с ростом опухоли.

Другая группа авторов (С.С. Сагатов, 1966; G.T. Pack, 1954; A. Bohlman, 1965) для достижения радикальности оперативного вмешательства рекомендовала производить перевязку и удаление наружных и общих подвздошных артерий в расчете на коллатеральное кровообращение. При таком объеме оперативного пособия не исключалась возможность развития гангрены конечности.

Отмечая неудовлетворенность результатами лече-

ния НЗО, А.П. Шанин (1962) писал: «Дальнейшее улучшение результатов лечения можно ожидать от сочетания более раннего диагноза, большего радикализма и возможности компенсации деятельности жизненно необходимых кровеносных сосудов, удаленных при операции».

Необходимость разработки реконструктивно-восстановительных операций на МСЖ при удалении НЗО подчеркивалось многими исследователями. В частности, согласно G.T. Pack и E.J. Tabah (1954) «...возможности реконструкции и протезирования больших жизненно важных кровеносных сосудов, которые будут принесены в жертву, поскольку они сращены с опухолью». Освещая вопросы хирургического лечения злокачественных новообразований мягких тканей G.T. Pack и I.M. Ariel (1958) писали: «...применение сосудистых трансплантатов произведет революцию в хирургическом лечении ранее считавшихся иноперабельных опухолей».

С начала 60-х годов XX столетия в отечественной и зарубежной литературе стали появляться сообщения о произведенных реконструктивных вмешательствах на нижней поллой вене, аорте и ее висцеральных ветвях при удалении новообразований различной локализации. E.S. Crawford и M.E. DeBakey (1956) сообщили о двух успешных операциях удаления НЗО с резекцией аорты и нижней поллой вены. В обоих наблюдениях дефект в аорте был замещен аортальным гомотрансплантатом. В 1960 году R.T. Sessions и H.W. Scott произвели удаление забрюшинной параганглиомы, правой почки, резекцию аорты и нижней поллой вены. Непрерывность сосудов была восстановлена гомотрансплантатом длиной 12 см. Рецидива опухоли не было в течение 32 месяцев после операции. В последующем опубликованы сообщения о резекции с последующим восстановлением верхней брыжеечной артерии и сосудов таза [6,30,32,68].

Вместе с тем большинство работ, посвященных реконструкции МСЖ после комбинированных операций, являются единичными наблюдениями. В приведенных исследованиях показана только лишь принципиальная возможность сосудистой пластики у онкологических больных, в тоже время отсутствует комплексный многоаспектный подход в изучении проблемы в целом. Кроме того, причиной небольшого количества производимых реконструктивных операций на МСЖ является и то, что сосудистые методики не нашли пока должного распространения в практике онкологических учреждений. Не случайно публикуемые материалы второй половины XX века по пластике МСЖ представлены, в основном, сосудистыми хирургами.

Вероятно, поэтому к началу 70-х годов прошлого века результаты лечения НЗО оставались пока еще неудовлетворительными. По данным А.П. Мирзаева (1962), W. Wirbatz и соавт. (1963), радикальные операции удавалось выполнить лишь у 20-35% больных, но и у них в половине и более наблюдений возникали рецидивы.

В настоящее время в структуре злокачественных опухолей взрослого человека саркомы мягких тканей (СМТ) составляют менее 1% [72,111]. Заболеваемость СМТ в Европе составляет 4-5 на 100 тыс. населения [83]. Около 10-15% СМТ локализуется в забрюшинном пространстве [111,131]. В структуре НЗО наиболее часто встречается липосаркома. По данным К.М. Dalal и соавт. (2006), липосаркома составляет 20% всех СМТ и 50% всех НЗО. Классификация НЗО основана на морфологической картине, они очень разнородны и имеют различный прогноз [86].

Диагностика и лечение первичных и рецидивных НЗО остается одной из трудных и сложных проблем современной клинической онкологии. Специфической чертой НЗО является длительное отсутствие клинических проявлений. Симптомы, обусловленные заболеванием, возникают, когда достигшая больших размеров опухоль сдавливает или прорастает близлежащие органы и ткани. При этом через переднюю брюшную стенку

пальпируется опухолевидное образование живота и постепенно нарастают желудочно-кишечные, урологические, либо неврологические симптомы [16,29,56].

Важными характеристиками практически всех НЗО являются частое рецидивирование и относительно редкое метастазирование. Частота рецидивирования очень вариабельна и зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются морфологическая характеристика опухоли и ее рецидива, радикальность проведенного лечения [19,89]. Согласно данным ряда авторов рецидивы после радикальных операций составляют 20-90% [66,125,133,137]. Метастазирование НЗО происходит в 20-30% наблюдений и как только установлен метастатический характер НЗО, медиана выживаемости не превышает 13 месяцев [21,50,56,72,108,116].

Как правило, больные с НЗО поступают в стационар в запущенной стадии опухолевого процесса. По данным разных авторов, время, прошедшее от появления первых симптомов до постановки правильного диагноза, колеблется от 6 месяцев до 2 лет [21,39,44,115]. Трудности диагностики, недостаточная онкологическая настороженность врачей общего профиля, позднее обращение за специализированной помощью больных, приводят к тому, что примерно 60% больных подлежат оперативному лечению, при этом операция у 20-50% заканчивается пробной лапаротомией либо паллиативным вмешательством [3,49,59,108].

Распознавание НЗО является сложной и актуальной клинической проблемой, что обусловлено трудностью дифференциальной диагностики и недостаточной информативностью стандартных методов обследования. На обзорной рентгенографии брюшной полости при больших НЗО обычно видно смещение кишечника и изменение кишечной аэрации. В редких наблюдениях могут быть признаки кальцификации в опухолевой массе (признак, характерный для тератомы).

На современном этапе ультразвуковое сканирование является рутинным методом исследования. Простота, доступность, безвредность этого метода позволяют использовать его как скрининг-тест при диспансеризации населения и выявлять забрюшинные образования на более раннем этапе. Чувствительность метода составляет 74,6%, специфичность – 78,6% и точность – 75,4% [113]. Ультразвуковой доплер может дать дополнительную информацию о проходимости бедренных и подвздошных сосудов, нижней полой вены, особенно в наблюдениях с частичным или полным тромбозом глубоких вен (вследствие сдавления сосудов опухолью).

Более 20 лет рентгеновскую компьютерную томографию используют в диагностике НЗО. В настоящее время не обсуждается вопрос о необходимости проведения последней с целью как распознавания, так и динамического контроля после операции. Чувствительность метода составляет 88,1%, специфичность – 94,7%, точность – 90,2%. Тем не менее, несмотря на особую диагностическую ценность исследования, ошибочные заключения достигают 9% [87,109,137].

Ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) обладает определенными преимуществами при диагностике НЗО, благодаря возможности получения многоплоскостных изображений. ЯМР позволяет уточнить локализацию опухоли, ее размеры и взаимоотношения с соседними органами и МСЖ, выявить наличие метастазов в паренхиматозных органах и, таким образом, дает возможность высказаться о целесообразности и объеме оперативного вмешательства, прогнозировать его эффективность. Чувствительность метода составляет 94,9%, специфичность – 95,5% и точность – 95,1% [141]. Недостатком ЯМР является невозможность значимо различать доброкачественные и злокачественные опухолевые процессы [95,110,131].

Ангиография позволяет, в большинстве наблюдений, определить топику и характер опухолевого процесса, уточнить взаимоотношение опухоли с МСЖ и соседними органами. Использование этого метода в комплекс-

ной диагностике НЗО способствует уменьшению числа диагностических лапаротомий и выбору обоснованной тактики лечения в каждом конкретном наблюдении. Чувствительность метода составляет 78,0%, специфичность – 87,5% и точность – 80,7% [56].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) может сообщить дополнительную функциональную/биологическую информацию о забрюшинной опухоли и, возможно позволит, дифференцировать характер злокачественности опухоли (высокий либо низкий индекс злокачественности) [107]. Помимо классификации опухоли ПЭТ также может помочь в выявлении метастазов, оценке результатов лечения, путем определения остаточной массы опухоли или рецидива болезни после попытки радикальной операции.

В отношении тактики лечения НЗО в настоящее время наблюдается полное единодушие. Все авторы, без исключения, высказываются в пользу хирургического лечения. Операция правомочна как при злокачественных, так и при доброкачественных опухолях, что обусловлено воздействием больших размеров опухоли на окружающие органы и сосуды с развитием венозного стаза, болевого синдрома, лимфатической недостаточности и других осложнений [23,92,93,98].

Разница в подходах заключается лишь в том, что ряд авторов выполняют только хирургический способ лечения [79,101,103,106,114,123,136], другие сочетают оперативное лечение с лучевой терапией и химиотерапией [71,74,76,81,108,142].

В хирургии НЗО первостепенным вопросом является правильная и своевременная оценка резектабельности. Признаками нерезектабельности по данным одних авторов являются неподвижность, плотная фиксация к окружающим структурам, большие размеры [14,21,57], по мнению других – связь с МСЖ, смежными органами, такими как мочевой пузырь, матка, прямая кишка, мочеточники [39,53,62,104]. Показатели резектабельности колеблются в широких пределах от 20 до 68% [2,3,19,116,134,138]. Ряд авторов добились 100% резектабельности при первичных злокачественных НЗО и 87% – при рецидивных [101,102]. Причин полярности показателей много – это, прежде всего, наличие погрешности в подсчетах, селекция оперируемого контингента и субъективизм в оценке резектабельности [54,129].

Основной причиной нерезектабельности НЗО является распространение на МСЖ, смежные органы. Мрачная перспектива серьезных интраоперационных осложнений, важнейшим из которых является кровотечение, часто останавливая хирурга «на полпути» к радикальному удалению опухоли. Быстрый темп кровотечения, паника на этапе гемостаза определяют высокую послеоперационную летальность. Возникающие кровотечения при мобилизации тазовых опухолей также очень опасны и трудно останавливаемы. Это обусловлено наличием венозного сплетения в пресакральной области и бассейне внутренних подвздошных вен. Кровотечение здесь диффузно и настолько трудно контролируемо, что иногда приводит к смерти больного на операционном столе [3]. В результате пробные и паллиативные вмешательства составляют 20-50% от общего числа больных [3,49,59,108].

В Киевском НИИ клинической и экспериментальной хирургии в период 1970 по 1978 гг. находилось на лечении 62 больных с НЗО. Радикальная операция произведена в 34 наблюдениях, частичное удаление опухоли – в 5, пробная лапаротомия – в 23 [59].

I. Vasile и соавт. за период 1992-2002 гг. прооперировали 68 больных с первичными НЗО. Из них в 57,3% наблюдений выполнена радикальная операция, в 16,2% – частичное удаление опухоли и в 26,5% – пробная лапаротомия.

Согласно нашим данным, оказалось возможным выполнение комбинированных операций с сосудистым этапом в 84,6% наблюдений опухолевого поражения МСЖ при НЗО. При этом применение сосудистой хи-



рургии позволило увеличить группу резектабельных больных с 69,7 до 96,3% [38].

В настоящее время четко обрисовалась тенденция к расширению объема оперативных вмешательств, которая направлена на увеличение группы резектабельных наблюдений и повышения радикализма операции. В связи с изложенным, остро стоит вопрос о целесообразности комбинированных вмешательств [19,54,59].

Практически все авторы согласны с необходимостью выполнения комбинированных вмешательств, тем не менее, частота этих операций колеблется от 37 до 75% [10,15,54,100,105].

В Институте хирургии им. А.В. Вишневского в период с 1970 по 1998 гг. на лечении находилось 208 больных с НЗО. Радикальные операции выполнены 182 больным. Из числа радикально оперированных в 66 (36,26%) наблюдениях операции были комбинированными [53].

В период 1970-1986 гг. в отделении абдоминальной онкологии ВОНЦ находилось на лечении 296 больных с НЗО [19]. Оперативному лечению подверглось 194 (66%) больных. В оперативном лечении отказано 96 больным в связи с распространенностью опухолевого процесса либо тяжестью общего состояния. Радикальным удалением опухоли закончилась 131 операция, в том числе в 46 наблюдениях выполнены комбинированные оперативные вмешательства. Комбинированные операции в основном выполнены в связи с распространением опухоли на крупные сосуды живота. Гистологическое изучение удаленных препаратов показало, что истинное прорастание злокачественной опухоли наблюдалось значительно чаще, чем предполагалось при осмотре во время операции.

Согласно исследованиям S. Bonvalot (1999) в 1908 году Braun выполнил резекцию ограниченного участка аорты при удалении забрюшинной ганглионевромы. В 1956 году E.S. Crawford и соавт. выполнили протезирование брюшной аорты у больного с забрюшинной опухолью. В настоящее время поражение МСЖ (частота поражения достигает 40%) не является абсолютным противопоказанием к проведению радикального лечения [3,54,133]. Спектр, выполняемых операций на сосудах достаточно велик и охватывает реконструкцию не только брюшной аорты и нижней полой вены, но и других МСЖ [3,25,53,100,101,137].

А.А. Шалимов и соавт. (1984) успешно выполнили аллопротезирование почечной и нижней полой вен при их резекции со злокачественной феохромоцитомой надпочечника и крупной опухолью забрюшинного пространства. S. Belcastro и соавт. (1987) сообщили о реконструктивных вмешательствах на нижней и верхней полых венах с использованием краевого шва, «аллозаплаты» и аутоперикарда. Во многих работах описаны единичные наблюдения резекции МСЖ с последующей их реконструкцией в ходе расширенных операций по удалению опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства [64,96,118,126,139]. В монографии С.П. Зотова и соавт. (1999) «Ангиохирургия в онкологии» изложен опыт 67 реконструктивно-восстановительных операций на МСЖ при удалении различных опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства.

Стремление к радикализму, решительность оперирующего хирурга должны опираться на ясное понимание о переносимости объема операции больным с учетом его соматического статуса. Совершенно ясно, что чем большее число органов и анатомических структур подвергается хирургическому воздействию, тем сложнее и объемнее реконструктивная часть вмешательства, а, следовательно, риск и число осложнений.

Частичное удаление НЗО, как вынужденное вмешательство составляет 18% при первичных и до 75% – при рецидивных опухолях. Согласно некоторым авторам такое решение проблемы можно считать оправданным с учетом значимых сроков продолжительности жизни [3,10]. В.И. Столяров и соавт. (1996) сообщают о 3- и 5-летней выживаемости после частичных резекций

НЗО, которая соответственно составила  $57 \pm 10,8\%$  и  $47,2 \pm 11,1\%$ . До сих пор существует мнение, что частичное удаление опухоли более целесообразно, чем неоправданные комбинированные вмешательства [10,128].

Ретроспективный анализ собственного клинического материала показал, что отдаленная выживаемость больных с распространенными НЗО (с вовлечением МСЖ в опухолевый процесс), которым выполнена пробная лапаротомия либо паллиативная операция соответственно составила: 1-летняя – 54,6%, 2-летняя – 30,3%, 3-летняя выживаемость – 0%, максимальная продолжительность жизни – 30 месяцев и средняя продолжительность жизни –  $11,1 \pm 2,61$  месяцев. В тоже время все больные с распространенными НЗО, которым выполнены комбинированные ангиоонкологические операции, живы и находятся под динамическим наблюдением. Максимальная продолжительность жизни составила 66 месяцев [38].

Частота интра- и послеоперационных осложнений остается на достаточно высоком уровне и составляет 11,7-50,8% [10,13,80,85,99,135]. Самым серьезным и частым осложнением является кровотечение. Причины возникновения кровотечений различны: травма МСЖ в результате недостаточного визуального контроля во время мобилизации опухоли, повреждение патологически разветвленной сосудистой сети и вен переднего крестцового сплетения при тазовой локализации опухоли и др. Вторым по частоте и тяжести осложнением является ранение смежных с опухолью органов. Выходом из сложившейся ситуации является расширение объема проводимого вмешательства. Развитие тяжелых осложнений, таких как ДВС-синдром, геморрагический шок, абдоминальный сепсис, полиорганная недостаточность и др. в раннем послеоперационном периоде напрямую связано с тяжестью перенесенной операции, соматическим статусом больного. Поэтому хирург всегда должен взвешивать все «за и против», принимая решение в пользу данного конкретного больного.

Послеоперационная летальность в настоящее время составляет 2,9-11% [3,48,101,124,135,138].

По нашим данным, частота послеоперационных осложнений, послеоперационный койко-день и летальность при удалении НЗО с резекцией МСЖ соответственно составили 9,0%,  $12,0 \pm 0,67$  дней и 9,0% [38].

Показатели продолжительности жизни больных НЗО прямо пропорциональны количеству рецидивов, количество и частота которых зависят от схемы радикального лечения. Пятилетняя выживаемость при НЗО в настоящее время составляет 12-69% [20,66,82,94,98,102,116,142].

Завершая литературный обзор по проблеме НЗО отметим, что в реальной практике хирург оказывается перед проблемой выбора оптимального решения, поскольку, с одной стороны, степень операционного риска комбинированной операции может оказаться несоразмерной с перспективой излечения больного [13], с другой стороны – отказ от расширенного вмешательства резко увеличивает риск рецидивов, а повторные операции окажутся еще более тяжелыми [34]. Высокая частота инвазии опухоли в МСЖ отражает острую необходимость в объединении усилий онкологов и ангиохирургов. Нерешительность в реализации назревшей проблемы и отказ от внедрения в онкологические стационары ангиохирургической идеологии является шагом назад. Мнимая независимость в достижении радикализма любой ценой «отскоблить» опухоль от сосуда и любой ценой сохранить целостность сосудистой магистрали чреваты повреждением МСЖ с профузным кровотечением, аррозивным внутрибрюшным кровотечением в ближайшем послеоперационном периоде, возникновением местного рецидива болезни и диссеминацией опухолевых клеток. На наш взгляд, все вышеперечисленное является веским аргументом для развития ангиохирургической службы в крупных онкологических стационарах.

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

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 30.09.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Н.Н. О злокачественных нейромах (нейробластомах) симпатической нервной системы // Новый хирургический архив. – 1924. – №27. – С.335-342.
2. Балас А.Н., Олейник Н.Н., Шабелянский В.Б. Забрюшинные кисты // Клиническая хирургия. – 1985. – №5. – С.59-60.
3. Бачиаишвили А.К., Черкес В.Л. Неорганные забрюшинные опухоли таза // Хирургия. – 1989. – №5. – С.79-83.
4. Боева М.П. Об ошибках в распознавании и лечении забрюшинных опухолей // Вестник хирургии. – 1960. – №4. – С.112-116.
5. Винтергальтер С.Ф. Пределы и возможности рентгенодиагностики опухолей мягких тканей опорно-двигательного аппарата // Прогноз при злокачественных опухолях. – Л., 1967. – С.19-23.
6. Вишневский А.А., Краковский Н.И., Мороз В.Ю. Реконструктивные вмешательства на магистральных сосудах в онкологии // Материалы XII Пленума Всесоюзного общества хирургов. – М., 1970. – С.185-187.
7. Гаген-Торн И.Э. К вопросу о забрюшинных опухолях // Труды 6-го съезда Российских хирургов. – М., 1906-1907. – С.180-184.
8. Ганичкин А.М., Гранов А.М., Довинер Д.Г. Ангиогепатография. – Л.: Медицина, 1972. – 207 с.
9. Горелико С.О. О забрюшинных липомах // Новый хирургический архив. – 1923. – Т. 3. №1. – С.61-71.
10. Горзов П.П. Хирургическое лечение неорганных опухолей забрюшинного пространства: Автореф. дис...канд. мед. наук / СПб. мед. ин-т. – СПб., 1993. – 23 с.
11. Гукасян А.А. К клинике и диагностике забрюшинных опухолей // Советская медицина. – 1956. – №1. – С.42-45.
12. Гуртовой Н.В. Мезенхимальные опухоли забрюшинного пространства: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1937.
13. Даниель-Бек К.В., Шафир И.И. Забрюшинные опухоли. – М.: Медицина, 1976. – 190 с.
14. Довгальюк А.З., Трунин М.А., Столяров В.И. Первичные и рецидивные опухоли забрюшинного пространства неорганного происхождения // Вестник хирургии. – 1983. – Т. 131. №4. – С.53-57.
15. Довгальюк А.З., Столяров В.И. Повторные операции при забрюшинных опухолях неорганного происхождения // Вестник хирургии. – 1984. – Т. 133. №11. – С.48-52.
16. Земсков В.С., Радзиховский А.П., Бобров О.Е. О вторичных и комбинированных операциях при опухолях забрюшинного пространства // Вестник хирургии. – 1988. – №3. – С.61-68.
17. Зотов С.П., Фокин А.А. Ангиохирургия в онкологии. – Челябинск: Иероглиф, 1999. – 118 с.
18. Кадыров Ф.А., Ланин А.Н. Рентгенодиагностика доброкачественных опухолей мягких тканей // Клиническая хирургия. – 1969. – №1. – С.16-19.
19. Клименков А.А., Патютко Ю.И., Бачиаишвили А.И., Черкес В.Л. Комбинированные оперативные вмешательства у больных с забрюшинными неорганными опухолями // Хирургия. – 1986. – №9. – С.84-88.
20. Клименков А.А., Баронин А.А., Губина Г.И. и др. Основные принципы лечения забрюшинных неорганных опухолей // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2001. – №3. – С.33-37.
21. Книш И.Т., Кононенко Н.Г. Хирургическое лечение больных с неорганными опухолями таза // Вестник хирургии. – 1981. – Т. 127. №12. – С.72-78.
22. Комаров А.С., Вайнштейн М.С. К диагностике и оперативному лечению забрюшинных опухолей // Хирургия. – 1968. – №1. – С.70-73.
23. Комаров Ф.И., Вязицкий П.О., Селезнев К.К. и др. Комплексная лучевая диагностика заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства. – М.: Медицина, 1993. – 496 с.
24. Краковский Н.И., Мороз В.Ю., Саркисов Д.С. Диагностика и хирургическое лечение злокачественных опухолей мягких тканей таза и бедра // Хирургия. – 1968. – №8. – С.139-147.
25. Краковский Н.И., Мороз В.Ю., Бабаджанян С.С. и др. Клиника, диагностика и хирургическое лечение внеорганных забрюшинных опухолей таза // Хирургия. – 1976. – №9. – С.153-154.
26. Крон Н.М. К казуистике забрюшинной саркомы // Хирургия. – 1913. – №33. – С.192.
27. Кучинский Г.А., Маринбах Е.Б. К вопросу о разрешающей способности контрастного исследования нижней полой вены при опухолях забрюшинного пространства // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1965. – №1. – С.33-38.
28. Ланин А.Н., Кадыров Ф.А. Рентгеновские методы исследования при опухолях и опухолевидных образованиях мягких тканей // Вестник хирургии. – 1968. – №7. – С.58-60.
29. Луцицкий М.А., Савич В.Л. Опыт диагностики и хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей // Вестник хирургии. – 1988. – №8. – С.125-128.
30. Мирзаев А.П. Опухоли забрюшинного пространства // Вопросы онкологии. – 1962. – Т. 8. №11. – С.108-115.
31. Мороз В.Ю., Джамбулатов Р.Д., Магомедов Р.К. О применении пластической сосудистой хирургии в онкологии // Физиологические проблемы современной хирургии. – М., 1972. – С.68-70.
32. Мороз В.Ю., Бабаджанян С.С. Резекция и пластика сосудов при первичных неорганных опухолях таза // Тезисы V симпозиума по клинической ангиологии. – М., 1975. – С.126-127.
33. Павлов И.Н. К вопросу диагностики синовиальной саркомы // Опухоли опорно-двигательного аппарата. – М., 1968. – С.167-173.
34. Петров В.И., Сладков Ю.Б., Шайдуров Э.Д. Операции при забрюшинных опухолях // Вестник хирургии. – 1967. – Т. 98. №3. – С.44-49.
35. Петров Н.Н. Случай забрюшинной кистовидной лимфангиомы // Врачебная газета. – 1905. – №48. – С.1317-1320.
36. Петров Н.Н. Злокачественные опухоли брюшины, брыжейки, забрюшинного пространства и сальника // Злокачественные опухоли. – М., 1934. – Т. 2. – С.278-290.
37. Раков А.И. Принцип анатомической зональности и футлярности при удалении злокачественных опухолей // Проблемы онкологии. – 1960. – №3. – С.5-13.
38. Расулов Р.И. Реконструктивно-восстановительные вмешательства на магистральных сосудах при повреждениях и онкологических заболеваниях органов живота: Дисс. д-ра мед. наук / ГУ НИИ онкологии Томского НЦ СО РАМН. – Томск, 2006. – 388 с.
39. Ратнер О.Я. Забрюшинные опухоли. – Казань: Татарское книжное издательство, 1957. – 128 с.
40. Ратнер Ю.А. Неотложная хирургия груди и живота. – Казань: Татарское книжное издательство, 1970. – 268 с.
41. Ратников В.М. К рентгенодиагностике опухолей мягких тканей // Вопросы клинической хирургии. – М., 1967. – С.405-407.
42. Розанов Ю.Л., Шнирельман А.И. Нижняя каваграфия в диагностике внеорганных забрюшинных опухолей // Материалы научных работ по онкологии. – М., 1966. – С.26-30.
43. Сагатов С.С. Первичные внеорганные опухоли и кисты забрюшинного пространства: Автореф. дис...канд. мед. наук / М. мед. ин-т. – М., 1966. – 24 с.
44. Сахитов С.С. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с неорганными забрюшинными опухолями: Автореф. дис...канд. мед. наук / Ин-т хирургии им. А.В. Вишневского. – М., 1993. – 25 с.
45. Сененко А.Н., Тюрин Е.И. Дифференциальная диагностика забрюшинных и внутрибрюшинных опухолей // Клиническая медицина. – 1965. – №12. – С.104-106.
46. Столяров В.И., Горзов П.П. Комбинированные опера-



ции при неорганных опухолях забрюшинного пространства // Вопросы онкологии. – 1996. – Т. 42. №1. – С.103-105.

47. Трапезников Н.Н., Клименков А.А., Карапетян Р.М. Общие принципы диагностики злокачественных опухолей мягких тканей // Вестник АМН СССР. – 1972. – Т. 27. №10. – С.62-68.

48. Федоров В.Д., Цвиркун В.В. Хирургическое лечение больных с неорганными забрюшинными опухолями // Актуальные вопросы хирургии: Сб. науч. труд. к 50 лет. Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. – М., 1995. – С.207-214.

49. Федоров В.Д., Цвиркун В.В., Гузев Е.Б., Буриев И.М. Новые возможности спиральной компьютерной томографии – визуальная хирургия // Медицинская визуализация. – 2000. – №2. – С.15-18.

50. Федотов В.В., Спицев В.В. Гигантская забрюшинная мягкая фиброма // Хирургия. – 1993. – №9. – С.69-70.

51. Филипов Н.Н., Кузнецов М.М. К диагностике, патологии и терапии забрюшинных опухолей // Хирургический вестник. – 1890. – №4. – С.67-90.

52. Хазов П.Д. Значение рентгенологического исследования в дифференциальной диагностике опухолей мягких тканей // Советская медицина. – 1967. – №5. – С.107-112.

53. Цвиркун В.В. Неорганные забрюшинные образования (диагностика, хирургическое лечение): Дис...д-ра мед. наук / Ин-т хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. – М., 2000. – 288 с.

54. Цуркан А.М., Столяров В.И., Колосов А.Е. Первичные и рецидивные неорганные опухоли забрюшинного пространства и малого таза. – Кишинев: Штинца, 1992. – 150 с.

55. Черкес В.Л. Хирургическое лечение неорганных забрюшинных опухолей // Вестник хирургии. – 1968. – №5. – С.55-60.

56. Черкес В.Л., Ковалевский Е.О., Соловьев Ю.Н. Неорганные забрюшинные опухоли. – М.: Медицина, 1976. – 168 с.

57. Черный В.В. Результаты хирургического и комбинированного лечения забрюшинных неорганных новообразований // Клиническая хирургия. – 1996. – Т. 6. №4. – С.41-43.

58. Шалимов А.А., Дрюк Н.Ф., Тупикин В.Г., Калина Н.Я. Аллопротезирование почечной и нижней полой вен при их резекции у больных с опухолями забрюшинного пространства // Клиническая хирургия. – 1984. – №5. – С.34-36.

59. Шалимов С.А., Крестникова В.И., Саенко В.Ф. и др. Диагностика и хирургическое лечение первичных забрюшинных опухолей // Клиническая хирургия. – 1979. – №5. – С.28-31.

60. Шапов В.Н. О значении физических методов для хирургии злокачественных новообразований: Дисс. – СПб., 1911.

61. Шапов В.Н. К клинике первичных опухолей надпочечника // Современная хирургия. – 1930. – Т. 5. №1. – С.3-25.

62. Шанин А.П. Забрюшинные опухоли. – Л.: Медгиз, 1962. – 176 с.

63. Штейн Ф.М. К рентгендиагностике опухолей мягких тканей: Дисс. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 1966.

64. Allema J.H., Reinders M.E., van Gulik Th.M., et al. Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head // Br. J. Surg. – 1994. – Vol. 81. – P.1642-1646.

65. Armstrong J.R., Cohn I. Primary malignant retroperitoneal tumors // Am. J. Surg. – 1965. – Vol. 110. №6. – P.937-943.

66. Banky B., Banyasz Z., Mayer A. Giant retroperitoneal liposarcoma-case report // Magy. Seb. – 2005. – Vol. 58. №3. – P.190-193.

67. Belcastro S., Susa A., Pavanelli L., et al. La chirurgia ricostruttiva della vena cava // Minerva chir. – 1987. – Vol. 42. №19. – P.1553-1557.

68. Birkenstock W.E., Lipper S. Leiomyosarcoma of the right common iliac artery: a case report // Brit. J. Surg. – 1976. – Vol. 63. №1. – P.81-82.

69. Bohlman A. Uber solide bindegewebsgeschülste in kleinen becken und ihre operative entfernung in blutleere // Zbl. Chir. – 1965. – Bd. 90. №5. – S.1016-1019.

70. Bonvalot S. Retroperitoneal sarcomas: 1. Natural sciences and preoperative estimation // J. Chir. (Paris). – 1999. – Vol. 23. – P.328-331.

71. Bonvalot S., Cavalcanti A., Le Pechoux C., et al. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis

// Eur. J. Surg. Oncol. – 2005. – Vol. 31. №8. – P.917-923.

72. Brennan M.F. Management of Soft Tissue Sarcoma. – New York: Springer, 2013. – 380 p.

73. Cade S. Sarcoma of soft tissue // Malignant disease and its treatment by radium. – London, 1952. – Vol. 4. – P.246-289.

74. Canales B.K., Lukasewycz S.J., Manivel J.C., Pryor J.L. Postradiotherapy intratesticular leiomyosarcoma // Urology. – 2005. – Vol. 66. №3. – P.657.

75. Capos N.J., Cahill W.J. Resection of retroperitoneal malignant neurilemmoma with inferior vena cava and abdominal aorta // Q. Bull Northwest Univ. Med. Sch. – 1961. – Vol. 35. №4. – P.300-304.

76. Clark J.A., Tepper J.E. Role of therapy in retroperitoneal sarcomas // Oncology Huntingt. – 1996. – Vol. 10. №12. – P.1867-1870.

77. Crawford E.S., DeBakey M.E. Wide excision including involved aorta and vena cava and replacement with aortic homograft for retroperitoneal malignant tumors. Report of two cases // Cancer. – 1956. – Vol. 9. №5. – P.1085-1091.

78. Dalal K.M., Kattan M.W., Antonescu C.R., et al. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk // Ann Surg. – 2006. – Vol. 244. №3. – P.381-391.

79. Dorc R., La-Tianza A., Storti L., et al. Primitive mucinous cysadenocarcinoma of the retroperitoneum // Clin. Imaging. – 1996. – Vol. 20. №2. – P.129-132.

80. Dryjski M.L., Litwinski R.A., Karakousis C.P. Internal packing in the control of hemorrhage from large retroperitoneal veins // Am. J. Surg. – 2005. – Vol. 189. №2. – P.208-210.

81. Engelken J.D., Ros P.R. Retroperitoneal MR imaging // Clin. N. Amer. – 1997. – Vol. 5. №1. – P.165-178.

82. Erzen D., Sencar M., Novak J. Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana // J. Surg. Oncol. – 2005. – Vol. 91. №1. – P.1-9.

83. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 23. Suppl. 7. – vii92-99.

84. Farbman A. Retroperitoneal fatty tumors // Arch. Surg. – 1950. – Vol. 60. №3. – P.343-362.

85. Ferrario T., Karakousis C.P. Retroperitoneal sarcomas: grade and survival // Arch. Surg. – 2003. – Vol. 138. №3. – P.248-251.

86. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F., et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. – Lyon: IARC Press, 2002.

87. Francis I.R., Cohan R.H., Varma D.G., Sondak V.K. Retroperitoneal sarcomas // Cancer Imaging. – 2005. – Vol. 5. №1. – P.89-94.

88. Frank R. Primary retroperitoneal tumors. Report of 3 cases and 107 cases from literature // Surgery. – 1938. – Vol. 4. – P.562-568.

89. Garcia I.G., Patron R.R., Someso S.C. Benign retroperitoneal schwannoma. Incidental diagnostic in patient with hematuria of the percussionist // Actas Urol. Esp. – 2005. – Vol. 29. №5. – P.511-515.

90. Goldberg W.M., Johnson A.C. Malignant Pheochromocytoma: Report of Two Cases. Canadian Medical Association Journal. – 1963. – Vol. 89. №9. – P.410-413.

91. Handfield-Jones R.M. Retroperitoneal cysts, their pathology, diagnosis and treatment // Brit. Jour. of Surg. – 1924. – Vol. 12. – P.119-134.

92. Hartman D.S., Hayes W.S., Choyke P.L., Tibbetts G.P. From the archives of the AFIP. Leiomyosarcoma of the retroperitoneum and inferior vena cava: radiologic pathologic correlation // Radiographics. – 1992. – Vol. 12. №6. – P.1203-1220.

93. Hashimoto H., Tsuneyoshi M., Enjoji M. Malignant smooth muscle tumors of the retroperitoneum and mesentery: a clinicopathologic analysis of 44 cases // J. Surg. Oncol. – 1985. – Vol. 28. №3. – P.177-186.

94. Hiller W.F., Jahne J., Tusch G., Meyer N.J. Ergebnisse der operativen therapie primärer und rezidivierender retroperitonealer liposarkome // Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd. – 1996. – Bd. 113. – S.234-236.

95. Hughes T.M., Spillane A.J. Imaging of soft tissue tumours // Br. J. Surg. – 2000. – Vol. 87. №3. – P.259-260.

96. Huguest C., Ferri M., Gavelli A. Resection of suprarenal inferior vena cava. The role of prosthetic replacement // Arch. Surg. – 1995. – Vol. 130. №7. – P.793-797.

97. Imaizumi T., Hanyu F., Harada N., et al. Extended radical

Whipple resection for cancer of the pancreatic head: operative procedure and results // Dig. Surg. – 1998. – Vol. 15. – P.299-307.

98. Jenkins M.P., Alvaranga J.C., Thomas J.M. The management of retroperitoneal soft tissue sarcomas // Eur. J. Cancer. – 1996. – Vol. 32. №4. – P.622-626.

99. Junginger T. Surgery of extensive retroperitoneal soft tissue sarcoma // Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd. – 1998. – Vol. 115. – P.388-392.

100. Karakousis C.P., Gerstenbluth R., Kontzoglou K., Driscoll D.L. Retroperitoneal sarcomas and their management // Arch. Surg. – 1995. – Vol. 130. №10. – P.1104-1109.

101. Karakousis C.P., Kontzoglou K., Driscoll D.L. Resectability of retroperitoneal sarcomas: a matter of surgical technique? // Eur. J. Surg. Oncol. – 1995. – Vol. 21. №6. – P.617-622.

102. Karakousis C.P., Velez A.F., Gerstenbluth R., Driscoll D.L. Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas // Ann. Surg. Oncol. – 1996. – Vol. 3. №2. – P.150-158.

103. Karp W., Hafsstrom L.O., Jonsson P.E. Retroperitoneal sarcoma: ultrasonographic and angiographic evaluation // Brit. J. Radiol. – 1980. – Vol. 53. – P.630.

104. Kayikcioglu F., Haberal A., Caglar G., et al. Analysis of retroperitoneal tumors operated on in a gynecology clinic // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2005. – Vol. 31. №4. – P.323-328.

105. Kim T., Murakami T., Oi H., et al. CT and MR imaging of abdominal liposarcoma // Amer. J. Roentgenol. – 1996. – Vol. 166. №4. – P.829-833.

106. Kinsella T.J., Sindlar V.F., Lack E., et al. Preliminary results of a randomized study of adjuvant radiation therapy in resectable adult retroperitoneal soft-tissue sarcomas // J. Clin. Oncol. – 1988. – Vol. 6. №1. – P.18-25.

107. Kitajima K., Kono A., Konishi J., et al. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT findings of retroperitoneal tumors: a pictorial essay // Jpn. J. Radiol. – 2013. – Vol. 31. №5. – P.301-309.

108. Kojima M., Okuno Y., Yokoyama A. Case of bilateral retroperitoneal ganglioneuroma and renal artery abnormality with spasmodic hypertension, excessive catecholamine secretion after the removal of the tumor near right adrenal gland // Nippon Naika Gakkai Zasshi. – 1996. – Vol. 85. №6. – P.922-924.

109. Krid M., Elleuch A., Gouchem M., et al. Schwannome retroperitoneal. Demarche diagnostique et therapeutique // Acta Drol. Bclg. – 1997. – Vol. 65. №1. – P.69-72.

110. Landa J., Schwartz L.H. Contemporary imaging in sarcoma // Oncologist. – 2009. – Vol. 14. №10. – P.1021-1038.

111. Liles J.S., Tzeng C.W.D., Short J.J., et al. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma // Curr. Probl. Surg. – 2009. – Vol. 46. №6. – P.445-503.

112. Lobstein J. Traité d'Anatomie Pathologique. – Paris: FG Levrault, 1829.

113. Malebra M., Doglietto G.B., Pacelli F., et al. Primary retroperitoneal soft tissue sarcomas: results of aggressive surgical treatment // World J. Surg. – 1999. – Vol. 23. №7. – P.670-675.

114. Mazza A., Delia Rocca F., Mormino P., Pessina A.C. Ipertensione secondaria a paragangliomi maligni multipli // G. Ital. Cardiol. – 1996. – Vol. 26. №8. – P.891-897.

115. McGrath P.C. Retroperitoneal sarcomas // Semin. Surg. Oncol. – 1994. – Vol. 10. №5. – P.364-368.

116. Mendenhall W.M., Zlotecki R.A., Hochwald S.N., et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma // Cancer. – 2005. – Vol. 104. №4. – P.669-675.

117. Morgagni J. De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis, Libri quinque. – Venetia: Remondinus, 1761.

118. Nakao A., Harada A., Nonami T., Kanekigi H. Regional vascular resection using catheter bypass procedure for pancreatic cancer // Hepatogastroenterol. – 1995. – Vol. 42. – P.734-739.

119. Newman H.R., Pinck B.D. Primary retroperitoneal tumors (A summation of 33 cases) // Arch. Surg. – 1950. – Vol. 60. №5. – P.879-896.

120. Pack G.T., Tabah E.J. Primary retroperitoneal tumors //

Surg., Gunec., Obst. – 1954. – Vol. 99. №3. – P.209-231.

121. Pack G.T., Ariel I.M. Tumors of the soft somatic tissues. – New-York, 1958. – 128 p.

122. Palumbo L.T., Gross K.R., Smith A.N., Baronas A.A. Primary teratomas of the lateralretroperitoneal spaces // Surgery. – 1949. – Vol. 26. №1. – P.149-159.

123. Paner G.P., Gasilionis V., Hammadeh R. A retroperitoneal mass in an elderly woman. Pleomorphic rhabdomyosarcoma, classic variant, with reactive osteoclast-like giant cells // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2005. – Vol. 129. №5. – P.703-705.

124. Pollok R., Brennan M., Lorens W. Tissue sarcomas // Radiation Oncol. – 1997. – Vol. 11. – P.111.

125. Rossi C.R., Nitti D., Foletto M., et al. Management of primary sarcomas of the retroperitoneum // Eur. J. Surg. Oncol. – 1993. – Vol. 19. №4. – P.355-360.

126. Rossi M., Caudiani P., Lienore R., et al. Tumori retroperitoneali e la sindrome cavale // Acta Shir. Ital. – 1989. – Vol. 45. №3. – P.627-630.

127. Sessions R.T., Scott H.W. Retroperitoneal non-chromaffin paraganglioma // Am. J. Surg. – 1960. – Vol. 99. №1. – P.70-76.

128. Sindelar W.F., Kinsella T., Chen P.W., et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: final results of a prospective randomized // Arch. – 1993. – Vol. 128. №4. – P.402-410.

129. Song S., Wang P., Liang F. Operative management of retroperitoneal tumors involving major blood vessels: a report of 20 cases // Chung Hua Wai Ko Tsa Chih. – 1995. – Vol. 33. №6. – P.342-344.

130. Stout A.P. Malignant tumor of the soft tissues. Atlas of tumor pathology. – Washington, 1953. – P.69-127.

131. Thomas J.M. Retroperitoneal sarcoma // Br. J. Surg. – 2007. – Vol. 94. №9. – P.1057-1058.

132. Ungeheuer E. Indicationen zur aortographie // Med. Klein. – 1957. – Bd. 52. №16. – S.645-653.

133. Van Doorn R.C., Gallee M.P., Hart A.A., et al. Resectable retroperitoneal soft tissue sarcomas. The effect of extent of resection and postoperative radiation therapy on local tumor control // Cancer. – 1994. – Vol. 73. №3. – P.637-642.

134. Van Rooij W.J.J., Martens F., Verbeeten B., Dijkstra J. CT and MR imaging of leiomyosarcoma of the inferior vena cava // J. Comput. Ass. Tomography. – 1988. – Vol. 12. №3. – P.415-419.

135. Vasile I., Vilcea D., Nemes R., et al. Primary retroperitoneal tumors-diagnostic and therapeutic difficulties // Chirurgia (Bucur). – 2005. – Vol. 100. №1. – P.27-33.

136. Wagner M., Vanderlee M.G., Freeman J., Black M.E. Transperineal resection of a retroperitoneal liposarcoma presenting as a perineal mass // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 105. №5. – P.1256-1258.

137. Wang T.Y., Lo S.S., Su C.H., et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma // Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei. – 1996. – Vol. 58. №3. – P.177-182.

138. Wang Y.N., Zhu W.Q., Shen Z.Z., et al. Treatment of locally recurrent soft tissue sarcomas of the retroperitoneum: report of 30 cases // J. Surg. Oncol. – 1994. – Vol. 56. №4. – P.213-216.

139. Whinney D., Nicholson S., Ridley P. Surgical presentation of Ehlers-Danlos syndrome type IV. A case report // J. Cardiovasc. Surg. Torino. – 1994. – Vol. 35. №6. – P.559-560.

140. Wirbatz W., Ohmstede B.E., Gummel H., Matthes T. Diagnostic, therapie und prognose der retroperitoneal tumoren // Langenbecks Arch. Klein. Chir. – 1963. – Bd. 302. №6. – S.827-856.

141. Zaima M., Nagamatsu K., Mitsuyoshi A., et al. New strategy for management of retroperitoneal tumors with vena caval thrombi // Urology. – 1997. – Vol. 49. №6. – P.948-950.

142. Zlotecki R.A., Katz T.S., Morris C.G., et al. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience // Am. J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 28. №3. – P.310-316.

## REFERENCES

1. Anichkov N.N. About neuroma malignant (neuroblastoma) sympathetic nervous system // Noviy Khirurgicheskij Arkhiv. – 1924. – №27. – P.335-342. (in Russian)

2. Balas A.N., Oleynik N.N., Shabelyanski V.B. Retroperitoneal cysts // Klinicheskaya Khirurgia. – 1985. – №5. – P.59-60. (in Russian)

3. Bachiashvili A.K., Cherkes V.L. Primary retroperitoneal tumors of the pelvis // Khirurgia. – 1989. – №5. – P.79-83. (in

Russian)

4. Boeva M.P. Error in the recognition and treatment of retroperitoneal tumors // Vestnik khirurgii. – 1960. – №4. – P.112-116. (in Russian)

5. Winterhalter S.F. Limits and possibilities of X-ray diagnostics of soft tissue tumors of the musculoskeletal system // The prognosis of malignant tumors. – Leningrad, 1967. – P.19-23. (in Russian)



6. Vishnevsky A.A., Cracovsky N.I., Moroz V.Yu. Reconstructive interventions on the great vessels in Oncology // Proceedings of the XII Plenum of all-Union society of surgeons. – Moscow, 1970. – P.185-187. (in Russian)
7. Hagen-Thorn I.E. To the question of retroperitoneal tumors // Proceedings of 6-th Congress of Russian surgeons. – Moscow, 1906-1907. – P.180-184. (in Russian)
8. Ganichkin A.M., Granov A.M., Doviner D.G. Angiohepatografia. – Leningrad: Medicine, 1972. – 207 p. (in Russian)
9. Goreliko S.O. Lipoma of the retroperitoneal // Noviy Khirurgicheskij Arkhiv. – 1923. – Vol. 3. №1. – P.61-71. (in Russian)
10. Gorzow P.P. Surgical treatment of primary retroperitoneal tumors: Thesis DSc (Medicine). – St. Petersburg, 1993. – 23 p. (in Russian)
11. Ghukasyan A.A. To the clinic and the diagnosis of retroperitoneal tumors // Sovetskaya meditsina. – 1956. – №1. – P.42-45. (in Russian)
12. Gurtovoy N.V. Mesenchymal tumors of the retroperitoneal space: Thesis DSc (Medicine). – Moscow, 1937. (in Russian)
13. Daniel-Beck K.V., Shafir I.I. Retroperitoneal tumors. – Moscow: Meditsina, 1976. – 190 p. (in Russian)
14. Dovgaluk A.Z., Trunin M.A., Stolyarov V.I., et al. Primary and recurrent tumors of the retroperitoneal space nonorganic origin // Vestnik khirurgii. – 1983. – Vol. 131. №4. – P.53-57. (in Russian)
15. Dovgaluk, A.Z., Stolyarov V.I. Repeated surgery for retroperitoneal tumors nonorganic origin // Vestnik khirurgii. – 1984. – Vol. 133. №11. – P.48-52. (in Russian)
16. Zemskov V.S., Radzikhovskiy A.P., Bobrov O.E. Repeated and combined operations in tumors of the retroperitoneal space // Vestnik khirurgii. – 1988. – №3. – P.61-68. (in Russian)
17. Zotov S.P., Fokin A.A. Angiosurgery in oncology. – Chelyabinsk: Hieroglyph, 1999. – 118 p. (in Russian)
18. Kadyrov F.A., Lanin A.N. Radiologic diagnosis of benign soft tissue tumors // Klinicheskaya Khirurgia. – 1969. – №1. – P.16-19. (in Russian)
19. Klimenkov A.A., Patyutko Yu.I., Bachiashvili A.I., Cherkes V.L. Combined interventions in patients with primary retroperitoneal tumors // Khirurgia. – 1986. – №9. – P.84-88. (in Russian)
20. Klimenkov A.A., Baronin A.A., Gubina G.I., et al. The basic principles of treatment of primary retroperitoneal tumors // Vestnik RONC im. N.N. Blokhin RAMN. – 2001. – №3. – P.33-37. (in Russian)
21. Knysh I.T., Kononenko N.G. Surgical treatment of patients with primary tumors of the pelvis // Vestnik khirurgii. – 1981. – Vol. 127. №12. – P.72-78. (in Russian)
22. Komarov A.S., Weinstein M.S. To diagnosis and surgical treatment of retroperitoneal tumors // Khirurgia. – 1968. – №1. – P.70-73. (in Russian)
23. Komarov F.I., Vyazicky P.O., Seleznev K.K., et al. Complex ray diagnosis of diseases of abdominal cavity organs and retroperitoneal space. – M.: Medicina, 1993. – 496 p. (in Russian)
24. Cracovsky N.I., Moroz V.Yu., Sarkisov D.S. Diagnosis and surgical treatment of malignant soft tissue tumors of the pelvis and hip // Khirurgia. – 1968. – №8. – P.139-147. (in Russian)
25. Cracovsky N.I., Moroz V.Yu., Babajanyan S.S., et al. Clinic, diagnostics and surgical treatment of primary retroperitoneal pelvic tumors // Khirurgia. – 1976. – №9. – P.153-154. (in Russian)
26. Krohn N.M. To casuistry retroperitoneal sarcoma // Khirurgia. – 1913. – №33. – P.192. (in Russian)
27. Kuchinsky G.A., Marinbakh E.B. To the question of resolution contrast study of the inferior vena cava in tumors of retroperitoneal space // Vestnik rentgenologii i radiologii. – 1965. – №1. – P.33-38. (in Russian)
28. Lanin A.N., Kadyrov F.A. X-ray methods of research in tumors and tumor-like formations of soft tissues // Vestnik khirurgii. – 1968. – №7. – P.58-60. (in Russian)
29. Loshicki M.A., Savich V.L. Experience of diagnosis and surgical treatment of primary retroperitoneal tumors // Vestnik khirurgii. – 1988. – №8. – P.125-128. (in Russian)
30. Mirzaev A.P. Tumors of retroperitoneal space // Voprosi onkologii. – 1962. – Vol. 8. №11. – P.108-115. (in Russian)
31. Moroz V.Yu., Djambulatoev R.D., Magomedov R.K. On the use of plastic vascular surgery in oncology // Physiologicheskii problemi sovremennoi khirurgii. – Moscow, 1972. – P.68-70. (in Russian)
32. Moroz V.Yu., Babajanyan S.S. Resection and reconstruction of blood vessels in primary nonorganic pelvic tumors // Abstracts of the V symposium of clinical angiology. – Moscow, 1975. – P.126-127. (in Russian)
33. Pavlov I.N. The diagnosis of synovial sarcoma // Opuholi oporno-dvigatel'nogo apparata. – Moscow, 1968. – P.167-173. (in Russian)
34. Petrov I.V., Sladkov Yu.B., Shaidurov E.D. Surgery for retroperitoneal tumors // Vestnik khirurgii. – 1967. – Vol. 98. №3. – P.44-49. (in Russian)
35. Petrov N.N. A case of retroperitoneal cystic lymphangioma // Vrachebnaya gazeta. – 1905. – №48. – P.1317-1320. (in Russian)
36. Petrov N.N. Malignant tumors of the peritoneum, mesentery, retroperitoneum and omentum // Malignant tumors. – Moscow, 1934. – Vol. 2. – P.278-290. (in Russian)
37. Rakov A.I. The anatomical principle of zoning and footernote in the removal of malignant tumors // Problemi onkologii. – 1960. – №3. – P.5-13. (in Russian)
38. Rasulov R.I. Reconstructive of intervention on main vessels at damages and oncology diseases of bodies of a stomach: Thesis DSc (Medicine). – Tomsk, 2006. – 388 p. (in Russian)
39. Ratner O.Ya. Retroperitoneal tumors. – Kazan: Tatarskoe knizhnoe izdatelstvo, 1957. – 128 p. (in Russian)
40. Ratner Yu.A. Urgent surgery of the chest and abdomen. – Kazan: Tatarskoe knizhnoe izdatelstvo, 1970. – 268 p. (in Russian)
41. Ratnikov V.M. To radiology of soft tissue tumors // Questions of clinical surgery. – Moscow, 1967. – P.405-407. (in Russian)
42. Rozanov, Yu.L., Shnirelman A.I. Lower cavography in the diagnosis of extraorgan retroperitoneal tumors // Materiali nauchnih rabot po onkologii. – Moscow, 1966. – P.26-30. (in Russian)
43. Sagatov S.S. Primary extraorgan tumors and cysts of the retroperitoneal space: Author. dis...cand. med. sciences / M. med. in-t. – M., 1966. – 24 p. (in Russian)
44. Sachipov S.S. Long-term results of surgical treatment of patients with primary retroperitoneal tumors: Thesis DSc (Medicine). – Moscow, 1993. – 25 p. (in Russian)
45. Senenko A.N., Tyurin E.I. Differential diagnosis of retroperitoneal and intraperitoneal tumors // Klinicheskaya medicina. – 1965. – №12. – P.104-106. (in Russian)
46. Stolyarov V.I., Gorzow P.P. Combined operation for the nonorganic retroperitoneal tumors // Voprosi onkologii. – 1996. – Vol. 42. №1. – P.103-105. (in Russian)
47. Trapeznikov N.N., Klimenkov A.A., Karapetyan R.M. General principles of diagnosis of malignant tumors of soft tissue // Vestnik AMN SSSR. – 1972. – Vol. 27. №10. – P.62-68. (in Russian)
48. Fedorov V.D., Cvircun V.V. Surgical treatment of patients with primary retroperitoneal tumors // Aktualnii voprosi khirurgii: Chornik nauchnih trudov k 50 letiyu Instituta im. A.V. Vishnevskogo PAMN. – Moscow, 1995. – P.207-214. (in Russian)
49. Fedorov V.D., Cvircun, V.V. Guzev, E.B., Buriev I.M. New possibilities of spiral computer tomography – visual surgery // Medicinskaya vizualizatsiya. – 2000. – №2. – P.15-18. (in Russian)
50. Fedotov V.V., Spirev V.V. Giant retroperitoneal soft fibroma // Khirurgiya. – 1993. – №9. – P.69-70. (in Russian)
51. Fillipov N.N., Kuznetsov M.M. To diagnosis, pathology and treatment of retroperitoneal tumors // Vestnik khirurgii. – 1890. – №4. – P.67-90. (in Russian)
52. Khazov P.D. The value of x-ray examination in the differential diagnosis of tumors of the soft tissues // Sovetskaya medicina. – 1967. – №5. – P.107-112. (in Russian)
53. Cvircun V.V. Nonorganic retroperitoneal masses (diagnosis and treatment): Thesis DSc (Medicine). – Moscow, 2000. – 288 p. (in Russian)
54. Curcan A.M., Stolyarov V.I., Kolosov A.E. Primary and recurrent tumors nonorganic retroperitoneal space and small pelvis. – Kishinev: Shtinnca, 1992. – 150 p. (in Russian)
55. Cherkes V.L. Surgical treatment of non-organ retroperitoneal tumors // Vestnik khirurgii. – 1968. – №5. – P.55-60. (in Russian)
56. Cherkes V.L., Kovalevsky E.O., Soloviev Yu.N. Extraorgan retroperitoneal tumors. – Moscow: Meditsina, 1976. – 168 p. (in Russian)
57. Cherny V.V. Results of surgical and combined treatment of retroperitoneal recurrence non-organ tumors // Klinicheskaya



- khirurgiya. – 1996. – Vol. 6. №4. – P.41-43. (in Russian)
58. *Shalimov A.A., Druk N.F., Tupikin V.G., Kalita N.I.* Alloprotezirovaniye the renal veins and inferior vena when resections in patients with retroperitoneal tumors // *Klinicheskaya khirurgiya* – 1984. – №5. – P.34-36. (in Russian)
59. *Shalimov S.A., Krestnikova V.I., Saenko V.F., et al.* Diagnosis and surgical treatment of primary retroperitoneal tumors // *Klinicheskaya khirurgiya*. – 1979. – №5. – P.28-31. (in Russian)
60. *Shamov V.N.* About the importance of physical methods of surgery for malignant tumors: Thesis DSc (Medicine). – St. Petersburg, 1911. (in Russian)
61. *Shamov V.N.* To the clinic of primary tumors of the adrenal gland // *Sovetskaya khirurgiya*. – 1930. – Vol. 5. №1. – P.3-25. (in Russian)
62. *Shanin A.P.* Retroperitoneal tumors. – Leningrad: Medgiz, 1962. – 176 p. (in Russian)
63. *Stein F.M.* To the X-ray diagnostics of soft tissue tumors: Thesis PhD. – Rostov-on-Don, 1966. (in Russian)
64. *Allema J.H., Reinders M.E., van Gulik Th.M., et al.* Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81. – P.1642-1646.
65. *Armstrong J.R., Cohn I.* Primary malignant retroperitoneal tumors // *Am. J. Surg.* – 1965. – Vol. 110. №6. – P.937-943.
66. *Banky B., Banyasz Z., Mayer A.* Giant retroperitoneal liposarcoma-case report // *Magy. Seb.* – 2005. – Vol. 58. №3. – P.190-193.
67. *Belcastro S., Susa A., Pavanelli L., et al.* La chirurgia ricostruttiva della vena cava // *Minerva chir.* – 1987. – Vol. 42. №19. – P.1553-1557.
68. *Birkenstock W.E., Lipper S.* Leiomyosarcome of the right common iliac artery: a case report // *Brit. J. Surg.* – 1976. – Vol. 63. №1. – P.81-82.
69. *Bohlman A.* Über solide bindegewebsgeschülste in kleinen becken und ihre operative entfernung in blutleere // *Zbl. Chir.* – 1965. – Bd. 90. №5. – S.1016-1019.
70. *Bonvalot S.* Retroperitoneal sarcomas: 1. Natural sciences and preoperative estimation // *J. Chir. (Paris)*. – 1999. – Vol. 23. – P.328-331.
71. *Bonvalot S., Cavalcanti A., Le Pechoux C., et al.* Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 31. №8. – P.917-923.
72. *Brennan M.F.* Management of Soft Tissue Sarcoma. – New York: Springer, 2013. – 380 p.
73. *Cade S.* Sarcoma of soft tissue // *Malignant disease and its treatment by radium*. – London, 1952. – Vol. 4. – P.246-289.
74. *Canales B.K., Lukasewycz S.J., Manivel J.C., Pryor J.L.* Postradiotherapy intratesticular leiomyosarcoma // *Urology*. – 2005. – Vol. 66. №3. – P.657.
75. *Capos N.J., Cahill W.J.* Resection of retroperitoneal malignant neurilemmoma with inferior vena cava and abdominal aorta // *Q. Bull Northwest Univ. Med. Sch.* – 1961. – Vol. 35. №4. – P.300-304.
76. *Clark J.A., Tepper J.E.* Role of therapy in retroperitoneal sarcomas // *Oncology Huntingt.* – 1996. – Vol. 10. №12. – P.1867-1870.
77. *Crawford E.S., DeBaakey M.E.* Wide excision including involved aorta and vena cava and replacement with aortic homograft for retroperitoneal malignant tumors. Report of two cases // *Cancer*. – 1956. – Vol. 9. №5. – P.1085-1091.
78. *Dalal K.M., Kattan M.W., Antonescu C.R., et al.* Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk // *Ann Surg.* – 2006. – Vol. 244. №3. – P.381-391.
79. *Dorc R., La-Tianza A., Storti L., et al.* Primitive mucinous cysadenocarcinoma of the retroperitoneum // *Clin. Imaging*. – 1996. – Vol. 20. №2. – P.129-132.
80. *Dryjski M.L., Litwinski R.A., Karakousis C.P.* Internal packing in the control of hemorrhage from large retroperitoneal veins // *Am. J. Surg.* – 2005. – Vol. 189. №2. – P.208-210.
81. *Engelken J.D., Ros P.R.* Retroperitoneal MR imaging // *Clin. N. Amer.* – 1997. – Vol. 5. №1. – P.165-178.
82. *Erzen D., Sencar M., Novak J.* Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana // *J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 91. №1. – P.1-9.
83. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23. Suppl. 7. – vii92-99.
84. *Farbman A.* Retroperitoneal fatty tumors // *Arch. Surg.* – 1950. – Vol. 60. №3. – P.343-362.
85. *Ferrario T., Karakousis C.P.* Retroperitoneal sarcomas: grade and survival // *Arch. Surg.* – 2003. – Vol. 138. №3. – P.248-251.
86. *Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F., et al.* World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. – Lyon: IARC Press, 2002.
87. *Francis I.R., Cohan R.H., Varma D.G., Sondak V.K.* Retroperitoneal sarcomas // *Cancer Imaging*. – 2005. – Vol. 5. №1. – P.89-94.
88. *Frank R.* Primary retroperitoneal tumors. Report of 3 cases and 107 cases from literature // *Surgery*. – 1938. – Vol. 4. – P.562-568.
89. *Garcia I.G., Patron R.R., Somes S.C.* Benign retroperitoneal schwannoma. Incidental diagnostic in patient with hematuria of the percussionist // *Actas Urol. Esp.* – 2005. – Vol. 29. №5. – P.511-515.
90. *Goldberg W.M., Johnson A.C.* Malignant Pheochromocytoma: Report of Two Cases. Canadian Medical Association Journal. – 1963. – Vol. 89. №9. – P.410-413.
91. *Handfield-Jones R.M.* Retroperitoneal cysts, their pathology, diagnosis and treatment // *Brit. Jour. of Surg.* – 1924. – Vol. 12. – P.119-134.
92. *Hartman D.S., Hayes W.S., Choyke P.L., Tibbetts G.P.* From the archives of the AFIP. Leiomyosarcoma of the retroperitoneum and inferior vena cava: radiologic pathologic correlation // *Radiographics*. – 1992. – Vol. 12. №6. – P.1203-1220.
93. *Hashimoto H., Tsuneyoshi M., Enjoji M.* Malignant smooth muscle tumors of the retroperitoneum and mesentery: a clinicopathologic analysis of 44 cases // *J. Surg. Oncol.* – 1985. – Vol. 28. №3. – P.177-186.
94. *Hiller W.F., Jahne J., Tusch G., Meyer N.J.* Ergebnisse der operativen therapie primärer und rezidivierender retroperitonealer liposarkome // *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* – 1996. – Bd. 113. – S.234-236.
95. *Hughes T.M., Spillane A.J.* Imaging of soft tissue tumours // *Br. J. Surg.* – 2000. – Vol. 87. №3. – P.259-260.
96. *Huguest C., Ferri M., Gavelli A.* Resection of suprarenal inferior vena cava. The role of prosthetic replacement // *Arch. Surg.* – 1995. – Vol. 130. №7. – P.793-797.
97. *Imaizumi T., Hanyu F., Harada N., et al.* Extended radical Whipple resection for cancer of the pancreatic head: operative procedure and results // *Dig. Surg.* – 1998. – Vol. 15. – P.299-307.
98. *Jenkins M.P., Alvaranga J.C., Thomas J.M.* The management of retroperitoneal soft tissue sarcomas // *Eur. J. Cancer*. – 1996. – Vol. 32. №4. – P.622-626.
99. *Junginger T.* Surgery of extensive retroperitoneal soft tissue sarcoma // *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* – 1998. – Vol. 115. – P.388-392.
100. *Karakousis C.P., Gerstenbluth R., Kontzoglou K., Driscoll D.L.* Retroperitoneal sarcomas and their management // *Arch. Surg.* – 1995. – Vol. 130. №10. – P.1104-1109.
101. *Karakousis C.P., Kontzoglou K., Driscoll D.L.* Resectability of retroperitoneal sarcomas: a matter of surgical technique? // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1995. – Vol. 21. №6. – P.617-622.
102. *Karakousis C.P., Velez A.F., Gerstenbluth R., Driscoll D.L.* Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas // *Ann. Surg. Oncol.* – 1996. – Vol. 3. №2. – P.150-158.
103. *Karp W., Hafsstrom L.O., Jonsson P.E.* Retroperitoneal sarcoma: ultrasonographic and angiographic evaluation // *Brit. J. Radiol.* – 1980. – Vol. 53. – P.630.
104. *Kayikcioglu F., Haberal A., Caglar G., et al.* Analysis of retroperitoneal tumors operated on in a gynecology clinic // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2005. – Vol. 31. №4. – P.323-328.
105. *Kim T., Murakami T., Oi H., et al.* CT and MR imaging of abdominal liposarcoma // *Amer. J. Roentgenol.* – 1996. – Vol. 166. №4. – P.829-833.
106. *Kinsella T.J., Sindelar V.F., Lack E., et al.* Preliminary results of a randomized study of adjuvant radiation therapy in resectable adult retroperitoneal soft-tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol. 6. №1. – P.18-25.
107. *Kitajima K., Kono A., Konishi J., et al.* <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT findings of retroperitoneal tumors: a pictorial essay // *Jpn. J. Radiol.* – 2013. – Vol. 31. №5. – P.301-309.
108. *Kojima M., Okuno Y., Yokoyama A.* Case of bilateral retroperitoneal ganglioneuroma and renal artery abnormality with spasmodic hypertension, excessive catecholamine secretion after the removal of the tumor near right adrenal gland // *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. – 1996. – Vol. 85. №6. – P.922-924.

109. Krid M., Elleuch A., Gouchem M., et al. Schwannome retroperitoneal. Demarche diagnostique et therapeutique // Acta Drol. Bclg. – 1997. – Vol. 65. №1. – P.69-72.
110. Landa J., Schwartz L.H. Contemporary imaging in sarcoma // Oncologist. – 2009. – Vol. 14. №10. – P.1021-1038.
111. Liles J.S., Tzeng C.W.D., Short J.J., et al. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma // Curr. Probl. Surg. – 2009. – Vol. 46. №6. – P.445-503.
112. Lobstein J. Traité d'Anatomie Pathologique. – Paris: FG Levrault, 1829.
113. Malebra M., Doglietto G.B., Pacelli F., et al. Primary retroperitoneal soft tissue sarcomas: results of aggressive surgical treatment // World J. Surg. – 1999. – Vol. 23. №7. – P.670-675.
114. Mazza A., Delia Rocca F., Mormino P., Pessina A.C. Ipertensione secondaria a paragangliomi maligni multipli // G. Ital. Cardiol. – 1996. – Vol. 26. №8. – P.891-897.
115. McGrath P.C. Retroperitoneal sarcomas // Semin. Surg. Oncol. – 1994. – Vol. 10. №5. – P.364-368.
116. Mendenhall W.M., Zlotecki R.A., Hochwald S.N., et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma // Cancer. – 2005. – Vol. 104. №4. – P.669-675.
117. Morgagni J. De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis. Libri quinque. – Venetia: Remondini, 1761.
118. Nakao A., Harada A., Nonami T., Kaneklg H. Regional vascular resection using catheter bypass procedure for pancreatic cancer // Hepatogastroenterol. – 1995. – Vol. 42. – P.734-739.
119. Newman H.R., Pinck B.D. Primary retroperitoneal tumors (A summation of 33 cases) // Arch. Surg. – 1950. – Vol. 60. №5. – P.879-896.
120. Pack G.T., Tabah E.J. Primary retroperitoneal tumors // Surg., Gynec., Obst. – 1954. – Vol. 99. №3. – P.209-231.
121. Pack G.T., Ariel I.M. Tumors of the soft somatic tissues. – New-York, 1958. – 128 p.
122. Palumbo L.T., Gross K.R., Smith A.N., Baronas A.A. Primary teratomas of the lateralretroperitoneal spaces // Surgery. – 1949. – Vol. 26. №1. – P.149-159.
123. Paner G.P., Gasilionis V., Hammadeh R. A retroperitoneal mass in an elderly woman. Pleomorphic rhabdomyosarcoma, classic variant, with reactive osteoclast-like giant cells // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2005. – Vol. 129. №5. – P.703-705.
124. Pollok R., Brennan M., Lorens W. Tissue sarcomas // Radiation Oncol. – 1997. – Vol. 11. – P.111.
125. Rossi C.R., Nitti D., Foletto M., et al. Management of primary sarcomas of the retroperitoneum // Eur. J. Surg. Oncol. – 1993. – Vol. 19. №4. – P.355-360.
126. Rossi M., Caudiani P., Lienore R., et al. Tumori retroperitoneali e la syndrome cavale // Acta Shir. Ital. – 1989. – Vol. 45. №3. – P.627-630.
127. Sessions R.T., Scott H.W. Retroperitoneal non-chromaffin paraganglioma // Am. J. Surg. – 1960. – Vol. 99. №1. – P.70-76.
128. Sindelar W.F., Kinsella T., Chen P.W., et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: final results of a prospective randomized // Arch. – 1993. – Vol. 128. №4. – P.402-410.
129. Song S., Wang P., Liang F. Operative management of retroperitoneal tumors involving major blood vessels: a report of 20 cases // Chung Hua Wai Ko Tsa Chih. – 1995. – Vol. 33. №6. – P.342-344.
130. Stout A.P. Malignant tumor of the soft tissues. Atlas of tumor pathology. – Washington, 1953. – P.69-127.
131. Thomas J.M. Retroperitoneal sarcoma // Br. J. Surg. – 2007. – Vol. 94. №9. – P.1057-1058.
132. Ungeheuer E. Indicationen zur aortographie // Med. Klein. – 1957. – Bd. 52. №16. – S.645-653.
133. Van Doorn R.C., Gallee M.P., Hart A.A., et al. Resectable retroperitoneal soft tissue sarcomas. The effect of extent of resection and postoperative radiation therapy on local tumor control // Cancer. – 1994. – Vol. 73. №3. – P.637-642.
134. Van Rooij W.J.J., Martens F., Verbeeten B., Dijkstr J. CT and MR imaging of leiomyosarcoma of the inferior vena cava // J. Comput. Ass. Tomography. – 1988. – Vol. 12. №3. – P.415-419.
135. Vasile I., Vilcea D., Nemes R., et al. Primary retroperitoneal tumors-diagnostic and therapeutic difficulties // Chirurgia (Bucur). – 2005. – Vol. 100. №1. – P.27-33.
136. Wagner M., Vanderlee M.G., Freeman J., Black M.E. Transperineal resection of a retroperitoneal liposarcoma presenting as a perineal mass // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 105. №5. – P.1256-1258.
137. Wang T.Y., Lo S.S., Su C.H., et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma // Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei. – 1996. – Vol. 58. №3. – P.177-182.
138. Wang Y.N., Zhu W.Q., Shen Z.Z., et al. Treatment of locally recurrent soft tissue sarcomas of the retroperitoneum: report of 30 cases // J. Surg. Oncol. – 1994. – Vol. 56. №4. – P.213-216.
139. Whinney D., Nicholson S., Ridley P. Surgical presentation of Ehlers-Danlos syndrome type IV. A case report // J. Cardiovasc. Surg. Torino. – 1994. – Vol. 35. №6. – P.559-560.
140. Wirbatz W., Ohmstede B.E., Gummel H., Matthes T. Diagnostic, therapie und prognose der retroperitoneal tumoren // Langenbecks Arch. Klein. Chir. – 1963. – Bd. 302. №6. – S.827-856.
141. Zaima M., Nagamatsu K., Mitsuyoshi A., et al. New strategy for management of retroperitoneal tumors with vena caval thrombi // Urology. – 1997. – Vol. 49. №6. – P.948-950.
142. Zlotecki R.A., Katz T.S., Morris C.G., et al. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience // Am. J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 28. №3. – P.310-316.

#### Информация об авторах:

Расулов Родион Исмагилович – д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии ИГМАПО, заместитель главного врача ИООД, 664035, Иркутск, ул. Фрунзе, 32, e-mail: gava2010@yandex.ru; Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, главный врач ИООД; Муратов Андрей Анатольевич – аспирант кафедры онкологии; Сонголов Геннадий Игнатьевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии; Мозгунов Дмитрий Викторович – заместитель главного врача ИООД.

#### Information About the Authors:

Rasulov Rodion Ismagilovich – MD, PhD, DSc, professor of Faculty of oncology of Irkutsk state medical academy of continuing education, Head of surgical department of Irkutsk Regional Oncological Hospital, St. Frunze, 32, Irkutsk, Russia, 664035, e-mail: gava2010@yandex.ru; Dvornichenko Viktoriya Vladimirovna – MD, PhD, DSc, Head of Department of oncology, Chief doctor of Irkutsk Regional Oncological Hospital; Muratov Andrey Anatolevich – postgraduate student of Faculty of oncology; Songolov Gennadi Ignatovich – MD, PhD, Chief of Department of topographical anatomy and operative surgery of Irkutsk State Medical University; Mozgunov Dmitriy Viktorovich – assistant of Main Chief of Irkutsk Regional Oncological Hospital.

#### НАТАЛЬНЫЕ ТРАВМЫ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА СПИННОГО МОЗГА

Михаил Валерьевич Бархатов, Михаил Владимирович Родинов,  
Наталья Викторовна Исаева, Галина Юрьевна Алексеевич

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, зав. – д.м.н., проф. С.В. Прокопенко)

**Резюме.** Натальные травмы шейного отдела спинного мозга на сегодняшний день являются одной из частых диагностируемых неврологами Красноярского края патологий у детей первых лет жизни. Однако, литературные данные говорят об обратном – это редкая патология, встречающаяся у доношенных детей, рожденных естественным путем, но имеющих факторы риска для травматизации спинного мозга. В статье приведен литературный обзор по тематике натальных травм спинного мозга, рассмотрены основные критерии постановки диагноза.

**Ключевые слова:** спинной мозг, натальная травма, родовая травма шеи.

## SPINAL CORD INJURIES OF NECKS DURING BIRTH

*M. V. Barkhatov, M. V. Rodikov, N. V. Isaeva, G. Y. Alekseevich*

(Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Russia)

**Summary.** Spinal cord injuries of necks during birth at present are one of frequently diagnosed pathologies in children of the first years of life, diagnosed by neurologists of Krasnoyarsk region. However, the literary data shows opposite view – it is a rare pathology, diagnosed in children, who were born by a natural way, but having risk factors for trauma of spinal cord. In the article the literary review of spinal cord injuries during birth is given, the basic criteria of making diagnosis are considered.

**Key words:** spinal cord, injuries during birth, injuries of necks during birth.

В условиях современного здравоохранения очень важно своевременно и точно установить неврологический диагноз у новорожденного ребенка для назначения соответствующей эффективной терапии и предотвращения неблагоприятного исхода. Однако, проблема гипердиагностики в педиатрической неврологии существует, и зачастую назначаемая терапия, в том числе и дорогостоящими препаратами, не имеет под собой основы, так как диагноз не соответствует установленному ранее, и ребенок имеет некоторое функциональное нарушение, а не патологию нервной системы. Согласно данным статистики, родовые травмы встречаются приблизительно у 1 из 80 000 новорожденных [24] и составляют около 1% среди всех перинатальных повреждений [1,2]. Родовая травма может сочетаться с другой перинатальной патологией, в том числе и с перинатальными гипоксически-ишемическими энцефалопатиями, ухудшая их прогноз, однако это сочетание достаточно редкое. По наблюдению L. Nielsen и соавт. (2012), эта комбинированная патология встречалась у 4 из 4165 детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией [25]. Первые упоминания о родовой травме спинного мозга относятся к XIX веку [6,22]. Первое же полное описание патологии дал в 1869 году M. Parrot. Он описал доношенного новорожденного, 3-х суток жизни. Ребенок родился в затяжных родах, а при тракции за голову был слышен «хруст» и акушерами была предположена травма черепа. В дальнейшем травма черепа подтверждена не была. В течение первых 3-х суток ребенок был гипотоничным (диффузная гипотония, низкие рефлексы), «вялым». Дыхание было поверхностным. На 4-е сутки ребенок умер, а на вскрытии был обнаружен разрыв спинного мозга, твердой мозговой оболочки на уровне С6-С7. Автор сделал вывод, что причиной родовой травмы в этом случае послужил разрыв твердой мозговой оболочки спинного мозга вследствие тракции за голову [28].

Несколько позднее, в 1874 году, J. Duncan провел анализ нескольких аналогичных случаев родовых травм у новорожденных. Он описал общие черты течения заболевания: 1) чаще возникает у доношенных (вес 90-100 фунтов (4-4,5 кг); 2) тракция за голову в течение 1 минуты. Во время извлечения слышен хруст и новорожденный «вытягивается» на несколько дюймов (1 дюйм=2,54 см); 3) дальнейшее приложение усилия заканчивается деkapитацией на уровне 4-5 шейных позвонков [18].

В XX веке B. Crothers [11-14], B. Crothers & M. Putnam [15], Ford [19] подчеркнули значимость ягодичного предлежания в развитии родовой травмы спинного мозга, а S. DeSouza & J. Davis (1974) описали предрасполагающий фактор для развития родовой травмы шейного отдела спинного мозга при ягодичном предлежании плода – это снижение мышечного тонуса эмбриона [16]. S. Schulman и соавт. (1971) также опубли-

ковали свои наблюдения по родовым травмам спинного мозга у детей и показали, что при головном предлежании травма встречается гораздо реже, чем при патологическом [31]. В 1973 году M. Norman & L. Wedderburn дали описание 2 своих наблюдений летального исхода родов при использовании пособия щипцами Килланда в затылочном предлежании плода. На вскрытии у этих детей были обнаружены дислокация С2 на С1, разрыв затылочного синхондроза и кровоизлияние в вещество спинного мозга. Оба младенца были рождены с нарушением дыхания и анестезией ниже уровня поражения [26]. Schulman и соавт. (1971) нашли в литературе описания 26 случаев родовых спинальных повреждений на уровне от С1 до Т10 при головном предлежании плода. У 10 детей из них повреждение спинного мозга было подтверждено вскрытием, а у 16 новорожденных – клинически. Только у 3 в выборке не применялись щипцы Килланда [31].

В своей статье «Щипцы Килланда: ассоциация с неонатальной заболеваемостью и смертностью» M. Chiswick & D. James (1979) показали, что смертность детей, у которых в качестве пособия использовались щипцы Килланда, очень высокая и составляет 34,9 на 1000 новорожденных. Также в этой группе оказались высокие показатели детей с нарушением дыхания (17,4%), натальной травмой головного и спинного мозга (15,1%) и нарушением поведения в будущем (23,3%) [10]. В 1992 году E. Rossitch & W. Oakes опубликовали эпидемиологические данные, в которых частота повреждений головного и спинного мозга у детей составила 1 на 664 новорожденных, рожденных с применением щипцов Килланда; у 1 на 860 новорожденных, рожденных вакуум-экстрактором и у 1 на 907, родоразрешенных путем Кесарева сечения [30]. Роль гиперэкстензии головы при спинномозговой травме была признана только в 1968 г. [20]. В 1973 году F. Abroms и соавт. опубликовали литературный обзор, проведенный за период с 1910 по 1970 гг., где описали также 2 собственных наблюдения натальных травм спинного мозга у детей [3]. В этом обзоре были приведены описания 88 новорожденных детей, 77 из которых были рождены в тазовом предлежании, а 11 – в поперечном положении. 31 ребенок, рожденный путем Кесарева сечения, оказался без повреждений спинного мозга. Из 57 рожденных естественным путем у 12 (21%) новорожденных была диагностирована натальная спинальная травма. Вообще же, операция Кесарева сечение, имеющая в народе дурную репутацию, на самом деле нетравматична для ребенка и является мерой профилактики родовых повреждений нервной системы [9].

По статистике, родовая травма спинного мозга крайне редко сопровождается повреждением и переломами позвонков. Это связано с особенностями позвоночника новорожденного, необходимыми для



процесса рождения. Позвоночник новорожденного в норме нестабильный, растяжимый, упругий, а связки мышцы слабые. Поэтому даже при его растяжении на 5 см, повреждения позвоночного столба не возникает, но при растяжении спинного мозга всего лишь на 0,5 см – происходит разрыв спинного мозга и кровоизлияние [4,23,27]. Течение родовой травмы шейного отдела спинного мозга зависит напрямую от локализации повреждения, субстрата и массивности повреждения. Патологоанатомический субстрат при родовой травме спинного мозга может быть в виде кровоизлияния, контузии, разрыва, субдуральной и эпидуральной гематомы. Других вариантов повреждения спинного мозга за всю историю родовых травм спинного мозга не обнаружено [5,7,8,17,21,23,29,32,34,35]. В зависимости от тяжести выделяют катастрофическое, тяжелое и средней тяжести течение заболевания [1]. Для тяжелого и средней тяжести вариантов течения заболевания характерны в перинатальном периоде новорожденного рождение с низкой оценкой по Апгар (3 балла и ниже в течение 5 минут), парез или паралич диафрагмы, диффузная мышечная гипотония. Катастрофический вариант, который возникает при повреждении на уровне краниовертебрального перехода, приводит к быстрому летальному исходу. Клиническая картина заболевания в этом периоде выглядит следующим образом:

1. Нарушение дыхания. Без оказания своевременной респираторной поддержки течение заболевания может закончиться летальным исходом. При ранней трахеостомии выживаемость увеличивается на 83% [33].

2. Двигательные нарушения. При повреждении выше С3-С4 возникает быстрая летальность без эффективной респираторной поддержки. При выживании ребенка формируется типичная спастическая тетраплегия с обычными для этого синдрома проявлениями (спастичный мышечный тонус с присоединением контрактур, высокие сухожильные рефлексы, патологические синкинезии и др.). Двигательные нарушения при шейной спинальной травме сопровождаются нарушением всех видов чувствительности ниже уровня поражения и центральным типом недержания мочи.

Из дополнительных методик обследований, рентгенография позвоночника может быть назначена только при отсутствии более диагностически значимых методов (ядерный магнитный резонанс, компьютерная томография) при подозрении на нарушение целостности позвоночного столба. Методикой же скрининговой диагностики при подозрении на родовую травму спинного мозга может служить ультразвуковая диагностика [1].

Клиническая картина натальной травмы шейного отдела спинного мозга после периода новорожденности прекрасно отражена в действующей современной «Классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни» (2005) [2]. Отек и кровоизлияние в спинной мозг, возникшие в период рождения, организуются в пределах нескольких недель. После этого периода и окончания клиники спинального шока возможна адекватная оценка неврологической симптоматики и понесенных потерь. Важно оценить произвольные и рефлекторные движения (патологические синкинезии). В клинике заболевания будет длительное время сохраняться патологический симптом Бабинского (патологичный после 15 месяцев жизни, по данным некоторых авторов – после 3-х лет), а после начала самостоятельной ходьбы (если такой вариант может быть вообще возможен) – атаксия.

В зависимости от уровня поражения спинного мозга, клиническая картина заболевания в восстановительном периоде заболевания также будет весьма различной. Так, дети с «высоким» уровнем повреждения спинно-

го мозга (верхнешейный отдел) не переживают неонатальный период. Заболевание заканчивается летально. При повреждении выше шейного утолщения спинного мозга у ребенка формируется устойчивый спастический тетрапарез со всеми его характерными симптомами; при повреждении на уровне шейного утолщения – нижний спастический парапарез и вялый верхний парапарез (при этом фасциляции можно при осмотре не увидеть, что связано с особенностями подкожной клетчатки ребенка, изменения можно зафиксировать только при помощи электронейромиографии); ниже шейного утолщения спинного мозга – спастический парапарез. Контрактуры при спастических нарушениях возникают, как правило, в «крупных» суставах (тазобедренные и коленные). Вследствие нарушений функционирования мочевого пузыря при спинальных родовых травмах неизбежны инфекции мочевыделительной системы.

Прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный, хотя имеются отдельные случаи полного выздоровления детей. Случаи с хорошим восстановлением чаще связаны с субстратом повреждения и более низким уровнем дефекта. Так, F. Mills (2001) описал годовалого ребенка, перенесшего среднетяжелую спинальную натальную травму без кровоизлияния в спинной мозг (был обнаружен лишь контузионный очаг), который в течение первых 5-ти суток жизни находился в реанимационном отделении с тяжелой квадриплегией, а далее получал реабилитационные мероприятия. При осмотре в 6 месяцев возраста пациент оказался без какого-либо неврологического дефицита [24].

Задержка психического развития у детей с натальными спинальными травмами в целом встречается не чаще, чем в популяции. Среди осложнений натальных спинальных травм неизбежны инфекции мочевыделительной системы, а при проведении ядерно-магнитного резонанса спинного мозга наиболее частой находкой становятся атрофии вещества спинного мозга и его полные отрывы [4].

Таким образом при диагностике натальных травм спинного мозга у детей, должны учитываться тяжесть состояния при рождении и сам факт травматизации. Ребенок после рождения будет нуждаться в респираторной поддержке. Диагноз натальной спинномозговой травмы устанавливается в родильном доме или отделении реанимации сразу же после рождения. Для диагностики натальных травм спинного мозга необходимо использовать только высокоинформативные радиологические исследования, такие как ядерно-магнитный резонанс и спиральную компьютерную томографию. Рентгенографическое исследование шейного отдела позвоночника при натальных травмах спинного мозга обладает наименьшей диагностической ценностью. Последствия натальной травмы спинного мозга заключаются в выраженных нарушениях движений, заболеваний мочевыделительной системы и нуждаются в длительном лечении и реабилитации мультидисциплинарной командой специалистов.

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

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 28.06.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных: Методические рекомендации / Минздрав России. – М., 2000. – 40 с.
2. Классификация перинатальных поражений нерв-

ной системы и их последствий у детей первого года жизни: Методические рекомендации. – М.: ФГОУ «ВУНМИЦ Росздрава», 2007. – 88 с.

3. Abrams F, Bresnan M., Zuckerman J., et al. Cervical cord injuries secondary to hyperextension of the head in breech presentations // *Obstetrics and Gynecology*. – 1973. – Vol. 41. – P.369.

4. Barkovich J. Pediatric Neuroimaging, 4th Edition. – Williams & Wilkins, 2005. – 918 p.

5. Beevor C. A case of congenital spinal muscular atrophy (family type), and a case of haemorrhage into the spinal cord at birth, giving similar symptoms // *Brain*. – 1902. – Vol. 25. – P.85.

6. Billard C. A Treatise on the Diseases of Infants, Founded on Recent Clinical Observations and Investigations in Pathological Anatomy, Made at the Hospice des Enfants-Trouvés: with a Dissertation on the Viability of the Child. Translated from the third French edition with an appendix by J. Stewart. – Adlard, New York. 1839. – 472 p.

7. Byers R. Transection of the spinal cord in the new-born. A case with autopsy and comparison with a normal cord at the same age // *Arch NeurPsych*. – 1932. – Vol. 27. №3. – P.585-592.

8. Byers R.K. Spinal cord injuries during birth. // *Dev Med Child Neurol*. – 1975. – №17. – P.103-110.

9. Caird M., Reddy S., Ganley T., Drummond D. Cervical spine fracture-dislocation birth injury: prevention, recognition, and implications for the orthopaedic surgeon // *J Pediatr Orthop*. – 2005. – Vol. 25. №4. – P.484-490.

10. Chiswick M., James D. Kielland's forceps: association with neonatal morbidity and mortality / *Br Med J*. – 1979. – Vol. 1 (6155). – P.7-9.

11. Crothers B. The effect of breech extraction upon the central nervous system of the fetus // *Medical Clinics of North America*. – 1922. – Vol. 5. – P.1287.

12. Crothers B. Injury of the spinal cord in breech extraction as an important cause of fetal death and paraplegia in childhood // *American Journal of the Medical Sciences*. – 1923a. – Vol. 165. – P.94.

13. Crothers B. Changes of pressure inside the fetal craniovertebral cavity // *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. – 1923b. – Vol. 37. – P.790.

14. Crothers B. Paralysis due to birth injury of the spinal cord. In *Practice of Pediatrics*, 4th ed. – Ed. by J. Brenneman and I. McQuarrie. Prior, Hagerstown, Maryland, 1959. – P.13.

15. Crothers B., Putnam M. Obstetrical injuries of the spinal cord // *Medicine*. – 1923. – Vol. 6 – P.41.

16. DeSouza S., Davis J. Spinal cord damage in a new-born infant // *Archives of Disease in Childhood*. – 1974. – Vol. 49. – P.70-74.

17. Dickman C., Rekate H., Volker S., Zabramski J. Pediatric spinal trauma:vertebrae column and spinal cord injuries in children // *PediatrNeurosci*. – 1989. – №15. – P.237-256.

18. Duncan J. Laboratory note: on the tensile strength of the

fresh adult foetus // *British Medical Journal*. – 1874. – Vol. 2. – P.763.

19. Ford F. Breech delivery in its possible relations to injury of the spinal cord, with special reference to infantile paraplegia // *Archives of Neurology and Psychiatry*. – 1925. – Vol. 14. – P.742.

20. Hellstrom B., Sallmänder U. Prevention of spinal cord injury in hyperextension of the fetal head // *Journal of the American Medical Association*. – 1968. – Vol. 204. – P.107-111.

21. Jones E. Birth trauma and the cervical spine // *Archives of Disease Childhood*. – 1970. – Vol. 45. – P.147-151.

22. Kennedy E. Observations on cerebral and spinal apoplexy, paralysis, and convulsions of new-born infants // *Dublin Journal of Medical Science*. – 1836. – Vol. 10. – P.419.

23. Leventhal H.R. Birth injuries of the spinal cord. // *J Pediatr*. – 1960. – Vol. 56. – P.447-453.

24. Mills F., Dargaville P., Coleman L., et al. Upper cervical spinal cord injury in neonates: The use of magnetic resonance imaging // *Journal of Pediatrics*. – 2001. – Vol. 138. №1. – P.105-108.

25. Nielsen L., et al. Antecedents of Neonatal Encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130. – P.878-886.

26. Norman M., Wedderburn L. Fetal spinal cord injury with cephalic delivery // *Obstetrics and Gynecology*. – 1973. – Vol. 42. – P.355-360.

27. Pang D., Wilberger J. Spinal cord injury without radiographic abnormalities in children // *J Neurosurg*. – 1982. – Vol. 57. №1 – P.114.

28. Parrot M. Note sur un cas de rupture de la moelle chez un nouveau-ne, par suite de manoeuvres pendant l'accouchement // *Bull Mem Soc Med Paris*. – 1869. – Vol. 6. – P.38-45.

29. Penry J., Hoefnagel S., van der Noort, Brown D. Muscle spasm and abnormal postures resulting from damage to interneurons in the spinal cord // *Archives of Neurology*. – 1970. – Vol. 3. – P.500-505.

30. Rossitch E., Oakes W. Perinatal spinal cord injury: clinical radiographic and pathologic features // *Pediatr Neurosurg*. – 1992. – Vol. 18. – P.149-152.

31. Shulman S., Madden J., Shanklin D., Esterly J. Transection of the spinal cord: a rare obstetrical complication of cephalic delivery // *Archives of Disease in Childhood*. – 1971. – Vol. 46. – P.291-294.

32. Spencer H. On visceral haemorrhages in stillborn children. An analysis of 130 autopsies; being a contribution to the study of the causation of stillbirth // *Transactions of the Obstetrical Society of London*. – 1892. – Vol. 33. – P.203.

33. Teruel C., Sóniz de la Maza T., Rico P. Pediatric acute spinal cord injury // *An Pediatr (Barc)*. – 2006. – Vol. 65. №2. – P.162-167.

34. Towbin A. Spinal cord and brain stem injury at birth // *Arch Pathol*. – 1964. – Vol. 77. – P.620-632.

35. Yates P. Birth trauma to the vertebral arteries // *Archives of Disease Childhood*. – 1959. – Vol. 34. – P.436-439.

## REFERENCES

1. Classification of perinatal nervous system lesions in the newborn: Guidelines / Russian Ministry of Health. – Moscow, 2000. – 40 p. (in Russian)

2. Classification of perinatal lesions of the nervous system and their consequences for children of the first year of life: Guidelines. – Moscow: Federal State «VUNMTS Medical», 2007. – 88 p. (in Russian)

3. Abrams F, Bresnan M., Zuckerman J., et al. Cervical cord injuries secondary to hyperextension of the head in breech presentations // *Obstetrics and Gynecology*. – 1973. – Vol. 41. – P.369.

4. Barkovich J. Pediatric Neuroimaging, 4th Edition. – Williams & Wilkins, 2005. – 918 p.

5. Beevor C. A case of congenital spinal muscular atrophy (family type), and a case of haemorrhage into the spinal cord at birth, giving similar symptoms // *Brain*. – 1902. – Vol. 25. – P.85.

6. Billard C. A Treatise on the Diseases of Infants, Founded on Recent Clinical Observations and Investigations in Pathological Anatomy, Made at the Hospice des Enfants-Trouvés: with a Dissertation on the Viability of the Child. Translated from the third French edition with an appendix by J. Stewart. – Adlard, New York. 1839. – 472 p.

7. Byers R. Transection of the spinal cord in the new-born. A case with autopsy and comparison with a normal cord at the same

age // *Arch NeurPsych*. – 1932. – Vol. 27. №3. – P.585-592.

8. Byers R.K. Spinal cord injuries during birth. // *Dev Med Child Neurol*. – 1975. – №17. – P.103-110.

9. Caird M., Reddy S., Ganley T., Drummond D. Cervical spine fracture-dislocation birth injury: prevention, recognition, and implications for the orthopaedic surgeon // *J Pediatr Orthop*. – 2005. – Vol. 25. №4. – P.484-490.

10. Chiswick M., James D. Kielland's forceps: association with neonatal morbidity and mortality / *Br Med J*. – 1979. – Vol. 1 (6155). – P.7-9.

11. Crothers B. The effect of breech extraction upon the central nervous system of the fetus // *Medical Clinics of North America*. – 1922. – Vol. 5. – P.1287.

12. Crothers B. Injury of the spinal cord in breech extraction as an important cause of fetal death and paraplegia in childhood // *American Journal of the Medical Sciences*. – 1923a. – Vol. 165. – P.94.

13. Crothers B. Changes of pressure inside the fetal craniovertebral cavity // *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. – 1923b. – Vol. 37. – P.790.

14. Crothers B. Paralysis due to birth injury of the spinal cord. In *Practice of Pediatrics*, 4th ed. – Ed. by J. Brenneman and I. McQuarrie. Prior, Hagerstown, Maryland, 1959. – P.13.

15. Crothers B., Putnam M. Obstetrical injuries of the spinal

cord // *Medicine*. – 1923. – Vol. 6 – P.41.

16. DeSouza S., Davis J. Spinal cord damage in a new-born infant // *Archives of Disease in Childhood*. – 1974. – Vol. 49. – P.70-74.

17. Dickman C., Rekate H., Volker S., Zabramski J. Pediatric spinal trauma:vertebrae column and spinal cord injuries in children // *PediatrNeurosci*. – 1989. – №15. – P.237-256.

18. Duncan J. Laboratory note: on the tensile strength of the fresh adult foetus // *British Medical Journal*. – 1874. – Vol. 2. – P.763.

19. Ford F. Breech delivery in its possible relations to injury of the spinal cord, with special reference to infantile paraplegia // *Archives of Neurology and Psychiatry*. – 1925. – Vol. 14. – P.742.

20. Hellstrom B., Sallmander U. Prevention of spinal cord injury in hyperextension of the fetal head // *Journal of the American Medical Association*. – 1968. – Vol. 204. – P.107-111.

21. Jones E. Birth trauma and the cervical spine // *Archives of Disease Childhood*. – 1970. – Vol. 45. – P.147-151.

22. Kennedy E. Observations on cerebral and spinal apoplexy, paralysis, and convulsions of new-born infants // *Dublin Journal of Medical Science*. – 1836. – Vol. 10. – P.419.

23. Leventhal H.R. Birth injuries of the spinal cord. // *J Pediatr*. – 1960. – Vol. 56. – P.447-453.

24. Mills F., Dargaville P., Coleman L., et al. Upper cervical spinal cord injury in neonates: The use of magnetic resonance imaging // *Journal of Pediatrics*. – 2001. – Vol. 138. №1. – P.105-108.

25. Nielsen L., et al. Antecedents of Neonatal Encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130. – P.878-886.

26. Norman M., Wedderburn L. Fetal spinal cord injury with cephalic delivery // *Obstetrics and Gynecology*. – 1973. – Vol. 42. – P.355-360.

27. Pang D., Wilberger J. Spinal cord injury without radiographic abnormalities in children // *J Neurosurg*. – 1982. – Vol. 57. №1 – P.114.

28. Parrot M. Note sur un cas de rupture de la moelle chez un nouveau-ne, par suite de manoeuvres pendant l'accouchement // *Bull Mem Soc Med Paris*. – 1869. – Vol. 6. – P.38-45.

29. Penry J., Hoefnagel S., van der Noort, Brown D. Muscle spasm and abnormal postures resulting from damage to interneurons in the spinal cord // *Archives of Neurology*. – 1970. – Vol. 3. – P.500-505.

30. Rossitch E., Oakes W. Perinatal spinal cord injury: clinical radiographic and pathologic features // *Pediatr Neurosurg*. – 1992. – Vol. 18. – P.149-152.

31. Shulman S., Madden J., Shanklin D., Esterly J. Transection of the spinal cord: a rare obstetrical complication of cephalic delivery // *Archives of Disease in Childhood*. – 1971. – Vol. 46. – P.291-294.

32. Spencer H. On visceral haemorrhages in stillborn children. An analysis of 130 autopsies; being a contribution to the study of the causation of stillbirth // *Transactions of the Obstetrical Society of London*. – 1892. – Vol. 33. – P.203.

33. Teruel C., Sóniz de la Maza T., Rico P. Pediatric acute spinal cord injury // *An Pediatr (Barc)*. – 2006. – Vol. 65. №2. – P.162-167.

34. Towbin A. Spinal cord and brain stem injury at birth // *Arch Pathol*. – 1964. – Vol. 77. – P.620-632.

35. Yates P. Birth trauma to the vertebral arteries // *Archives of Disease Childhood*. – 1959. – Vol. 34. – P.436-439.

#### Информация об авторах:

Бархатов Михаил Валерьевич – главный детский эпилептолог Министерства здравоохранения Красноярского края, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней, медицинской реабилитации с курсом ПО, e-mail: bmv73@mail.ru;

Родиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации

ПО, e-mail: rodikov-m@rambler.ru; Исаева Наталья Викторовна – главный невролог Министерства здравоохранения

Красноярского края, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО;

Алексеевич Галина Юрьевна – аспирант кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО.

#### Information About the Authors:

Barkhatov Michael V. – Head Children epileptologist the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory, MD, PhD, Department of Nervous Diseases, a postgraduate course of medical rehabilitation course on, e-mail: bmv73@mail.ru; Rodikov Mikhail Vladimirovich – MD, PhD, DSc, professor of nervous diseases with a postgraduate course of medical rehabilitation, e-mail: rodikov-m@rambler.ru;

Natalia Isayeva – MD, PhD, DSc, the chief neurologist of the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory, professor of nervous diseases with a postgraduate course medical rehabilitation; Alekseevich Galina Y. – postgraduate student of the department of nervous diseases with a postgraduate course of medical rehabilitation.

© ГУЦОЛ Л.О., ЕГОРОВА И.Э., НЕПОМНЯЩИХ С.Ф., МИНАКИНА Л.Н., ЯСЬКО М.В. – 2015

УДК 577.2

#### ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ОСНОВАНИЙ У ЭУКАРИОТ

Людмила Олеговна Гуцол, Ирина Эдуардовна Егорова, Светлана Фёдоровна Непомнящих,  
Лилия Николаевна Минакина, Михаил Владимирович Ясько  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н. проф. И.В. Малов)

**Резюме.** Одним из основных механизмов репарации повреждённой ДНК является репарация исключением (эксцизией) повреждённых одиночных оснований (BER). За исследования BER была вручена Нобелевская премия по химии 2015 г. Ключевую роль в активации этого вида репарации играют особые ферменты гликозилазы, в дальнейшем она может проходить по короткому или длинному пути, в зависимости от того, заменяется только одно повреждённое основание или несколько соседствующих.

**Ключевые слова:** BER репарация ДНК, репарация оснований ДНК, Нобелевская премия по химии, эксцизия оснований, АП-сайт, гликозилазы, эндонуклеазы, лигазы, ДНК-полимеразы.

#### GENERAL MECHANISMS OF DNA WITH DAMAGED BASES REPAIR IN EUKARYOTES

L.O. Gutsol, I.E. Egorova, S.F. Nepomniashikh, L.N. Minakina, M.V. Yasko  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Base excision repair (BER) is one of the main mechanisms of damaged DNA repair. The Nobel Prize in Chemistry in 2015 was awarded for studies of DNA repair, including BER. DNA glycosylase are specific enzymes which play a key role in the activation of this type of repair. BER father can pass on a short or long route depending of excision of one or more neighboring bases.

**Key words:** BER repair DNA, Base excision repairs DNA, Nobel Prize in Chemistry, excision of bases, AP sites, glycosylases, endonuclease, ligase, DNA polymerase.



Согласно имеющимся оценкам, в каждой клетке человеческого тела в сутки происходят десятки тысяч событий повреждения ДНК [17]. Эндогенные повреждения в основном относятся к следующим категориям: 1) ошибочное включение в геном урацила или спонтанное деаминирование цитозина; 2) гидролиз или окисление любого из четырёх оснований активными формами кислорода, гормонами, активными формами азота, предшественниками гема или аминокислотами; 3) алкилирование пуринов и пиримидинов S-аденилметионином или другими агентами. Кроме того, обычным повреждением является спонтанное отщепление оснований, достигающее 10 тыс. событий на геном человека в сутки [26]. Сходные повреждения вызываются также экзогенными факторами, такими как ксенобиотики и радиация.

Поскольку молекулы ДНК являются для клетки уникальными, невосполнимыми, в процессе эволюции сформировалась сложная система восстановления структуры ДНК, включающая несколько механизмов репарации и сотни белков, обеспечивающих процесс восстановления нормальной структуры ДНК.

Одним из таких механизмов является эксцизионная репарация оснований (base excision repair, BER). Основные повреждения ДНК, удаляемые при BER – неправильно спаренные, окисленные, алкилированные и т.п. основания [5]. Такие повреждения не приводят к нарушению репликации, но являются источником мутаций. Дефицит BER влияет на стабильность генома и участвует в развитии многих заболеваний человека, в том числе преждевременного старения, нейродегенерации, рака и др. [2,3,19].

В ходе этой репарации происходит распознавание повреждения, удаление поврежденного основания, разрезание сахарофосфатного остова, вставка в месте разреза нового нуклеотида и сшивание восстановленной нити ДНК. Выделяют три этапа BER.

1 этап. Распознавание, удаление основания и разрез. Иницирующими BER белками являются гликозилазы, которые распознают и удаляют поврежденные или неправильные основания, гидролизуя N-гликозидную связь между сахарофосфатным остовом и поврежденным основанием [16,31]. На сегодняшний день в клетках млекопитающих идентифицировано не менее 11 различных гликозилаз, которые отличаются по субстратной специфичности и репарируемым повреждениям [29,36]. Обычно определенные гликозилазы репарируют определенные повреждения [5,11]. Среди гликозилаз млекопитающих можно выделить четыре структурно различных группы: урацил-ДНК-гликозилазы, спираль-шпилька-спираль-гликозилазы, 3-метилпуриггликозилазы и эндонуклеаза-VIII-подобные гликозилазы. Несмотря на их структурное разнообразие, все ДНК-гликозилазы используют механизм «отгибания оснований» (base-flipping), при котором основание-мишень перед отщеплением отгибается в сторону от спирали ДНК. Выделяют гликозилазы I и II типа [9]. I тип гликозилаз только удаляет модифицированные основания и оставляет в молекуле ДНК апуриновый/апириmidиновый сайт (АП-сайт). II тип гликозилаз сперва удаляет измененное основание, а затем расщепляет нить как 3'-эндонуклеаза и формирует одностранный разрыв. После I типа гликозилазы разрез фосфодиэфирной связи совершает АП-эндонуклеаза. Это специальная АП-эндонуклеаза APE1 (син.: APEX, Ref-1, HAP-1) [8,27,14,40]. APE1 (AP endonuclease-1) активируется при взаимодействии с белком XRCC1 (X-ray-induced damage repair cross complementing) и действует с ним в комплексе [38].

Независимо от механизма разрыва фосфодиэфирной связи, в качестве промежуточной стадии образуется разрыв нити ДНК, в котором 3' и 5'-концы модифицированы и блокируют последующую работу репарационных ферментов. Чтобы процесс репарации мог завершиться, эти блокирующие концы должны быть преобразованы в обычные 3'-ОН и 5'-фосфатные кон-

цы. Это необходимо для реакции с ДНК-полимеразой и далее с ДНК-лигазой. Удаление этих изменённых концов производится разными ферментами, в зависимости от того, произошёл ли разрез с 3' или 5'-стороны от АП-сайта. Например, APE1 помимо своей основной АП-эндонуклеазной активности обладает также 3'-фосфодиэстеразной активностью, позволяющей ей восстанавливать 3'-ОН конец из 3'-фосфо- $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенного альдегида. 3'-фосфатный конец, образующийся в результате действия некоторых двухфункциональных ДНК-гликозилаз, преобразуется в 3'-ОН конец посредством 3'-фосфатазной активности PNKP (3'-фосфатазной полинуклеотидкиназы) [1]. АП-сайты и одностранные разрывы ДНК должны быть обработаны как можно скорее, поскольку они высокотоксичны и мутагенны [26].

2 этап. Вставка нуклеотидов. На следующем этапе BER происходит заполнение разрыва посредством синтеза ДНК. Синтез происходит по двум путям, короткозаплаточному (short-patch) и длиннозаплаточному (long-patch), в зависимости от того, вставляется в ДНК один нуклеотид или несколько. Короткозаплаточная BER составляет 80-90% всей BER.

При short-patch BER ДНК-полимераза  $\beta$  (Pol  $\beta$ ) вытесняет 5'-дезоксирибоза-5-фосфат и в цепи образуется брешь, напротив которой в противоположной нити ДНК расположен неповрежденный нуклеотид. Затем, эта же Pol  $\beta$  вставляет комплементарный нуклеотид, присоединяя его к свободному 3'-ОН-концу [6,23,32].

Также Pol  $\beta$  участвует в long-patch BER [12,7,33], но вставляет только первый нуклеотид в поврежденный АП-сайт, начиная от 3'-ОН конца [28]. Затем Pol  $\beta$  диссоциирует с поврежденной цепи ДНК и дальнейший синтез осуществляется PCNA-зависимыми полимеразами Pol  $\beta$  или Pol  $\delta$  путем репарации длинными фрагментами [10,24,35]. PCNA (proliferating cell nuclear antigen) способствует фиксации этих полимераз на цепи ДНК и удерживает их, пока идет синтез фрагмента длиной 2-12 нуклеотида [18]. Одновременно с присоединением нового нуклеотида эти полимеразы вытесняют нуклеотид с поврежденным 5'-конец и последующие нуклеотиды, которые образуют отделенный от матричной цепи «блуждающий» олигонуклеотид — flap structure.

В результате, разрыв в репарируемой цепи ДНК смещается в сторону от первоначального участка повреждения, а небольшой «лишний» отрезок цепи нуклеотидов удаляется с помощью эндонуклеазы FEN1 (Flap endonuclease-1, флэп-эндонуклеаза-1), также зависящей от PCNA [12,22]. FEN1 присоединяется к 5'-концу свисающего участка, перемещается к месту разветвления на этой цепи ДНК и гидролизует связь [18]. Помимо репарации этот фермент принимает активное участие в репликации ДНК: при удалении праймера фрагментов Оказки также образуются свисающие (flap) концы [39].

Длиннозаплаточная BER обычно иницируется лишь при наличии блокирующих 5'-концов.

Помимо вышеперечисленных факторов, существуют также второстепенные белки, исполняющие в BER вспомогательные функции. Наиболее известные среди них – XRCC1 и PARP1 (poly(ADP-ribose) polymerase-1). XRCC1, по-видимому, не обладает ферментативной активностью, но выполняет структурную роль. XRCC1 напрямую прикрепляется к поврежденной ДНК в районе своего N-концевого домена [21] и служит основой для сборки ряда ферментативных компонентов, участвующих в BER, таких как многие ДНК-гликозилазы, Pol  $\beta$ , APE1, лигаза III, PNKP [4]. Кроме того, к XRCC1 прикрепляется белок PARP1, который в большом количестве присутствует в ядре и играет роль молекулярного датчика, чувствительного к разрывам в ДНК-цепи. Обнаружив повреждение, PARP1 прикрепляется к ДНК-мишени и иницирует синтез поли-АДФ-рибозы (ПАР) в самом себе, а также ещё в нескольких белках. Эта модификация вызывает прикрепление к PARP1 репарационных белков, таких, как XRCC1. В то же время отрицательный заряд ПАР приводит к отщеплению

PARP1 от ДНК, давая таким образом доступ белкам репарации к поврежденному участку [20].

3 этап. Лигирование (сшивание). Лигирование, то есть восстановление фосфодиэфирной связи, осуществляется ДНК-лигазами I и III. Лигаза I взаимодействует PCNA и Pol  $\beta$  и участвует в основном в длиннозаплаточной BER [34,30]. DNA лигаза III взаимодействует с XRCC1, Pol  $\beta$  и PARP-1 и включается только в короткозаплаточной BER [13,37]. Также важную роль в регуляции BER играет белок p53. Этот белок стимулирует BER *in vitro*, непосредственно взаимодействуя с APE и Pol  $\beta$ , стабилизируя Pol  $\beta$ , связывая ее с АП-сайтом [41].

**Нобелевская премия по химии 2015 года.** Шведская Королевская Академия Наук присудила Нобелевскую премию 2015 г. по химии Томасу Линдалю (Tomas Lindahl) из Лаборатории Клэр-Холл Института Френсиса Крика в Хертфордшире (Великобритания), Полу Модричу (Paul Modrich) из Медицинского Института Ховарда Хьюса и Медицинской Школы при Университете Дьюка (США), а также Азиз Санкар (Aziz Sancar) из Университета Северной Каролины в Чапел-Хилл (США) «за исследование механизма восстановления ДНК».

Вехой, отмечающей открытие BER, является выделение урацил-ДНК-гликозилазы *Escherichia coli* в 1974 г. Томасом Линдалем. Было ясно, что случайно попадающий в ДНК урацил (или образующийся в результате дезаминирования цитозина) должен как-то из неё элиминироваться. Линдаль искал ответственный за это фермент. Неожиданно для исследователей, это оказалась не эндонуклеаза, а фермент, расщепляющий связь между урацилом и рибозой – урацил-ДНК-гликозилаза. Линдаль предположил, что образующийся в результате

участок, лишенный пуринового либо пиримидинового основания (АР-сайт), в дальнейшем должен проходить последовательную обработку АР-эндонуклеазой, экзонуклеазой, ДНК-полимеразой и лигазой. Таким образом, уже в самой первой статье были обрисованы основные этапы BER [15]. Первоначально Линдаль изучал нестабильность человеческой ДНК. Ему удалось охарактеризовать и количественно оценить эндогенные повреждения ДНК в работах 1970-1980 гг. Исследуя открытый им процесс BER, он выделил несколько ключевых для этого процесса ферментов и описал короткозаплаточный и длиннозаплаточный механизмы BER [25].

Экзационная репарация нуклеотидов исправляет около 10% всех повреждений, возникающих в ДНК. Остальное находится в ведении систем, открытых двумя другими лауреатами. Принцип действия у них также основан на удалении поврежденной части ДНК и ее повторном синтезе, но вот механизмы отличаются довольно сильно.

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

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 25.10.2015 г

## ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Abbotts R. Human AP endonuclease 1 (APE1): from mechanistic insights to druggable target in cancer // *Cancer Treat Rev.* – 2010. – Vol. 36, №5. – P.425-435.
2. Bartkova J., Horejsi Z., Koed K., et al. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis // *Nature.* – 2005. – Vol. 434. – P.864-870.
3. Caldecott K.W. Single-strand break repair and genetic disease // *Nat. Rev. Genet.* – 2008. – Vol. 9. – P.619-631.
4. Caldecott K.W. XRCC1 and DNA strand break repair // *DNA Repair (Amst).* – 2003. – Vol. 2, №9. – P.955-969.
5. Christmann M., Tomicic M.T., Roos W.P., et al. Mechanisms of human DNA repair: an update // *Toxicology.* – 2003. – Vol. 193. – P.3-34.
6. Dianov G., Price A., Lindahl T. Generation of single-nucleotide repair patches following excision of uracil residues from DNA // *Mol. Cell. Biol.* – 1992. – Vol. 12. – P.1605-1612.
7. Dianov G.L., Prasad R., Wilson S.H., et al. Role of DNA polymerase beta in the excision step of long patch mammalian base excision repair // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P.13741-13743.
8. Flaherty D.M., Martha M.M., Hunninghake G.W. AP Endonucleases and the Many Functions of Ref-1 // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* – 2001. – Vol. 25, №6. – P.664-667.
9. Fortini P., Parlanti E., Sidorkina O. M., et al. The Type of DNA Glycosylase Determines the Base Excision Repair Pathway in Mammalian Cells // *The Journal of Biological Chemistry.* – 1999. – Vol. 274, №21. – P.15230-15236.
10. Frosina G., Fortini P., Rossi O., et al. Two pathways for base excision repair in mammalian cells // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P.9573-9578.
11. Jacobs A.L., Schar P. DNA glycosylases: in DNA repair and beyond // *Chromosoma.* – 2012. – Vol. 121, №1. – P.1-20.
12. Klungland A., Lindahl T. Second pathway for completion of human DNA base excision-repair: reconstitution with purified proteins and requirement for DNase IV (FEN1) // *EMBO J.* – 1997. – Vol. 16. – P.3341-3348.
13. Kubota Y., Nash R.A., Klungland A., et al. Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein // *EMBO J.* – 1996. – Vol. 15. – P.6662-6670.
14. Li M., Wilson 3rd D.M. Human apurinic/apryrimidinic endonuclease 1 // *Antioxid Redox Signal.* – 2014. – Vol. 20, №4. – P.678-707.
15. Lindahl T. An N-glycosidase from *Escherichia coli* that releases free uracil from DNA containing deaminated cytosine residues // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1974. – Vol. 71. – P.3649-3653.
16. Lindahl T. DNA glycosylases, endonucleases for apurinic/apryrimidinic sites and base excision repair. *Prog. Nucleic Acids Res* // *Mol. Biol.* – 1979. – Vol. 22. – P.135-192.
17. Lindahl T., Barnes D.E. Repair of endogenous DNA damage // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* – 2000. – Vol. 65. – P.127-133.
18. Liu Y., Kao H. I., Bambara R.A. Flap endonuclease 1: a central component of DNA metabolism // *Annu Rev Biochem.* – 2004. – Vol. 73. – P.589-615.
19. Lombard D.B., Chua K.F., Mostoslavsky R., et al. DNA repair, genome stability, and aging // *Cell.* – 2005. – Vol. 120. – P.497-512.
20. Malanga M., Althaus F.R. The role of poly(ADP-ribose) in the DNA damage signaling network // *Biochem. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 83, №3. – P.354-364.
21. Marintchev A., Mullen M.A., Maciejewski M.W., et al. Solution structure of the single-strand break repair protein XRCC1 N-terminal domain // *Nat Struct Biol.* – 1999. – Vol. 6, №9. – P.884-893.
22. Mathews L.A., Cabarcas S.M., Hurt E.M. DNA Repair of Cancer Stem Cells // Springer, 2012. – 178 p.
23. Matsumoto Y., Kim K. Excision of deoxyribose phosphate residues by DNA polymerase beta during DNA repair // *Science.* – 1995. – Vol. 269. – P.699-702.
24. Matsumoto Y., Kim K., Hurwitz J., et al. Reconstitution of proliferating cell nuclear antigen-dependent repair of apurinic/apryrimidinic sites with purified human proteins // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P.33703-33708.
25. Mughesh G. Nobel Prize in Chemistry for DNA repair // *Current science.* – 2015. – Vol. 109, №9, 10 November. – P.1533-1536.
26. Nilsen H., Krokan H.E. Base excision repair in a network of defence and tolerance // *Carcinogenesis.* – 2001. – Vol. 22, №7. – P.987-998.
27. Olsen A-K., Bjortuft H., Wiger R., et al. Highly efficient base excision repair (BER) in human and rat male germ cells // *Nucleic Acids Research.* – 2001. – Vol. 29, №8. – P.1781-1790.

28. Podlutzky A.J., Dianova I.I., Wilson S.H., et al. DNA synthesis and dRPase activities of polymerase beta are both essential for single-nucleotide patch base excision repair in mammalian cell extract // *Biochemistry*. – 2001. – Vol. 40. – P.809-813.

29. Prasad R., Beard W.A., Straus P.R., et al. Human DNA polymerase beta deoxyribose phosphate lyase. Substrate specificity and catalytic mechanism // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P.15263-15270.

30. Prasad R., Singhal R.K., Srivastava D.K., et al. Specific interaction of DNA polymerase beta and DNA ligase I in a multiprotein base excision repair complex from bovine testis // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P.16000-16007.

31. Scharer O.D., Jiricny J. Recent progress in the biology, chemistry and structural biology of DNA glycosylases // *Bioessays*. – 2001. – Vol. 23. – P.270-281.

32. Sobol R.W., Horton J.K., Kuhn R., et al. Requirement of mammalian DNA polymerase-beta in base-excision repair // *Nature*. – 1996. – Vol. 379. – P.183-186.

33. Sobol R.W., Prasad R., Evenski A., et al. The lyase activity of the DNA repair protein beta-polymerase protects from DNA-damage-induced cytotoxicity // *Nature*. – 2000. – Vol. 405. – P.807-810.

34. Srivastava D.K., Berg B.J., Prasad R., et al. Mammalian abasic site base excision repair. Identification of the reaction

sequence and rate-determining steps // *S.H. J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P.21203-21209.

35. Stucki M., Pascucci B., Parlanti E., et al. Mammalian base excision repair by DNA polymerases delta and epsilon // *Oncogene*. – 1998. – Vol. 17. – P.835-843.

36. Taricani L., Shanahan F., Pierce R.H., et al. Phenotypic enhancement of thymidylate synthetase pathway inhibitors following ablation of Neil1 DNA glycosylase/lyase // *Cell Cycle*. – 2010. – Vol. 9. №24 – P.4876-4883.

37. Tomkinson A.E., Chen L., Dong Z., et al. Completion of base excision repair by mammalian DNA ligases. *Prog. Nucleic Acid Res. // Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 68. – P.151-164.

38. Vidal A.E., Boiteux S., Hickson I.D., et al. XRCC1 coordinates the initial and late stages of DNA abasic site repair through protein-protein interactions // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20. – P.6530-6539.

39. Wang W., Brandt P., Rossi M.L., et al. The human Rad9-Rad1-Hus1 checkpoint complex stimulates flap endonuclease 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2004. – Vol. 101. №48. – P.16762-16767.

40. Wilson 3rd D.M., Barsky D. The major human abasic endonuclease: formation, consequences and repair of abasic lesions in DNA // *Mutat. Res.* – 2001. – Vol. 485. – P.283-307.

41. Zhou J., Ahn J., Wilson, S.H., et al. A role for p53 in base excision repair // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20. – P.914-923.

#### Информация об авторах:

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом клинической иммунологии, e-mail:gutzol@list.ru; Егорова Ирина Эдуардовна – доцент, к.м.н.; Непомнящих Светлана Фёдоровна – старший преподаватель, к.м.н.; Минакина Лилия Николаевна – зав. кафедрой фармакологии, доцент, к.м.н.; Ясько Михаил Владимирович – доцент, к.м.н.

#### Information About the Authors:

Gutzol Lyudmila – PhD, Associate Professor; Department of Pathological Physiology with a course of Clinical Immunology, e-mail:gutzol@list.ru; Egorova Irina – MD, PhD, Associate Professor; Nepomnyasich Svetlana – senior Lecture, MD, PhD; Minakina Liliya – MD, PhD, Associate Professor; Yasko Mihail – MD, PhD, Associate Professor.

© КИРИЕНКО А.Н., СОРОКОВИКОВ В.А., ПОЗДЕЕВА Н.А. – 2015

УДК: 616.721.7-001.7-092.4

### ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Анна Николаевна Кириенко<sup>1</sup>, Владимир Алексеевич Сорокиников<sup>2,3</sup>, Надежда Алексеевна Поздеева<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Больница Иркутского научного центра СО РАН, гл. врач – к.м.н. Ю.К. Усольцев; <sup>2</sup>Иркутский научный центр хирургии и травматологии; директор – д.м.н., проф. В.А. Сорокиников; <sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрых)

**Резюме.** Дегенеративные заболевания позвоночника – одна из ведущих социальных проблем, имеющих важный экономический аспект, поскольку данной патологией чаще страдают люди молодого и среднего возраста, составляющие наиболее многочисленную категорию трудоспособного населения. По данным Holger Pettersson (1995) диагностика этих заболеваний затруднена, т.к. имеется слабая корреляция между результатами рентгенологического обследования и клинической симптоматикой. Высокая инвалидизация лиц трудоспособного возраста вследствие поражений опорно-двигательной системы побудила экспертов Всемирной организации здравоохранения объявить 2000-2010 гг. Декадой костно-суставных болезней (The Bone and Joint Decade, Geneva, 2000-2010).

**Ключевые слова:** дегенеративные заболевания позвоночника; хрящевые узлы тел позвонков и дисков, спондилез, спондилоартроз, остеохондроз, диагностика.

### DEGENERATIVE-DYSTROPHIC CERVICAL SPINE DISORDERS (LITERATURE REVIEW)

A.N. Kirienko<sup>1</sup>, V.A. Sorokovikov<sup>2,3</sup>, N.A. Pozdeeva<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Hospital of Irkutsk Scientific Center SB RAS; <sup>2</sup>Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; <sup>3</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** Degenerative spinal disorders – one of the most urgent social problems; and it has a significant economic aspect as it mostly affects young and middle aged people who compose the most numerous group of working population. According to Holder Pettersson (1995), it is not easy to diagnose these disorders, because the correlation between the results of X-ray examination and clinical symptoms is rather weak. High disablement rate in working age population due to injuries of supporting-motor system motivated WHO experts to proclaim 2000-2010 period as The Bone and Joint Decade.

**Key words:** degenerative spinal disorders, cartilages of vertebral bodies and spinal disks, spondylosis, spondylarthrosis, osteochondrosis, diagnostics.

Проблема диагностики заболеваний позвоночника на протяжении последних десятилетий по-прежнему сохраняет свою актуальность [1]. Если сто лет назад с

остеохондрозом люди сталкивались только в преклонном возрасте, то сегодня это диагноз могут поставить уже в 20 лет. Не случайно в последние годы как у нас



в стране, так и за рубежом проводились многочисленные симпозиумы и конференции, посвященные данной проблеме. Многочисленные данные статистики свидетельствуют не только о большой частоте дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, но и об отсутствии тенденции к уменьшению частоты этих заболеваний. Имеется прямая положительная зависимость частоты клинических проявлений остеохондроза от возраста. По данным Я.Ю. Попелянского (2003): в возрасте до 20 лет синдромы остеохондроза выявлены у 5,7%, 21-30 лет – 17%, 31-40 лет – 48%, 41-50 лет – 71%, 51-60 лет – 74%, старше 60 лет – 80%.

По статистике, около 90% россиян страдают от хронических заболеваний позвоночника, в частности, от остеохондроза до 85% населения, из них 10% больных становятся инвалидами. Частота остеохондроза шейного отдела позвоночника у мужчин и женщин практически одинакова (женщин 52%, мужчин – 48%, возраст – от 31 года до 60 лет) [7].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (2010), вертеброневрологические поражения (в соответствии с отечественной классификацией составляет остеохондроз) по количеству больных вышли на третье место после сердечнососудистой и онкологической патологии.

По данным Национального центра статистики здоровья населения США, люди в возрасте до 45 лет чаще всего ограничивают свою активность из-за постоянных болей в спине и шее, а распространенность хронической боли составляет 26-32% взрослого населения. В России в структуре заболеваемости с утратой трудоспособности взрослого населения более 50% составляют заболевания периферической нервной системы, на долю которых в амбулаторно-поликлинической практике приходится 76% всех случаев и 71,9% дней нетрудоспособности, а в неврологических стационарах инвалидов с заболеваниями периферической нервной системы в 80 % случаев наблюдаются вертеброгенные поражения [40].

Патология позвоночника занимает 5 место среди причин госпитализации и 3 место среди причин хирургического лечения соответственно – 55,5% и 48,1% [3,5]. Более чем у половины больных, страдающих остеохондрозом позвоночника, имеются признаки хронического эмоционального напряжения [4].

Согласно официальной статистике общая динамика болезней опорно-двигательного аппарата в России с конца 20 века возрастает с каждым десятилетием приблизительно на 30%. Эта цифра совпадает с официальными данными о темпах распространения заболеваний позвоночника.

Понять, насколько увеличивается число людей, страдающих болезнями позвоночника, можно, сравнив статистику советских времен и данные, опубликованные после 2010 года. Так, 80-е гг. прошлого века в СССР среди заболеваний периферической нервной системы от 70 до 90% случаев приходилось на **остеохондроз позвоночника**. При численности населения в 300 млн. человек ежегодно под диспансерным наблюдением находилось 25 млн. больных с различными клиническими проявлениями остеохондроза. Согласно данным разных авторов, более 150 000 человек каждый год уходили на инвалидность в связи с диагнозом «остеохондроз».

В соответствии с приказом Министерства Здравоохранения отечественные медики перешли на Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10). В ней остеохондроз отнесен к группе дорсопатий.

По данным американской статистики распространенность хронического болевого синдрома позвоночника составляет 26-32% на 1000 взрослого населения США.

В России связанные с остеохондрозом заболевания периферической нервной системы составляют 50% общей заболеваемости населения. На них приходится более 76% дней нетрудоспособности и высокий процент инвалидизации. Более чем у 50% больных с признаками

ми остеохондроза позвоночника имеются симптомы хронического эмоционального напряжения на фоне непрекращающегося болевого синдрома. По данным Центрального института травматологии и ортопедии и Главного управления здравоохранения Москвы, в столице на каждую 1000 человек взрослого населения приходится 122 больных с нарушением функции позвоночника.

В России большую часть амбулаторного приема неврологов и ортопедов занимают заболевания позвоночника. Существует несколько факторов, приводящих к тем или иным нарушениям этого важнейшего органа. Это и наследственный фактор, это и результат малоподвижного образа жизни и психоэмоционального напряжения.

Вопрос классификации дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике (в телах позвонков, дисках, суставах и связках) и клинических проявлений болезни остается дискуссионным. Большинство авторов [13,16,31,38] склоняются к мнению о том, что любой локальный дистрофический процесс в позвоночно-двигательном сегменте является остеохондрозом. В телах позвонков морфологическим субстратом остеохондроза считаются краевые костные разрастания вдоль диска, выпятившегося за пределы тел смежных позвонков, а также остеосклеротическая перестройка костной структуры в субхондральной зоне, т.е. в замыкательной пластине тела позвонка. В диске дегенеративно-дистрофические изменения проявляются потерей нормального тургора, снижением эластических свойств, уменьшением высоты, появлением борозд и трещин, а также постепенным замещением пульпозного ядра и хрящевых элементов фиброзного кольца сначала рыхлой, а затем более плотной фиброзной тканью с ее возможной оссификацией. Нетравматические грыжи межпозвонковых дисков так же являются признаками остеохондроза данного сегмента позвоночника. Морфологические изменения межпозвонковых суставов в виде сужения суставных щелей со склерозом суставных поверхностей, гипертрофия суставных отростков с возможными костными разрастаниями, уплотнение и обызвествление суставов, объединенные термином «деформирующий артроз», а также гипертрофия и оссификация продольных связок относятся к проявлениям остеохондроза.

До настоящего времени не потеряла своего значения классификация Шморля (1932), согласно которой выделяются следующие формы дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника: хрящевые узлы тел позвонков и дисков, спондилез, спондилоартроз, остеохондроз.

В 1984г. в коллективной монографии «Остеохондрозы позвоночника» академик АМН, профессор ГС. Юмашев и профессор М.Е. Фурман дали определение этому заболеванию: «Остеохондроз – наиболее тяжелая форма дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника, в основе которого лежит дегенерация диска с последующим вовлечением тел смежных позвонков, межпозвонковых суставов и связочного аппарата. В каждом отделе позвоночного столба остеохондроз имеет типичную локализацию и особенности».

Я.Ю. Попелянский (1989) предложил выделять срединные, парамедианные и боковые грыжи дисков.

Классификация Н. Petersson (1995) более детальна и предусматривает следующие варианты грыж: центральные, заднебоковые, боковые фораминальные и боковые экстрафораминальные (дальне-боковые).

А.А. Луцки (1994) сформулировал представление о 4 видах грыж межпозвонковых дисков. Эластическая (эластичная) протрузия МД – это выпячивание мягкотного ядра в сторону истонченного участка фиброзного кольца. Секвестрированная протрузия – ущемление фрагмента мягкотного ядра в грубой трещине фиброзного кольца. При прогрессировании процесса наступает экструзия мягкотного ядра, при которой в просвет

позвоночного канала, через дефект в фиброзном кольце может частично (частичный пролапс) или целиком выпасть измененное мягкотное ядро (полный пролапс). Полный пролапс межпозвоночного диска характеризуется нахождением секвестра за пределами фиброзного кольца. При целой задней продольной связке говорят о подвязочном расположении секвестра. При выходе секвестра за пределы поврежденной задней продольной связки, секвестр может располагаться как эпидурально, так и интрадурально. Выпавшая часть диска состоит из дистрофически измененной ткани пульпозного ядра и фиброзного кольца. По наблюдениям М. Brock с соавт. (1991), в 44% случаев секвестры содержат также и гиалиновую пластинку тел позвонков [8,9,10].

Ј. Terpick (1991), основываясь на современных методах визуализации (КТ, МРТ), предложил выделить 5 видов грыж: 1 – протрузия диска с разрушением фиброзного кольца и растяжением задней продольной связки; 2 – грыжа диска с перфорацией задней продольной связки и сдавлением дурального мешка; 3 – грыжа диска с отделившимся свободным фрагментом на уровне фиброзного кольца; 4 – грыжа диска с перфорацией задней продольной связки на уровне фиброзного кольца и сдавлением корешка; 5 – грыжа диска с образованием свободного фрагмента ниже фиброзного кольца.

А.М. Хелимский [41] выделил 3 патогенетических и патоморфологических варианта развития дискогенной компрессии:

I – разрыв фиброзного кольца межпозвоночного диска;

II – выпячивание межпозвоночного диска (эластическая или секвестрированная протрузия);

III – выпадение диска (частичный или полный пролапс). Автор подчеркивает, что длительность течения каждой из 3 патогенетических и патоморфологических ситуаций и варианты неврологических проявлений заболевания во многом зависят от анатомической ширины позвоночного канала, сопутствующих аномалий строения позвоночника, степени развития мышечной системы и особенностей двигательного стереотипа больного, а также от вовлечения в процесс корешково-медуллярных артерий и реактивности организма.

Общепринятая классификация вертеброгенных заболеваний нервной системы [4,5,6,11] учитывает клинические проявления остеохондроза позвоночника в зависимости от локализации дегенеративно-дистрофических изменений в его сегментах.

При поражении шейного отдела позвоночника выделяют:

1. Рефлекторные синдромы:

– цервикалгия;

– цервикокраниалгия;

– цервикобрахиалгия с мышечно-тоническими, вегетативно-сосудистыми и(или) нейродистрофическими проявлениями;

2. Корешковые синдромы (с указанием поражения каких именно корешков);

3. Сосудистые корешково-спинальные синдромы:

– радикулоишемия;

– радикуломиелоишемия, миелоишемия – переходящая, острая хроническая.

По данным Г.С. Юмашева на первом месте по частоте встречаемости стоят корешковые синдромы, на втором – вегетативно-дистрофические (рефлекторные), на третьем – корешково-спинальные.

Помимо указанных синдромов, частым проявлением остеохондроза шейного отдела позвоночника является синдром позвоночной артерии [44,45]. Синдром позвоночной артерии описан Дж. Барре в 1925 г. при шейном остеохондрозе. В патогенезе синдрома на первом месте стоит разрастание крючковидных отростков в направлении межпозвоночных отверстий, чаще на уровне дисков  $C_{IV}-C_V$  и  $C_V-C_{VI}$ , и сужение этих отверстий.

Необходимо определить основную причину болевого синдрома (остеохондроз, спондилоартроз, грыжа

диска, спондилез) [42]. С этой целью тщательный анализ клинической картины сопоставляют с данными дополнительных методов (рентгенографии, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). В практической работе это далеко не всегда удается сделать (более чем в 50% случаев), даже при использовании дополнительных методов [12,14,15].

Болевой синдром при остеохондрозе шейного отдела позвоночника является основным и постоянным признаком [16,18]. Он часто сопровождается парестезиями, нарушениями функции мышц в виде снижения их тонуса и гипорефлексии [19,20].

При обследовании больного с остеохондрозом шейного отдела позвоночника важно знать объем движений шеи в норме: ротационные движения – 90° в каждую сторону, наклон головы в стороны – до 45°, разгибание шеи – до 40°, сгибание – до соприкосновения подбородка с грудиной. Эти движения при заболевании ограничены и сопровождаются болями и хрустом. Часто шейный лордоз сглажен, а голова наклонена в больную сторону [21].

Рентгенологическому исследованию принадлежит ведущая роль в выявлении характера и протяженности процесса [22].

Рентгенограммы шейного отдела позвоночника проводят в прямой, боковой и косых проекциях. В начальных стадиях заболевания целесообразны функциональные исследования – рентгенограммы при максимальном разгибании и сгибании шейного отдела позвоночника [25].

Рентгенологически изменения при I стадии остеохондроза не выявляются.

Во II стадии выявляются следующие рентгенологические симптомы: выпрямление физиологического лордоза; может отмечаться симптом струны, т.е. выпрямление лордоза на уровне нескольких позвонков, а в других отделах лордоз сохранен, симптом ложного спондилитеза или соскальзывания, или симптом лесенки. На рентгенограммах с функциональной нагрузкой (в положениях сгибания и разгибания шейного отдела позвоночника) эти симптомы выявляются более отчетливо. II стадия может продолжаться 2-3 года и завершается полным разрывом диска.

III стадия – полный разрыв диска.

На рентгенограммах в прямой проекции деформация крючковидных отростков. Отмечается их удлинение, заострение, утолщение. Определяется также симптом утолщения или уплотнения замыкательных пластинок тел позвонков, склероз их. На прямых рентгенограммах может определяться обызвествление щитовидного хряща. Обызвествление последнего выражено на стороне более грубой деформации унко-вертебральных сочленений (А.Ю. Ратнер).

На боковых рентгенограммах также определяется склероз замыкательных пластинок и удается выявить уменьшение высоты межпозвоночного диска, выявляется скошенность передних углов тел.

На косых рентгенограммах выявляется межпозвоноковое отверстие. Оно представляется суженным и деформированным.

IV стадия остеохондроза шейного отдела позвоночника характеризуется распространением дегенеративного процесса на другие элементы межпозвоночного сочленения. В шейном отделе позвоночника развивается артроз унко-вертебрального сочленения. Разрастания в области сустава Люшка вызывают сдавление позвоночной артерии.

На косых рентгенограммах выявляется сужение межпозвоноковых отверстий за счет пролиаирования в них задних унко-вертебральных разрастаний [39].

**Деформирующий спондилез.** Рентгенологическими признаками его являются краевые костные, иногда сливающиеся разрастания, ведущие к образованию блока между телами позвонков данного сегмента. При этом сохраняется нормальная высота диска, а склероз замы-

кательных пластинок отсутствует [16].

**Деформирующий спондилоартроз** рентгенологически характеризуется тремя основными признаками: снижением высоты суставной щели, субхондральным остеосклерозом эпифизов и образованием краевых костных разрастаний [17,23,24].

Проблема предупреждения развития **дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника** и устранения болевого синдрома становится все более актуальной и требует решения как в плане разработки действенной программы диагностики, лечения, физической реабилитации, так и в плане ее доступности для всех категорий населения [26,27,28,29].

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) практически по всему миру дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника достигают размеров пандемии и являются серьезной медицинской и социально-экономической проблемой.

Сложившееся на сегодня в большинстве лечебных учреждений мнение заключается в том, что хирургическое лечение дискогенной болезни показано только у 10-12% больных. Все остальные больные по поводу дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и осложнений могут и должны получать консервативное лечение [2]. Несмотря на наличие эффективных средств консервативного лечения, существование десятков методик, часть больных нуждается в оперативном лечении. На сегодняшний день оперируется 0,3% всех больных [30,32,33,34].

В настоящее время все шире применяются малоин-

вазивные методы эндоскопической нуклеотомии под контролем КТ, лазерная вапоризация межпозвонковых дисков. Последние 5 лет появился новый метод малоинвазивной плазменной дисковой нуклеопластики, основанной на контролируемой подаче в диск низких температур с абляцией и коагуляцией. Обнадешивающие результаты использования протезов «Prodisc» продемонстрировали на 24-й Международной конференции по малоинвазивным технологиям южнокорейские ортопеды.

«Золотым» стандартом на данный момент является микродискэктомия, сводящая к минимуму травматизацию тканей эпидурального пространства, не вызывающая нарушений нормальной анатомии костно-суставного аппарата позвоночника, что в значительной степени уменьшает опасность развития послеоперационных осложнений [35,36,37,43].

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

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 21.06.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абельская И.С., Михайлов О.А., Смычек В.Б. Шейный остеохондроз: диагностика и медицинская реабилитация. – Минск, 2007. – 347 с.
2. Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза // Русский медицинский журнал. – 2003. – №4. – С.85-88.
3. Амирджанова В.Н., Койлубаева Г.М. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога // Научно-практическая ревматология. – 2003. – №2. – С.72-76.
4. Антонов И.П. Вопросы классификации и формулировка диагноза заболеваний периферической нервной системы // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1984. – Т. 84. №4. – С.498-502.
5. Антонов И.П. Патогенез и диагностика остеохондроза позвоночника и его неврологических проявлений: состояние проблемы и перспективы изучения // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1986. – Т. 86. №4. – С.481-488.
6. Богачева Л.А., Снеткова Е.П., Бакалова Т.А. и др. Дорсалгии: этиология, патогенез, основные клинические проявления // Клинический вестник. – 1995. – №4. – С.29-31.
7. Богачева Л.А., Снеткова Е.П. Дорсалгии: классификация, механизмы патогенеза, принципы ведения (опыт работы специализированного отделения боли) // Неврологический журнал. – 1996. – №2. – С.
8. Веселовский В.П. Патогенез остеохондроза позвоночника. – Л.-М., 1984. – 28 с.
9. Вознесенская Т.Г. Боли в спине: взгляд невролога // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8. №2. – С.257-261.
10. Голубев В.Л. Неврологические синдромы: Руководство для врачей / Под ред. В.Л. Голубева, А.М. Вейн. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 736 с.
11. Гэлли Р.Л., Снайт Д.У., Симон Р.Р. Неотложная ортопедия. Позвоночник: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1995. – 432 с.
12. Дмитриева А.М. Сравнительная оценка рентгенологических методов исследования в диагностике дегенеративно-дистрофических поражений поясничных межпозвонковых дисков // В кн.: II Всеросс. съезд рентгенол. – Л., 1966. – С.59-60.
13. Дьяченко В.А., Тагер И.Л. Рентгенодиагностика заболеваний позвоночника. – М.: Медицина, 1971. – 335 с.
14. Епифанов В.А., Епифанов А.В. Остеохондроз позвоночника: диагностика, лечение, профилактика: руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 271 с.
15. Епифанов В.А., Ролик И.С., Епифанов А.В. Остеохондроз позвоночника. – М.: Медицина, 2000. – 344 с.
16. Жарков П.Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения опорно-двигательной системы у взрослых и детей. – М.: Видар-М, 2009. – 375 с.
17. Зедгенидзе Г.А., Жарков П.Л. Методики рентгенологического и радиологического исследования позвоночника и крупных суставов. – Ташкент: Медицина УзССР, 1979. – 207 с.
18. Камалов И.И. Сравнительная клинико-рентгенологическая характеристика дегенеративно-дистрофических изменений различных сегментов позвоночника // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1989. – Т. 89. №4. – С.28-33.
19. Камчатов П.Р. Острая спондилогенная дорсалгия – консервативная терапия // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. №10. – С.64-74.
20. Колесов С.В., Палатов А.Е. Болевой синдром в шейном отделе позвоночника у детей и подростков с краниовертебральной патологией // Вертебрология – проблемы, поиски, решения: матер. науч. конф. – М., 1998. – С.112-113.
21. Луцик А.А., Шмидт И.Р., Пезанова М.А. Грудной остеохондроз. – Новосибирск: Издатель, 1998. – 280 с.
22. Марчук В.П., Михайлов А.Н., Рыбин И.А. и др. Актуальные вопросы лучевой диагностики // Мат. науч.-практ. конф. – Минск, 2001. – С.55-63.
23. Мендель О.И., Никифоров А.С. Дегенеративные заболевания позвоночника, их осложнения и лечение // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. №4. – С.34-39.
24. Михайлов М.К., Володина Г.И., Ларюкова К.Н. Дифференциальная рентгенодиагностика заболеваний позвоночника. – Казань: Фен, 1993. – 139 с.
25. Михайлов А.Н., Жарнов А.М., Жарнова В.В. Рентгено-спондилометрическая характеристика биомеханики в шейных позвоночно-двигательных сегментах при вертикальном положении пациента // Медицинская визуализация. – 2010. – №1. – С.98-103.
26. Насонова В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2. №6. – С.61-64.
27. Никифоров А.С., Мендель О.И. Остеохондроз и спондилоартроз позвоночника как проявления единого дегенеративного процесса. Современные подходы к лечению // Русский медицинский журнал. – 2006. – №23 (14). – С.1708-1713.
28. Орлова М.А. Диагностика и лечение нестабильности



шейного отдела позвоночника у детей: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1996.

29. Осна А.И. Патогенетические основы клинических проявлений остеохондроза позвоночника // Остеохондроз позвоночника. – Новокузнецк, 1973. – Т. 1. – С.7-15.

30. Продан А.И. Ортопедические аспекты хирургического лечения стеноза позвоночного канала // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – №1. – С.93-97.

31. Продан А.И., Радченко В.А., Корж Н.А. Дегенеративные заболевания позвоночника. Том 1. Семиотика. Классификация. Диагностика. – Харьков: ИПП «Контраст», 2007. – 272 с.

32. Практическая нейрохирургия: рук. для врачей / Под ред. Б.В. Гайдара. – СПб.: Гиппократ, 2002. – 648 с.

33. Путилина М.В. Особенности диагностики и лечения дорсапатий в неврологической практике // Consilium medicum. – 2006. – № 8 (8). – С.44-48.

34. Рамешвили Т.Е., Труфанов Г.Е., Гайдар Б.В., Парфенов В.Е. Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника: рук. для врачей. – СПб.: ЭЛСБИ-СПб, 2011. – 218 с.

35. Сороковилов В.А. Формирование синдрома нестабильности позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) и патогенетически обоснованные способы его коррекции: Дис... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2003. – 187 с.

36. Сороковилов В.А., Малишев В.В. Посттравматический синдром нестабильности позвоночно-двигательного сегмента. – Иркутск, 2003. – 117 с.

37. Сулайманов Ж.Д. Корпородез как метод лечения нестабильных форм остеохондроза // Хирургия позвоночника. – 2008. – №2. – С.36-40.

38. Тагер И.Л. Рентгенодиагностика заболеваний позвоночника. – М.: Медицина, 1983. – 208 с.

39. Толстокоров А.А., Пицин Э.М. Рентгенологические методы в диагностике остеохондроза позвоночника // Клиническая медицина. – 1978. – Т. 66. №10. – С.75-79.

40. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. – 187 с.

41. Хелимский А.М. Хронические дискогенные болевые синдромы шейного и поясничного остеохондроза. – Хабаровск: РИОТИП, 2000. – 256 с.

42. Цементис С.А. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии / Под ред. Е.И. Гусева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.

43. Eleraky M.A., Llanos C., Sonntag V.K. Cervical corpectomy: report of 185 cases and review of the literature // J.Neurosurg. – 1999. – Vol.90 (1 Suppl). – P.35-41.

44. Kim S.M., Lim T.J., Paterno J., et al. A biomechanical comparison of three surgical approaches in bilateral subaxial cervical facet dislocation // J. Neurosurg Spine. – 2004. – Vol. 1. №1. – P.108-115.

45. Pachuliya E.B., Zhulev N.M., Trofimova T.N., et al. The complex diagnosis of cervical spinal stenosis and secondary neurologic failures // Российский семейный врач. – 2006. – Т. 10. №3. – С.28-33.

## REFERENCES

1. Abelskaya I.S., Mikhaylov O.A., Smichek V.B. Cervical osteochondrosis: diagnostics and medical rehabilitation. – Minsk, 2007. – 347 p. (in Russian)

2. Alekseyeva L.I. Present-day approaches in treatment of osteochondrosis // Russkij Meditsinskij Zhurnal. – 2003. – №4. – P.85-88. (in Russian)

3. Amirdzhanova V.N., Koylubayeva G.M. Methodology of QOL evaluation in rheumatological practice // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2003. – №2. – P.72-76. (in Russian)

4. Antonov I.P. Classification and diagnostics of PNS disorders // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii. – 1984. – Vol. 84. №4. – P.498-502. (in Russian)

5. Antonov I.P. Pathogenesis and diagnostics of vertebral osteochondrosis and its neurological manifestations: state of the issue and research prospects // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii. – 1986. – Vol. 86. №4. – P.481-488. (in Russian)

6. Bogachiova L.A., Snetkova E.P., Bakalova T.A., et al. Dorsalgia: etiology, pathogenesis and general clinical manifestations // Klinicheskiy vestnik. – 1995. – №4. – P.29-31. (in Russian)

7. Bogachiova L.A., Snetkova E.P. Dorsalgia: classification, pathogenetic mechanisms and methods of treatment (experience of specialized pain treatment unit) // Nevrologicheskiy zhurnal. – 1996. – №2. – [http://www.vipmed.ru. Index. Sema?a=articles&pid=224.08.01.2005](http://www.vipmed.ru/Index.Sema?a=articles&pid=224.08.01.2005). (in Russian)

8. Veselovskiy V.P. Pathogenesis of vertebral osteochondrosis. – Leningrad-Moscow, 1984. – 28 p. (in Russian)

9. Voznesenskaya T.G. Dorsalgia: neurologist's view of the problem // Consilium medicum. – 2006. – Vol. 8. №2. – P.257-261. (in Russian)

10. Golubev V.L. Neurological syndromes: Guide for physicians // Ed. V.L. Golubeva, A.M. Vein. – 2<sup>nd</sup> ed., revised and corrected. – Moscow: MEDpress-inform, 2007. – 736 p. (in Russian)

11. Galli R.L., Spalte D.U., Simon R.R. Emergency Orthopedics: the Spine / Transl. from English. – Moscow: Meditsina, 1995. – 432 p. (in Russian)

12. Dmitriyeva A.M. Comparative characteristics of radiological methods in diagnostics of degenerative-dystrophic disorders of lumbar intervertebral disks // In: II Vseross. sezdrentgenologov. – Leningrad, 1966. – P.59-60. (in Russian)

13. Dyachenko V.A., Tager I.L. X-ray diagnostics of vertebral disorders. – Moscow: Meditsina, 1971. – 335 p. (in Russian)

14. Epifanov V.A., Epifanov A.V. Vertebral osteochondrosis: diagnostics, treatment and prevention (Guide for physicians). – Moscow: MEDpress-inform, 2004. – 271 p. (in Russian)

15. Epifanov V.A., Rolik I.S., Epifanov A.V. Vertebral osteochondrosis. – Moscow: Meditsina, 2000. – 344 p. (in Russian)

16. Zharkov P.L. Osteochondrosis and other dystrophic changes of supporting-motor system in adults and children. –

Moscow: Vidar-M, 2009. – 375 p. (in Russian)

17. Zedgenidze G.A., Zharkov P.L. Techniques of X-ray and radiological examination of the spine and major joints. – Tashkent: MeditsinaUzSSR, 1979. – 207 p. (in Russian)

18. Kamalov I.I. Comparative clinical-radiological characteristics of degenerative-dystrophic changes of various part of the vertebra // Jurnal nevropatologii i psikiatrii. – 1989. – Vol. 89. №4. – P.28-33. (in Russian)

19. Kamchatov P.R. Acute spondylogenicdorsalgia – conservative treatment // Russkij meditsinskij zhurnal. – 2007. – Vol. 15. №10. – P.64-74. (in Russian)

20. Kolesov S.V., Palatov A.E. Pain syndrome in cervical part of the spine in children and teenagers with craniovertebral pathology // Vertebrologia – problem, poiski, resheniya: mater. nauch. konf. – Moscow, 1998. – P.112-113. (in Russian)

21. Lutsik A.A., Shmidt I.R., Peganova M.A. Dorsal spine osteochondrosis. – Novosibirsk: Izdatel, 1998. – 280 p. (in Russian)

22. Marchuk V.P., Mikhaylov A.N., Ribin I.A., et al. Urgent issues of radial diagnostics // Materialinauchno-prakt. konferentsii. – Minsk, 2001. – P.55-63. (in Russian)

23. Mendel O.I., Nikiforov A.S. Degenerative spine disorders, their complications and treatment // Russkij meditsinskij zhurnal. – 2006. – Vol. 14. №4. – P.34-39. (in Russian)

24. Mikhaylov M.K., Volodina G.I., Laryukova K.N. Differential X-ray diagnostics of vertebral disorders. – Kazan: Fen, 1993. – 139 p. (in Russian)

25. Mikhaylov A.N., Zharnov A.M., Zharnova V.V. Radiological-spondilometric characteristics of biomechanics in cervical vertebral-motor segments at vertical state of the patient's body // Miditsinskaya vizualizatsiya. – 2010. – №1. – P.98-103. (in Russian)

26. Nasonova V.A. Issue of osteoarthritis in the early XXI century // Consilium medicum. – 2000. – Vol. 2. №6. – P.61-64. (in Russian)

27. Nikiforov A.S., Mendel O.I. Osteochondrosis and spondylarthrosis of the spine as manifestations of a single degenerative process. Present-day methods of treatment // Russkij Meditsinskij Zhurnal. – 2006. – №23 (14). – P.1708-1713. (in Russian)

28. Orlova M.A. Diagnostics and treatment of cervical spine instability in children: Thesis PhD (Medicine). – St. Petersburg, 1996. – 22 p. (in Russian)

29. Osna A.I. Pathogenetic grounds of vertebral osteochondrosis clinical manifestations // Osteochondroz pozvonochnika. – Novokuznetsk, 1973. – Vol. 1. – P.7-15. (in Russian)

30. Prodан А.И. Orthopedic aspects of surgical treatment of spinal stenosis // Ортопедия, травматология I protezirovaniye. – 2005. – №1. – P.93-97. (in Russian)

31. Prodan A.I., Radchenko V.A., Korzh N.A. Degenerative disorders of the spine. Volume 1. Semiotics. Classification. Diagnostics. – Kharkov: IPP Kontrast, 2007. – Vol. 1. – 272 p. (in Russian)
32. Practical neurosurgery: Guide for physicians / Ed. B.V. Gaydar. – Saint-Petersburg: Gippokrat, 2002. – 648 p. (in Russian)
33. Putilina M.V. Diagnostics and treatment of dorsopathy in neurological practice // Consilium medicum. – 2006. – Vol. 8. №8. – P.44-48. (in Russian)
34. Rameshvily T.E., Trufanov G.E., Gaydar B.V., Parfionov V.E. Degenerative-dystrophic disorders of the spine: Guide for physicians. – Saint-Petersburg: ELSBI-SPb, 2011. – 218 p.
35. Sorokovikov V.A. Developing of instability syndrome in a vertebral-motor segment and pathogenetically grounded methods of its correction: Dissertation of doctor of medical sciences. – Irkutsk, 2003. – 187 p. (in Russian)
36. Sorokovikov V.A., Malishev V.V. Posttraumatic syndrome of instability of vertebral-motor segment. – Irkutsk, 2003. – 117 p. (in Russian)
37. Sulaymanov Zh.D. Fusion and a method of treatment of unstable forms of osteochondrosis // Hirurgia pozvonochnika. – 2008. – №2. – P.36-40. (in Russian)
38. Tager I.L. X-ray diagnostics of the spine disorders. – Moscow: Meditsina, 1983. – 208 p. (in Russian)
39. Tolstokorov A.A., Pishchin E.M. X-ray methods of vertebral osteochondrosis diagnostics // Klinicheskayameditsina. – Vol. 66. №10. – P.75-79. (in Russian)
40. Ulrikh E.V., Mushkin A.Yu. Vertebrology in terms, figures and images. – Saint-Petersburg: ELBI-SPb, 2002. – 187 p. (in Russian)
41. Khelimskiy A.M. Chronic discogenic pain syndromes in cervical and lumbar osteochondrosis. – Khabarovsk: RIOTIP, 2000. – 256 p. (in Russian)
42. Tsementis S.A. Differential diagnostics in neurology and neurosurgery / Ed. E.I. Gusev. – Moscow: GEOTAR-Media, 2005. – 368 p.
43. Eleraky M.A., Llanos C., Sonntag V.K. Cervical corpectomy: report of 185 cases and review of the literature // J.Neurosurg. – 1999. – Vol.90 (1 Suppl). – P.35-41.
44. Kim S.M., Lim T.J., Paterno J., et al. A biomechanical comparison of three surgical approaches in bilateral subaxial cervical facet dislocation // J. Neurosurg Spine. – 2004. – Vol. 1. №1. – P.108-115.
45. Pachuliya E.B., Zhulev N.M., Trofimova T.N., et al. The complex diagnosis of cervical spinal stenosis and secondary neurologic failures // Российский семейный врач. – 2006. – Т. 10. №3. – С.28-33.

#### Информация об авторах:

Кириенко Анна Николаевна – заведующая рентгеноотделением, врач-рентгенолог, 664033, Иркутск, ул. Лермонтова д.283-б, e-mail: Annakir1972@mail.ru; Сороковиков Владимир Алексеевич – директор, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; Поздеева Надежда Алексеевна – заведующая отделением лучевой диагностики, к.м.н., врач высшей категории, 664003, г. Иркутск ул. Борцов Революции, 1.

#### Information About the Authors:

Kirienko Anna Nikolayevna – Head of Radiological Department, high level certificate roentgenologist, 664033, Russia, Irkutsk, Lermontova str., 283b, e-mail: Annakir1972@mail.ru; Sorokovikov Vladimir Alekseyevich – Director, Head of the Department, MD, PhD, DSc, Professor, 664003, Russia, Irkutsk, Bortsov Revolutsii str., 1, tel. (3952) 290345; Pozdeeva Nadezhda A. – Head of the Radiological Department, PhD, high level certificate physician, tel.: (3952) 290356.

© ДОЛГИХ Д.В., ШИРОКОРАД В.И., ДОЛГИХ В.Т. – 2015  
УДК: 616.62-006.6-089-053.9

#### РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА)

Дмитрий Владимирович Долгих<sup>1</sup>, Валерий Иванович Широкоград<sup>1</sup>, Владимир Терентьевич Долгих<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Московская городская клиническая онкологическая больница № 62, гл. врач – д.м.н., проф. А.Н. Махсон;  
<sup>2</sup>Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков)

**Резюме.** Проведен анализ современных данных, касающихся причин и условий, вызывающих рак мочевого пузыря. Описаны возможные патогенетические факторы формирования поверхностного, неинвазивно-мышечного и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** онкоурология, рак мочевого пузыря, этиология, патогенез.

#### BLADDER CANCER (ETIOLOGY AND PATHOGENESIS)

D.V. Dolgikh<sup>1</sup>, V.I. Shirokorad<sup>1</sup>, V.T. Dolgikh<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Moscow municipal clinical oncological hospital № 62, Russia; <sup>2</sup>Omsk State Medical University, Russia)

**Summary.** An analysis of contemporary publications relating to the causes and conditions that cause bladder cancer has been conducted. The possible pathogenetic factors of the development of superficial, non-invasive-muscle and muscle-invasive bladder cancer have been described.

**Key words:** oncurology, bladder cancer, etiology, pathogenesis.

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 70% всех опухолей мочевого тракта и 4-5% случаев всех онкологических заболеваний [15,64], занимая 4-е по распространенности место среди злокачественных заболеваний у мужчин после поражения предстательной железы, легких, желудочно-кишечного тракта [2]. В 30-50% случаев впервые диагностированный РМП – это инвазивный рак; реже встречаются аденокарциномы и низкодифференцированный рак [28]. На момент установления диагноза у 30,4% заболевших диагностируют неоперабельные местно-распространенные, а у 11,6% – диссеминированные формы заболевания [8].

Для России характерно позднее выявление РМП, что

значительно затрудняет лечение больных и ухудшает прогноз. Выживаемость больных РМП напрямую зависит от глубины инвазии и наличия метастазов, т.е. стадии заболевания. Летальность в течение первого года наблюдения в России составляет 23,1% [15]. Таким образом, рак мочевого пузыря представляет собой не только медицинскую, но и социально значимую проблему [14]. Злокачественные новообразования мочевого пузыря в 2012 году составили 2,7% всех злокачественных новообразований населения РФ, занимая 13-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости среди обоих полов, причем среди мужского населения они составили 4,6% всех злокачественных новообразований.

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям, подавляющее большинство злокачественных новообразований (до 90%) в той или иной мере связаны с неблагоприятными факторами внешней среды, накоплением в ней генотоксических соединений, в том числе канцерогенов и мутагенов [6]. Генетический дефект может быть вызван такими генотоксическими факторами, как бензол, мелфалан, азатиоприн, хлорбутил, бензпирен, анилиновые красители, неорганические соединения хрома, никеля, селена; физическими факторами (радиационное, ультрафиолетовое, лазерное облучение) и онкогенными вирусами [6]. Непосредственное действие канцерогена на клетку обуславливает повреждение ДНК, нарушая нормальную функцию генов и контролируемых белков, что называют инициацией опухолевого процесса. Многие из генов, вовлеченных в канцерогенез, кодируют белки, необходимые для пролиферации, дифференцировки и апоптоза [13].

В настоящее время известно большое количество генов и генных семейств, контролирующих синтез белков, отвечающих за детоксикацию ксенобиотиков и играющих важную роль в процессах токсичности и канцерогенности [50]. Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, подвергается биотрансформации и выводится из него. Однако нередко промежуточные продукты биотрансформации, особенно на начальных этапах этого процесса, могут быть более токсичными, обладать более выраженной мутагенной и канцерогенной активностью, чем исходные соединения, и вследствие этого являться причиной различных патологических состояний и болезней. Система биотрансформации ксенобиотиков представлена сложным процессом, включающим активацию, детоксикацию и выведение эндогенных и экзогенных токсичных соединений [9]. Фаза активации находится под контролем цитохромов P450, эстераз, амидаз, алкогольдегидрогеназ и т.д. [10]. Главное назначение фазы детоксикации ксенобиотиков – это нейтрализация гидрофильных и зачастую токсичных продуктов, накопленных в организме. Ферменты детоксикации (глутатион-, глюкоронил- и ацетилтрансферазы) ксенобиотиков экспрессируются во многих тканях и функционируют при любых путях поступления ксенобиотиков [66].

В процессе превращения нормальной клетки в злокачественную в ее генетическом аппарате накапливается большое количество различных изменений, происходящих как спонтанно, так и индуцированных канцерогенами, совокупность которых приводит к тому, что злокачественный потенциал опухоли у каждого конкретного пациента может значительно варьировать [17]. Происходящие в процессе малигнизации изменения в геноме клетки являются первичным событием по отношению к приобретаемым ею злокачественным свойствам, поэтому обнаружение этих повреждений и установление связи между ними и клиническим поведением опухоли – приоритетное направление на современном этапе развития онкологии.

Применение современных генно-инженерных технологий, позволяющих направленно вводить онкогены или удалять супрессоры опухолей в заданной ткани [20,62,67], дает возможность с достаточной уверенностью утверждать, что при многих видах рака клетками зарождения являются взрослые стволовые клетки [22]. Только взрослые стволовые клетки присутствуют в ткани достаточно длительное время, чтобы накопить несколько мутаций, необходимых для развития рака. Клетка, в которой зарождается рак, может определяться множеством внешних и внутренних факторов, поскольку стволовая клетка сильно зависит от своей ниши, а также от повреждений или воспалительных процессов в области, где эта клетка располагается [67].

У человека существует генетический контроль метаболизма, поэтому в зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут либо сохранять устойчивость или, наоборот, обнаруживать повы-

шенную чувствительность к повреждающим агентам. Индивидуальная предрасположенность к онкологическим заболеваниям также обусловлена различиями в детоксикации ксенобиотиков [9].

Еще одним фактором риска развития рака мочевого пузыря является ионизирующее излучение. Отмечено двукратное, четырехкратное увеличение риска развития вторичных злокачественных опухолей мочевого пузыря после применения дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы и гинекологических злокачественных опухолях [29].

Однако не все случаи взаимодействия организма с химическими и физическими канцерогенами запускают канцерогенез. Существуют многочисленные механизмы репарации поврежденной ДНК. Идентифицировано более 100 генов, регулирующих процессы репарации. Одним из наиболее изученных генов системы репарации ДНК является ген *XRCC1*, но ассоциации полиморфных вариантов этого гена с развитием РМП еще недостаточно широко изучены. Белок, кодируемый геном *XRCC1*, является важным компонентом эксцизионной репарации оснований, исправляя поврежденные основания и одноцепочечные разрывы, вызванные ионизирующей радиацией и алкилирующими агентами. Наиболее часто встречающимся полиморфным вариантом является *Arg280His* [61]. Также *Arg280His* аллель связана с постоянным повреждением ДНК, появлением мутаций, остановкой клеточного цикла, вызванной ионизирующей радиацией.

Установлено, что *Ile/Val*, *Val/Val* и аллель *Val* полиморфного варианта *Ile462Val* гена *CYP1A1*; генотип *Val/Val* и аллель *Val* полиморфного локуса *Ile105Val* гена *GSTP1*; а также генотип *His/His* и аллель *His* полиморфного локуса *ARG 280His* гена *XRCC1* служат генетическими маркерами повышенного риска развития рака мочевого пузыря. Генотипы *Ilt/Ile* и аллель *Ile* полиморфного локуса *Ile462Val* гена *CYP1A1*; генотип *Arg/Arg* и аллель *Arg* полиморфного локуса *Arg280His* гена *XRCC1* являются факторами устойчивости к развитию злокачественных новообразований мочевого пузыря [9].

Среди факторов риска развития РМП 1-е место занимает курение. Риск этой опухоли у курильщиков разных стран примерно одинаков: заболевание напрямую зависит от длительности курения и числа выкуриваемых сигарет в сутки [24]. Компоненты табачного дыма индуцируют экспрессию микросомальных ферментов (цитохрома *P450*, *1A1* и *1A2*) через активацию системы арил-гидрокарбонового рецептора, что может привести к нарушению равновесия между ксенобиотиками и скоростью их метаболизму и запуску механизмов канцерогенеза.

К факторам риска развития РМП относят привычку курить, особенности питания, профессиональную деятельность и качество воды. Все это наслаивается на различные нарушения обмена веществ и, возможно, на генетическую предрасположенность [33]. С возрастом тенденция увеличения частоты РМП возрастает [35]. Это может быть обусловлено тем, что с возрастом увеличивается частота нарушений уродинамики, развивающихся на фоне атеросклероза сосудов, заболеваний позвоночника, центральной нервной системы, сахарного диабета, развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы или склероза шейки мочевого пузыря.

На развитие рака мочевого пузыря влияют профессиональные вредности, алиментарные пристрастия пациентов, генетическая детерминация опухолевых образований, наличие воспалительных заболеваний мочеполовой системы и заболеваний, приводящих к интравезикальной обструкции. С возрастом у пациента в возникновении рака мочевого пузыря начинает преобладать наличие интравезикальной обструкции и воспалительных заболеваний мочеполовой системы, меняется значимость и питьевого режима пациента, так как вне зависимости от питьевого режима наличие



остаточной мочи будет способствовать возникновению рака мочевого пузыря. В возрастной группе старше 70 лет среди факторов риска лидирующее место занимает курение сигарет, а инфравезикальная обструкция отходит на второе место.

П.Ф. Кику и соавт. [4] выявили высокую распространенность онкоурологической патологии в зонах критической и напряженной экологической ситуации, где расположены предприятия угольной, горно-химической промышленности, стройиндустрии, машиностроения и в районах с интенсивной химизацией сельского хозяйства. Рост заболеваемости населения злокачественными новообразованиями мочевого пузыря и почки обусловлен ухудшением качества окружающей среды в связи с ростом техногенных нагрузок. РМП имеет тенденцию к нарастанию в направлении от континентальной биоклиматической зоны до побережья во всех экологических зонах, что в большей степени связано с различиями в структуре биоклимата побережья и континентальных районов края.

В этиологии РМП значительная роль отводится инфекции [63]. Сочетание нарушений уродинамики и хронической инфекции, часто наблюдаемых в клинике, являясь фоном для развития хронического воспаления в стенке мочевого пузыря. Это увеличивает пролиферативную активность уротелия, и с этим связывают рост числа мутаций [60]. Длительное дренирование мочевого пузыря становится само по себе фактором риска развития инфекции. Кроме того, механическая травма катетером стенки мочевого пузыря на протяжении длительного времени поддерживает и усиливает воспалительную реакцию в слизистой оболочке мочевого пузыря, значительно увеличивая риск развития РМП [32].

Известно более 40 генитальных типов вируса папилломы человека (ВПЧ), которые встречаются при доброкачественной и злокачественной патологии органов мужской мочеполовой сферы. Группу низкого онкогенного риска составляют в основном 6, 11, 42, 43, 44 типы, высокого онкогенного риска – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68 типы [23]. Вопросам ассоциации рака мочевого пузыря с ВПЧ посвящен ряд работ, но результаты исследований остаются спорными. Высоко онкогенные типы ВПЧ идентифицированы у 52,4% мужчин со злокачественными заболеваниями мочевого пузыря, при этом персистенция 16 типа имела место в 95,5% гистологических образцов опухоли [43]. Наиболее часто при опухолях мочевого пузыря встречаются 16 и 18 типы ВПЧ [19]. Частота ассоциации ВПЧ с доброкачественной и злокачественной патологией органов мужской мочевыделительной системы позволяет рассматривать предстательную железу, половой член и мочевой пузырь как резервуар ВПЧ и свидетельствует о высоком риске их развития при персистенции папилломовирусов высокого онкогенного риска [3].

Оперативное лечение больных, страдающих РМП на фоне хронической задержки мочи, приводит к инфицированию госпитальными штаммами, с последующим развитием воспаления и усилением пролиферативной активности уротелия. Учитывая большое число рецидивов поверхностного РМП, и в целом не совсем удовлетворительные результаты оперативного лечения, роль госпитальной микрофлоры как фактора, провоцирующего воспалительную реакцию в слизистой оболочке мочевого пузыря, а следовательно усиливающего пролиферацию с увеличением числа мутаций имеет быть и требует дальнейшего изучения.

Рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) относятся к системе трансмембранных циклинзависимых тирозинкиназ, которые при связывании с лигандами усиливают рост, пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток. Кроме того, эти рецепторы имеют ключевое значение в опухолевой трансформации и прогрессии. Гиперэкспрессия EGFR связана с прогрессией поверхностного РМП и безрецидивной выживаемостью больных [45], а совместная гиперэкспрессия

EGFR и онкопротеина *c-erb-B-2* характеризует агрессивный фенотип уротелиальных новообразований и связана с высокой летальностью [34].

Как известно, коэкспрессия рецепторов EGFR и *c-erb-B-2* обладает чрезвычайной онкогенной активностью за счет включения PI3K/PKB-сигнального пути. Существенную роль во внутриклеточных процессах передачи сигнала рецепторов эпидермального фактора роста и интерферонов играют белки STAT. STAT-протеины наряду с MAPK и Akt/mTOR вовлечены в EGFR-опосредованные механизмы опухолевого роста [39].

Рецепторы EGFR играют ключевую роль в пролиферации не только мышечно-инвазивного РМП, но и *Ta-T1* уротелиальных опухолей мочевого пузыря. Коэкспрессия EGFR и *c-erb-B-2* и последующее двукратное повышение пролиферативной активности может лежать в основе рецидивирования и прогрессии *Ta-T1* и должна учитываться наряду с другими неблагоприятными прогностическими факторами. В уротелиальных опухолях мочевого пузыря показатель пролиферативной активности положительно коррелирует с количеством STAT1-экспрессирующих клеток. В карциномах низкой степени злокачественности наблюдается прямая зависимость между пролиферацией опухолевых клеток и коэкспрессией STAT1, *c-erb-B-2*.

В последние годы активно дискутируется роль вирусов папилломы человека (ВПЧ) в возникновении РМП. ВПЧ является онкогенным ДНК-содержащим вирусом. В настоящее время идентифицировано более 90 типов этого вируса, причем не менее 35 из них демонстрируют выраженный тропизм к клеткам слизистой оболочки уротелиальной области как мужчин, так и женщин. До 30% здоровых мужчин имеют в клетках половых органов последовательности ВПЧ, являясь, таким образом, резервуаром этого вируса [27]. В зараженных клетках вирусный геном может существовать в двух формах – эписомальной (внехромосомной) и интегрированной. Эписомальная форма характерна для собственно инфицированных клеток и доброкачественных опухолей. Переход от предраковых состояний к раку сопровождается интеграцией вирусной ДНК в клеточный геном, а та, в свою очередь, делецией фрагмента вирусного генома и структурными перестройками, приводящими к изменению генетической программы вирусной и клеточной ДНК [1].

Как известно, геном вирусов группы ВПЧ представлен кольцевой ДНК и функционально разделен на два участка: ранний (E) и поздний (L). В раннем участке имеется 7 генов (E1-E7), контролирующих репликацию вирусной ДНК и трансформацию клеток. Интеграция вирусного генома сопровождается потерей L-участка и части E-участка, но при этом всегда сохраняются гены E6 и E7. Основным онкогеном является ген E6, его продукт инактивирует противоопухолевый ген *Trp53* [59].

Характерной особенностью гена E7 является его способность как к пролиферации клеток, так и к апоптозу. Несмотря на то, что продукты E6 и E7 по отдельности обладают определенным онкогенным потенциалом, совместная работа этих продуктов значительно усиливает онкогенное действие. Функции E6 и E7 также тесно связаны и на уровне нарушения регуляции клеточного цикла и размножения клеток [5].

Изучение полиморфных вариантов генов системы *Ahr-CYP* позволило выявить маркеры риска развития РМП: аллель G маркера 2454 A>G гена *CYP1A1* (OR=2,940, аллель *delT* маркера *T-2467delT* гена *CYP1A2* (OR=2,83). Вместе с тем, исследования, проводимые при плоскоклеточном раке и кондиломе мочевого пузыря, выявляют лишь единичные ВПЧ-позитивные случаи, и авторы говорят об ограниченной роли вирусной инфекции в развитии РМП [36].

В литературе имеются публикации, указывающие на выявление лимфоцитов, содержащих вирус Эпштейна-Барр у пациентов с более высокими стадиями опухоле-

вого процесса мочевого пузыря [16,30]. Вирус Эпштейн-Барр относится к семейству герпес-вирусов, обладающих пантропностью к органам и тканям и способных вызывать многообразные манифестные формы заболевания, в том числе рак мочевого пузыря. О.Б. Лоран и соавт. [7] выявили статистически значимое повышение уровня вирусных антител у больных рецидивным, местно распространенным раком мочевого пузыря высокого потенциала злокачественности; статистически значимые коррелятивные связи между наличием вирусных ДНК в опухоли, уровнем их антител, стадией процесса и рецидивным характером опухоли. Онкогенные вирусы могут играть разную роль на определенных этапах онкогенеза: альтерация иммунной системы, онкогены, хромосомные транслокации и т.д.

В основе образования опухоли лежит избыточное размножение определенных клеток, а поэтому нарушения регуляции клеточного цикла – это неотъемлемый и основополагающий признак неопластической клетки. Бесконтрольная пролиферация опухолевых клеток при новообразованиях является результатом дисрегуляции 2 основных путей контроля клеточного цикла: *p53/p21* и *p16/pRb* (*pRb* – белок ретинобластомы) [57].

В регуляции пролиферации большое значение имеет *p16/Rb*-контроль клеточного цикла. Фосфорилирование *pRb* комплексом “циклин-циклинзависимые киназы” (*C3K*) способствует освобождению активатора транскрипции *E2F* в результате распада неактивного комплекса *pRb-E2F*, что приводит к вхождению клетки в синтетическую фазу клеточного цикла [31].

Продукты генов-супрессоров опухолевого роста *p15<sup>INK4b</sup>* и *p16<sup>INK4a</sup>* работают как негативные регуляторы клеточной пролиферации, взаимодействуя с *C3K-4* и подавляя ее киназную активность. В нормальных клетках эти молекулы действуют скоординированно в ответ на сигналы остановки клеточного цикла. В результате этого возникает задержка клетки в *G<sub>0</sub>*-фазе для репарации повреждений ДНК. В опухолевых клетках гены-супрессоры опухолевого роста часто бывают мутационно повреждены, а циклиновые комплексы – разрушены [25]. Вследствие этого опухолевые клетки проходят стадии клеточного цикла без репарации генетических повреждений.

В последние годы большое внимание уделяют исследованию *Arg/Pro*-полиморфизма 72-го кодона гена супрессора *p53*, который принимает участие в регуляции клеточного цикла и защите ДНК от мутаций при воздействии потенциальных канцерогенов [49]. В основе инактивации генов-супрессоров опухолей и селективного роста злокачественно измененных клеток лежат генетические и эпигенетические повреждения. Генетические изменения включают точковые мутации, делеции, перестройки, тогда как эпигенетические изменения (метилирование) влияют на временной и пространственный контроль экспрессии гена без изменения в последовательности ДНК. Механизмом эпигенетических изменений служит обратимое присоединение метильной группы к цитозину в СО-динуклеотидах, расположенных в регуляторных участках генов. Это явление получило название аномального метилирования генов в опухоли [В.Н. Попов и соавт., 2008]. Полагают, что эпигенетические нарушения являются наиболее ранними и могут иметь место задолго до клинической манифестации заболевания.

Инактивация генов, регулирующих клеточный цикл посредством аномального метилирования, широко представлена при РМП. Для многих генов-супрессоров показано аномальное метилирование в опухоли мочевого пузыря, но с различной интенсивностью [56]. При РМП достаточно редко происходит аномальное метилирование гена *p16*, его инактивация в опухоли этого типа – чаще результат потери фрагмента *9p21* [52].

Важную роль в нарушении процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток при неопластической трансформации играют цитокины [11]. Установлено,

что полиморфизмы цитокинов *ИЛ-4*, *ИЛ-10* могут быть потенциальными генетическими факторами риска для РМП [21].

Подавляющую часть поверхностных форм РМП составляют преинвазивные папиллярные карциномы (*Ta*) – низкоккачественные по патоморфологическим критериям, склонные к рецидивированию, но при этом редко переходящие к инвазивному росту [41]. Реже встречаются карциномы *in situ* (*Tis*), потенциально высокозлокачественные опухоли, которые считаются предшественниками мышечно-инвазивного рака, склонными к мультифокальному росту с распространением на уротелий мочеоточников и уретры, а также опухоли, распространяющиеся на субэндотелиальную соединительную ткань (*T1*) [42]. Значительные различия в клиническом течении этих форм поверхностного РМП отражают биологическую разновидность опухолей, т.е. особенности молекулярного патогенеза. Интенсивное изучение опухолевого процесса привело к формированию представления о двух основных путях молекулярного патогенеза РМП [54,58].

С молекулярно-генетической точки зрения первая патогенетическая группа (поверхностные папиллярной карциномы, т.е. стадия *Ta*) характеризуется ограниченным числом генетических изменений: делециями участков 9-й хромосомы (до 70% случаев) [38] и активацией мутации гена *FGFR3* [53] – до 80% случаев.

Вторая патогенетическая группа РМП характеризуется выраженной хромосомной нестабильностью, нарушением контроля клеточного цикла и апоптоза за счет мутаций и делеций генов, кодирующих белки *p53*, *Rb* и других участников их каскадов [65]. Наиболее информативными маркерами прогноза для поверхностного РМП служат мутации *FGFR3* и мутации/экспрессия *p53*, причем наличие этих нарушений являются взаимоисключающими [18].

*FGFR3* участвует в регуляции клеточного роста, дифференцировки опухоли и ангиогенеза [54]. Показана прямая корреляция мутаций гена этого рецептора с низким уровнем злокачественности, хорошим прогнозом, низким риском прогрессирования поверхностного РМП [65]. Белок *p53* – основной участник одноименного каскада регуляции клеточного цикла и апоптоза и наиболее хорошо исследованный маркер прогноза при РМП [47]. Кроме того, при РМП выявлены мутации гена *Ras*, биологический эффект которых аналогичен мутации [*FGFR*] и заключается в конститутивной активации внутриклеточного сигнального каскада *MAPK* [40].

Процессы злокачественной трансформации уротелия происходят при нарушении молекулярных взаимодействий, регулирующих клеточный гомеостаз [37]. Выделено несколько ключевых молекул и путей, которые вовлечены в регуляцию важнейших клеточных процессов, а также в онкогенез и прогрессирование рака мочевого пузыря. Это регуляция клеточного цикла, апоптоз, рост клеток, опухолевый ангиогенез и инвазия. Ключевые молекулярные маркеры служат важными показателями исхода и чувствительности к проводимому лечению [48].

Изменения, происходящие в клеточном цикле, регулируются прежде всего сигнальными путями, вовлекающими белки *p53* и ретинобластомы, которые тесно связаны с процессами апоптоза и регуляцией генов. Ген супрессора опухоли *TP53* расположен в локусе *p13.1* хромосомы 17, кодирует основной белок сигнального пути регуляции клеточного цикла *p53* [46]. Белок *p53* инициирует переход клетки из фазы *G1* в *S* клеточного цикла посредством транскрипционной активации *p21*. Хотя в большинстве случаев рака мочевого пузыря обнаруживается утрата *17p* только одной из хромосом, мутация в другой хромосоме может инактивировать *TP53*, приводя к потере супрессивной функции белка.

Способность к инвазии – главная особенность опухолевого роста. При раке мочевого пузыря инвазия

опухолевых клеток происходит в сосуды, лимфатические узлы и окружающие ткани. И здесь велика роль кадгеринов. Кадгерины присутствуют во всех тканях и являются основными медиаторами межклеточной адгезии. Отмечено, что сниженная экспрессия кадгерина У значительно коррелирует с повышенным риском рецидивирования и прогрессии опухоли, а также жизни больных раком мочевого пузыря [51].

Интегрины – трансмембранные гликопротеиновые гетеродимеры, которые регулируют клеточные процессы, являются рецепторами для белков экстрацеллюлярного матрикса, таких как ламинин и коллаген, которые сохраняют нормальную архитектуру ткани. При раке мочевого пузыря изучается главным образом  $\alpha\beta$ -интегрин. При мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря наблюдается потеря полярности  $\alpha\beta$ -интегрина. Течение заболевания у пациентов с опухолями, имеющими слабую  $\alpha\beta$ -иммунореактивность, более благоприятное, чем у больных с отсутствием экспрессии или с гиперэкспрессией [44].

Способность опухоли разрушать матрикс и проникать сквозь базальную мембрану опосредуется воздействием некоторых протеаз, в частности uPA (активатор плазминогена урокиназного типа) и MMPs.

Мутации в гене-онкосупрессоре TP53 наблюдаются приблизительно в половине всех злокачественных новообразований человека. При раке мочевого пузыря молекулярные изменения TP53 ассоциированы с более агрессивным опухолевым фенотипом, высокой степенью распространения, низкой степенью дифференцировки, большим размером опухоли, солидным характером роста, наличием метастазов. При анализе мутаций отдельных экзонов обнаружено, что молекулярные изменения в 8-м и 5-м экзонах ассоциированы с неблагоприятным прогнозом в случае соответственно немышечно-инвазивным и мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря [12].

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

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Авторы самостоятельно участвовали в написании рукописи и не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 12.09.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Морозов А.А. и др. Выявление ДНК вируса папилломы человека в поверхностной уротелиальной карциноме мочевого пузыря // Онкоурология. – 2008. – №1. – С.34-35.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – №3. – С.52-89.
3. Каприн А.Д., Трушина О.И., Новикова Е.Г. и др. Актуальность поиска новых возможностей профилактики ВПЧ-ассоциированной доброкачественной и злокачественной патологии органов женской и мужской мочеполовой сферы // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – №3. – С.92-95.
4. Кику П.Ф., Морева В.Г., Юдин С.В. и др. Оценка эпидемиологического риска заболеваемости раком почки и мочевого пузыря в биоклиматических зонах приморского края // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2015. – №4. – С.40-46.
5. Киселев Ф.Л. Вирус-ассоциированные опухоли человека: рак шейки матки и вирусы папилломы // Биохимия. – 2000. – №1. – С.79-91.
6. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – №1. – С.8-12.
7. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Гундорова Л.В. и др. Латентная герпес-вирусная инфекция в онкогенезе рака мочевого пузыря // Современная онкология. – 2015. – Т. 17. №3. – С.96-99.
8. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. – М.: Вердана, 2002. – 243 с.
9. Павлов В.Н., Измайлов А.А., Викторова Т.В. и др. Генетические факторы риска развития рака мочевого пузыря // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №2. – С.30-33.
10. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций. – Новосибирск, 2003. – 203 с.
11. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С.8-15.
12. Смаль М.П., Ролевич А.И., Набебина Т.И. и др. Мутации гена TP53 и их прогностическая значимость при раке мочевого пузыря // Молекулярная медицина. – 2015. – №6. – С.26-32.
13. Ставровская А.А. Канцерогенез. – М.: Научный мир, 2000. – 413 с.
14. Чернышев И.В., Самсонов Ю.В. Оценка качества жизни больных инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №1. – С.38-42.
15. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). – М., 2012. – 260 с.
16. Abe T., Shinohara N., Tada M., et al. Infiltration of Epstein-Barr virus-harboring lymphocytes occurs in a large subset of bladder cancers // Int. J. Urol. – 2008. – Vol. 15. №5. – P.429-434.
17. Ali-El-Dein B., Sarhan O., Hinev A., et al. Superficial bladder tumours: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index // BJU Int. – 2003. – Vol. 92. №4. – P.393-399.
18. Bakkar A., Wallerand H., Radvanyi F., et al. FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P.8108-8112.
19. Barghi M.R., Rahjoo T., Borghesi M., et al. Association between the evidence of human papillomavirus infection in bladder transitional cell carcinoma in men and cervical dysplasia in their spouses // Arch. Iran. Med. – 2012. – Vol. 15. №9. – P.572-574.
20. Barker N. Adult intestinal stem cell; critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration // Nature Rev. Mol. Cell Biol. – 2014. – Vol. 15. №1. – P.19-33.
21. Basturk, et al. Cytokine gene polymorphisms can alter the effect of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy // Cytokine. – 2006. – Vol. 35. №1-2. – P.1-5.
22. Blanpain C. Tracing the cellular origin of cancer // Nature Cell Biol. – 2013. – Vol. 15. №2. – P.126-134.
23. Bouwes J.N., Neale R.E., Abern D., et al. Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70. №23. – P.9777-9786.
24. Brennan P., Bogillot O., Cordier S., et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies // Int. J. Cancer. – 2000. – Vol. 86. №2. – P.289-294.
25. Cairns P., Polascik T.J., Eby Y., et al. Frequency of homozygous deletions at p16/CDKN2 in primary human tumors // Nat. Genet. – 1995. – Vol. 11. №2. – P.210-212.
26. Cui L., Shi Y., Qian J., et al. Deregulation of the p16-cyclin D1/cyclindependent kinase 4-retinoblastoma pathway involved in the rat bladder carcinogenesis induced by terephthalic acid-calcium // Urol. Res. – 2006. – Vol. 34. №5. – P.321-328.
27. Cecchini S., Cipparone I., Confortini M. Urethral cytology of cytobrush specimens // Acta Cytol. – 1998. – Vol. 32. – P.314-317.
28. Chahal R., Sundaram S.K., Fotman D.F., et al. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire // Eur. Urol. – 2003. – Vol. 43. №3. – P.246-257.
29. Chrouser K., Leibovich B. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer // J. Urol. – 2006. – Vol. 174. №1. – P.107-110.
30. Chuang K.L., Pang S.T., Liao S.K., et al. Epstein-Barr virus DNA load in tumor tissues correlates with poor differentiation status in non-muscle invasive urothelial carcinomas // BJU Int. – 2011. – Vol. 107. №1. – P.150-154.



31. Cui L., Shi Y., Qian J., et al. Deregulation of the p16-cyclin D1/cyclindependent kinase 4-retinoblastoma pathway involved in the rat bladder carcinogenesis induced by terephthalic acid-calcium // *Urol. Res.* – 2006. – Vol. 34. №5. – P.321-328.
32. Delnay K.M., Stonehill W.H., Goldman H., et al. Bladder Histological changes Associated with chronic indwelling urinary catheter // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 161. №4. – P.1106-1108.
33. Edward M., Messing M.D. Urothelial tumors of the urinary tract. Campbell's urology. – Eight edition. – N. York, 2002. – Vol. 4. – P.2741.
34. Gorgoulis V.G., Barbatis C., Poutias I., et al. Molecular and immunohistochemical evaluation of epidermal growth factor receptor and c-erb-B-2 gene product in transitional cell carcinomas of the urinary bladder: a study in Greek patients // *Mod. Pathol.* – 1995. – Vol. 8. №7. – P.758-764.
35. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P. Cancer statistics // *Cancer J Clin.* – 2000. – Vol. 50. – P.7-12.
36. Guo C.C., Fine S.W., Epstein J.I. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2006. – Vol. 30. №7. – P.883-891.
37. Hanahan D., Weinberg R.J. The hallmarks of cancer // *Cell.* – 2000. – Vol. 100. – P.57-70.
38. Hoglund M., Sall T., Heim S., et al. Identification of cytogenetic subgroups and karyotypic pathways in transitional cell carcinoma // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – P.8241-8246.
39. Jacobs M.A., Wotkowicz C., Baumgart E.D., et al. Epidermal growth factor receptor status and the response of bladder carcinoma cells to erlotinib // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 178. №4. Pt.1 – P.1510-1514.
40. Jebar A., Hurst C., Tomlinson D., et al. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma // *Oncogene.* – 2005. – Vol. 24. – P.5218-5225.
41. Knowles M. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? // *Carcinogenesis.* – 2006. – Vol. 27. №3. – P.361-373.
42. Lee R., Droller M. The natural history of bladder cancer. Implication for therapy // *Urol. Clin. North. Am.* – 2000. – Vol. 27. – P.1-13.
43. Li N., Yang I., Zhang Y., et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204. №2. – P.217-223.
44. Liebert M., Washington R., Wedemeyer G., et al. Loss of colocalization of  $\alpha 6$  integrin and collagen VII in bladder cancer // *Am. J. Pathol.* – 1994. – Vol. 144. – P.787-795.
45. Lipponen P., Esketinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (c-erb -2b, p53) expression and long-term prognosis // *Br. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 69. №6. – P.1120-1125.
46. Mitra A.P., Lin H., Datar R.H., et al. Molecular biology of bladder cancer: prognostic and clinical implications // *Clin. Genitourin. Cancer.* – 2006. – №5. – P.67-77.
47. Mitra A., Birkhahn M., Cote R. p53 and retinoblastoma pathways in bladder cancer // *World J. Urol.* – 2007. – Vol. 25. №6. – P.563-571.
48. Mitra A.P., Cote R.J. Searching for novel therapeutics and targets: insights from clinical trials // *Urol. Jncol.* 2007. – Vol. 25. – P.341-343.
49. Mo L., Zheng X., Huang H.Y., et al. Hyperactivation of Ha-ras oncogene, but not Ink4a/Arf deficiency, triggers bladder tumorigenesis // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. №2. – P.314-325.
50. Natagima A. Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility // *Can. Saude. Publica.* – 2002. – Vol. 18. №2. – P.357-377.
51. Nonomura N., Nakai Y., Nakayama M., et al. The expression of thymidine phosphorylase is a prognostic predictor for the intravesical recurrence of superficial bladder cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2006. – №11. – P.297-302.
52. Obermann E.C., Meyer S., Hellge D., et al. Fluorescence in situ hybridization detects frequent chromosome 9 deletions and aneuploidy in histologically normal urothelium of bladder cancer patients // *Onkol Rep.* – 2004. – Vol. 11. №4. – P.745-751.
53. Ooi A., Herz F., Li S., et al. Ha-ras codon 12 mutation in papillary tumors of the urinary bladder: a retrospective study // *Int. J. Oncol.* – 1994. – Vol. 4. – P.85-90.
54. Ornitz D., Marie P. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease // *Genes Dev.* – 2002. – Vol. 16. – P.1446-1465.
55. Pasin E., Josephson D., Anirban P., et al. Superficial bladder cancer: An update on etiology, molecular development, classification, and natural history // *Rev Urol.* – 2008. – Vol. 10. №1. – P.31-43.
56. Pu R.T., Laitala L.E., Clark D.P. Methylation profiling of urothelial carcinoma in bladder biopsy and urine // *Acta Cytol.* – 2006. – Vol. 50. №5. – P.499-506.
57. Raspolini M.R., Nesi G., Baroni G., et al. p16 (INK4a) expression in urinary bladder carcinoma // *Urol. Androl.* – 2006. – Vol. 78. №3. – P.97-100.
58. Sanchez-Carbayo M., Cordon-Cardo C. Molecular alterations associated with bladder cancer progression // *Semin. Oncol.* – 2007. – Vol. 34. №2. – P.75-84.
59. Savelieva E., Belair C.D., Newton M.A., et al. 20q gain associates with immortalization: 20q13.2 amplification correlates with genome instability in human uroepithelial cells // *Oncogene.* – 1997. – Vol. 14. – P.551-560.
60. Shacter E., Sigmund A., Weitzman A. Chronic inflammation and cancer // *J. Oncology.* – 2002. – Vol. 16. №2. – P.116-122.
61. Shen M., Hung R.J., Brennan P. Polymorphism of the DNA repair genes XRCC1, XRCC3 < XPD interaction with environmental exposure and bladder cancer risk in a case-control study in Northern Italy // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention.* – 2003. – Vol. 12. – P.1234-1240.
62. Shibata M., Shen M.V. The roots of cancer: stem cells and the basis for tumor heterogeneity // *Bioessays.* – 2013. – Vol. 35. №3. – P.253-260.
63. Stanley B.M. Management of superficial bladder cancer // *Campbells urology.* – 2002. – Vol. 4. – P.2785-2790.
64. Stenzl A., Cowan N.C., De Santis M., et al. Update of the clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma // *Actas Urol Esp.* – 2010. – Vol. 34. №1. – P.51-62.
65. Van Rhijn B.W., Burger M., Lotan Y., et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 56. №3. – P.430-442.
66. Wang J., Deng Y., Li L., et al. Association of GSTM1, CYP1A1 and CYP2E1 genetic polymorphisms with susceptibility to lung adenocarcinoma case-control study in Chinese population // *Cancer Sci.* – 2003. – Vol. 94. – P.448-452.
67. White A.C., Lowry W.E. Refining the role for adult stem cells as cancer cells of origin // *Trends Cell Biol.* – 2015. – Vol. 25. №1. – P.11-20.

## REFERENCES

1. Andreeva U.U., Zavalishina L.E., Morozov A.A., et al. Human papilloma virus DNA revelation in the superficial urothelial bladder carcinoma // *Onkourologiya.* – 2008. – №1. – P.34-35. (in Russian)
2. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2004 // *Vestnik RONTs N N. Blokhin RAMN.* – 2006. – №3. – P.52-89. (in Russian)
3. Kaprin A.D., Trushina O.I., Novikova E.G., et al. Actuality of new possibilities for prevention of human papillomavirus infection associated benign and malignant diseases of the female and male urogenital tract // *Exsperimentalnaya i klinicheskaya urologiya.* – 2014. – №3. – P.92-95. (in Russian)
4. Kiku P.F., Moreva V.G., Yudin S.V., et al. Assessment of the epidemiological risk of cancer of the kidney and bladder in bioclimatic zones of the primorsky territory // *Obsestvennoe zdorovie i zdravookhranenie.* – 2015. – №4. – P.40-46. (in Russian)
5. Kiselev F.L. Virus-associated human tumor: cervical cancer and papilloma viruses // *Biokhimiya.* – 2000. – №1. – P.79-91. (in Russian)
6. Kulinsky V.I. Deactivation of xenobiotics // *Sorovsky obrazovatelnyy zhurnal.* – 1999. – №1. – P.8-12. (in Russian)
7. Loran O.B., Sinyakova L.A., Gundorova L.V., et al. Latent Herpes virus infection in the carcinogenesis of bladder cancer // *Sovremennaya onkologiya.* – 2015. – Vol. 17. №3. – P.96-99. (in Russian)
8. Matveev B.P., Figurin K.M., Karjakin O.B. Bladder cancer. – Moscow: Verdana, 2002. – 243 p. (in Russian)
9. Pavlov V.N., Izmaylov A.A., Viktorova T.V., et al. Bladder cancer genetic risk factors // *Exsperimentalnaya i klinicheskaya*

- urologiya. – 2010. – №2. – P.30-33. (in Russian)
10. Rais R.X., Gulyaeva L.F. The biological effects of toxic compounds: lectures. – Novosibirsk, 2003. – 203 p. (in Russian)
11. Simbirtsev A.S. Cytokines – a new system of regulation of protective reactions of the organism // Tsitokini i vospalenie. – 2002. – №1. – P.8-15. (in Russian)
12. Smal M.P., Rolevich A.I., Nabebina T.I., et al. TP53 gene mutations and their prognostic significance in bladder cancer // Molekuljarnaja meditsina. – 2015. – №6. – P.26-32. (in Russian)
13. Stavrovskaya A.A. Carcinogenesis. – Moscow: Scientific world, 2000. – 413 p. (in Russian)
14. Chernyshev I.V., Samsonov Yu.V. Quality of life estimation in invasive bladder cancer patients after radical cystectomy // Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya. – 2010. – №1. – P.38-42. (in Russian)
15. Chissoy V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality). – Moscow, 2012. – 260 p. (in Russian)
16. Abe T., Shinohara N., Tada M., et al. Infiltration of Epstein-Barr virus-harboring lymphocytes occurs in a large subset of bladder cancers // Int. J. Urol. – 2008. – Vol. 15. №5. – P.429-434.
17. Ali-El-Dein B., Sarhan O., Hinev A., et al. Superficial bladder tumours: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index // BJU Int. – 2003. – Vol. 92. №4. – P.393-399.
18. Bakkar A., Wallerand H., Radvanyi F., et al. FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P.8108-8112.
19. Barghi M.R., Rahjoo T., Borghei M., et al. Association between the evidence of human papillomavirus infection in bladder transitional cell carcinoma in men and cervical dysplasia in their spouses // Arch. Iran. Med. – 2012. – Vol. 15. №9. – P.572-574.
20. Barker N. Adult intestinal stem cell; critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration // Nature Rev. Mol. Cell. Biol. – 2014. – Vol. 15. №1. – P.19-33.
21. Basturk, et al. Cytokine gene polymorphisms can alter the effect of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy // Cytokine. – 2006. – Vol. 35. №1-2. – P.1-5.
22. Blanpain C. Tracing the cellular origin of cancer // Nature Cell Biol. – 2013. – Vol. 15. №2. – P.126-134.
23. Bouwies J.N., Neale R.E., Abeni D., et al. Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70. №23. – P.9777-9786.
24. Brennan P., Bogillot O., Cordier S., et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies // Int. J. Cancer. – 2000. – Vol. 86. №2. – P.289-294.
25. Cairns P., Polascik T.J., Eby Y., et al. Frequency of homozygous deletions at p16/CDKN2 in primary human tumors // Nat. Genet. – 1995. – Vol. 11. №2. – P.210-212.
26. Cui L., Shi Y., Qian J., et al. Deregulation of the p16-cyclin D1/cyclindependent kinase 4-retinoblastoma pathway involved in the rat bladder carcinogenesis induced by terephthalic acid-calcium // Urol. Res. – 2006. – Vol. 34. №5. – P.321-328.
27. Cecchini S., Cipparone I., Confortini M. Urethral cytology of cytobrush specimens // Acta Cytol. – 1998. – Vol. 32. – P.314-317.
28. Chahal R., Sundaram S.K., Fotman D.F., et al. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire // Eur. Urol. – 2003. – Vol. 43. №3. – P.246-257.
29. Chrouser K., Leibovich B. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer // J. Urol. – 2006. – Vol. 174. №1. – P.107-110.
30. Chuang K.L., Pang S.T., Liao S.K., et al. Epstein-Barr virus DNK load in tumor tissues correlates with poor differentiation status in non-muscle invasive urothelial carcinomas // BJU Int. – 2011. – Vol. 107. №1. – P.150-154.
31. Cui L., Shi Y., Qian J., et al. Deregulation of the p16-cyclin D1/cyclindependent kinase 4-retinoblastoma pathway involved in the rat bladder carcinogenesis induced by terephthalic acid-calcium // Urol. Res. – 2006. – Vol. 34. №5. – P.321-328.
32. Delnay K.M., Stonehill W.H., Goldman H., et al. Bladder Histological changes Associated with chronic indwelling urinary catheter // J. Urol. – 1999. – Vol. 161. №4. – P.1106-1108.
33. Edward M., Messing M.D. Urothelial tumors of the urinary tract. Campbell's urology. – Eight edition. – N. York, 2002. – Vol. 4. – P.2741.
34. Gorgoulis V.G., Barbatis C., Poutias I., et al. Molecular and immunohistochemical evaluation of epidermal growth factor receptor and c-erb-B-2 gene product in transitional cell carcinomas of the urinary bladder: a study in Greek patients // Mod. Pathol. – 1995. – Vol. 8. №7. – P.758-764.
35. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wings P. Cancer statistics // Cancer J Clin. – 2000. – Vol. 50. – P.7-12.
36. Guo C.C., Fine S.W., Epstein J.I. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases // Am. J. Surg. Pathol. – 2006. – Vol. 30. №7. – P.883-891.
37. Hanahan D., Weinberg R.J. The hallmarks of cancer // Cell. – 2000. – Vol. 100. – P.57-70.
38. Hoglund M., Sall T., Heim S., et al. Identification of cytogenetic subgroups and karyotypic pathways in transitional cell carcinoma // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P.8241-8246.
39. Jacobs M.A., Wotkowicz C., Baumgart E.D., et al. Epidermal growth factor receptor status and the response of bladder carcinoma cells to erlotinib // J. Urol. – 2007. – Vol. 178. №4. Pt.1 – P.1510-1514.
40. Jebar A., Hurst C., Tomlinson D., et al. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma // Oncogene. – 2005. – Vol. 24. – P.5218-5225.
41. Knowles M. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? // Carcinogenesis. – 2006. – Vol. 27. №3. – P.361-373.
42. Lee R., Droller M. The natural history of bladder cancer. Implication for therapy // Urol. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 27. – P.1-13.
43. Li N., Yang I., Zhang Y., et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 204. №2. – P.217-223.
44. Liebert M., Washington R., Wedemeyer G., et al. Loss of colocalization of α6β4 integrin and collagen VII in bladder cancer // Am. J. Pathol. – 1994. – Vol. 144. – P.787-795.
45. Lippinen P., Esketinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (c-erb -2b, p53) expression and long-term prognosis // Br. J. Cancer. – 1994. – Vol. 69. №6. – P.1120-1125.
46. Mitra A.P., Lin H., Datar R.H., et al. Molecular biology of bladder cancer: prognostic and clinical implications // Clin. Genitourin Cancer. – 2006. – №5. – P.67-77.
47. Mitra A., Birkhahn M., Cote R. p53 and retinoblastoma pathways in bladder cancer // World J. Urol. – 2007. – Vol. 25. №6. – P.563-571.
48. Mitra A.P., Cote R.J. Searching for novel therapeutics and targets: insights from clinical trials // Urol. Jncol. 2007. – Vol. 25. – P.341-343.
49. Mo L., Zheng X., Huang H.Y., et al. Hyperactivation of Ha-ras oncogene, but not Ink4a/Arf deficiency, triggers bladder tumorigenesis // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. №2. – P.314-325.
50. Natagima A. Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility // Can. Saude. Publica. – 2002. – Vol. 18. №2. – P.357-377.
51. Nonomura N., Nakai Y., Nakayama M., et al. The expression of thymidine phosphorylase is a prognostic predictor for the intravesical recurrence of superficial bladder cancer // Int. J. Clin. Oncol. – 2006. – №11. – P.297-302.
52. Obermann E.C., Meyer S., Hellge D., et al. Fluorescence in situ hybridization detects frequent chromosome 9 deletions and aneuploidy in histologically normal urothelium of bladder cancer patients // Onkol Rep. – 2004. – Vol. 11. №4. – P.745-751.
53. Ooi A., Herz F., Li S., et al. Ha-ras codon 12 mutation in papillary tumors of the urinary bladder: a retrospective study // Int. J. Oncol. – 1994. – Vol. 4. – P.85-90.
54. Ornitz D., Marie P. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease // Genes Dev. – 2002. – Vol. 16. – P.1446-1465.
55. Pasin E., Josephson D., Anirban P., et al. Superficial bladder cancer: An update on etiology, molecular development, classification, and natural history // Rev Urol. – 2008. – Vol. 10. №1. – P.31-43.
56. Pu R.T., Laitala L.E., Clark D.P. Methylation profiling of urothelial carcinoma in bladder biopsy and urine // Acta Cytol. – 2006. – Vol. 50. №5. – P.499-506.
57. Raspolini M.R., Nesi G., Baroni G., et al. p16 (INK4a) expression in urinary bladder carcinoma // Urol. Androl. – 2006. – Vol. 78. №3. – P.97-100.
58. Sanchez-Carbajo M., Cordon-Cardo C. Molecular alterations associated with bladder cancer progression // Semin. Oncol. – 2007. – Vol. 34. №2. – P.75-84.
59. Savelieva E., Belair C.D., Nawton M.A., et al. 20q gain

associates with immortalization: 20q13.2 amplification correlates with genome instability in human uroepithelial cells // *Oncogene*. – 1997. – Vol. 14. – P.551-560.

60. Shacter E., Sigmund A., Weitzman A. Chronic inflammation and cancer // *J Oncology*. – 2002. – Vol. 16. №2. – P.116-122.

61. Shen M., Hung R.J., Brennan P. Polymorphism of the DNA repair genes XRCC1, XRCC3 < XPD interaction with environmental exposure and bladder cancer risk in a case0control study in Northern Italy // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. – 2003. – Vol. 12. – P.1234-1240.

62. Shibata M., Shen M.V. The roots of cancer: stem cells and the basis for tumor heterogeneity // *Bioessays*. – 2013. – Vol. 35. №3. – P.253-260.

63. Stanley B.M. Management of superficial bladder cancer // *Campbells urology*. – 2002. – Vol. 4. – P.2785-2790.

64. Stenzl A., Cowan N.C., De Santis M., et al. Update of the clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma // *Actas Urol Esp*. – 2010. – Vol. 34. №1. – P.51-62.

65. Van Rhijn B.W., Burger M., Lotan Y., et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy // *Eur. Urol*. – 2009. – Vol. 56. №3. – P.430-442.

66. Wang J., Deng Y., Li L., et al. Association of GSTM1, CYP1A1 and CYP2E1 genetic polymorphisms with susceptibility to lung adenocarcinoma casecontrol study in Chinese population // *Cancer Sci*. – 2003. – Vol. 94. – P.448-452.

67. White A.C., Lowry W.E. Refining the role for adult stem cells as cancer cells of origin // *Trends Cell Biol*. – 2015. – Vol. 25. №1. – P.11-20.

#### Информация об авторах:

Долгих Дмитрий Владимирович – к.м.н., врач отделения онкоурологии Московской городской клинической онкологической больницы № 62; Широкопад Валерий Иванович – д.м.н., зав. отделением онкоурологии Московской городской клинической онкологической больницы № 62; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета, тел. 8(3812) 23-03-78, e-mail: prof\_dolgih@mail.ru.

#### Information About the Authors:

Dolgikh Dmitry V. – MD, PhD, doctor oncology the Moscow municipal clinical oncological hospital № 62; Shirocorad Valery I. – MD, PhD, DSc, department of oncology the Moscow municipal clinical oncological hospital № 62; Dolgikh Vladimir T. – MD, PhD, DSc, Professor, Honoured Scientist in Russia, Head of the Department of the Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, tel. (3812) 23-03-78, e-mail: prof\_dolgih@mail.ru.

© ТИРИКОВА О.В., КОЗЛОВА Н.М., ЕЛИСЕЕВ С.М., ГУМЕРОВ Р.Р., ВЕНЦАК Е.В. – 2015  
УДК 616.36-003.826-02:616.1

### ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Олеся Владимировна Тирикова<sup>1</sup>, Наталия Михайловна Козлова<sup>1</sup>, Сергей Михайлович Елисеев<sup>2,3</sup>,  
Руслан Рифович Гумеров<sup>3</sup>, Елена Владимировна Венцак<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии зав. – д.м.н., проф. Н.М. Козлова; <sup>2</sup>Ангарская городская больница №1, гл. врач – И.В. Крывовязый, отделение хирургии, зав. – С.М. Елисеев; <sup>3</sup>Научный центр хирургии и травматологии, директор – д.м.н., проф. В.А. Сорокинов, отделение ультразвуковой диагностики и миниинвазивной хирургии, зав. – к.м.н. Р.Р. Гумеров)

**Резюме.** Проведен аналитический обзор литературы по теме: диагностика неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Определены наиболее перспективные современные лабораторные и инструментальные методы исследования, проведен анализ их преимуществ и недостатков. Установлено, что основными проблемами диагностики НАЖБП является отсутствие, во-первых, определенных групп риска НАЖБП, что не обеспечивает своевременное выявление патологии, и во-вторых, отсутствие единого диагностического скрининга, который позволил бы в кратчайшие сроки с минимальными затратами подтвердить либо опровергнуть заболевание.

**Ключевые слова:** диагностика, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит.

### DIAGNOSTIC PROBLEMS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

O.V. Tirikova<sup>1</sup>, N.M. Kozlova<sup>1</sup>, S.M. Eliseev<sup>2,3</sup>, R.R. Gumerov<sup>3</sup>, E.V. Ventsak<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Angarsk City Hospital №1;

<sup>3</sup>Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia)

**Summary.** We have carried out an analytical review of the literature on the topic: diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). The most promising modern laboratory and instrumental methods of investigation and the analysis of their advantages and disadvantages have been defined. It has been found that the main problems of diagnosis of NAFLD is the absence of certain risk groups NAFLD, therefore, can not be provided timely detection of this pathology. Also, there is no single diagnostic screening that would as soon as possible with minimal cost to confirm or deny the disease.

**Key words:** diagnostics, nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время считается самой распространенной патологией печени в западных странах. Понятие НАЖБП объединяет спектр клинко-морфологических изменений печени, представленных стеатозом, неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), фиброзом и циррозом, развивающихся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах [3,11,56]. НАЖБП встречается во всех возрастных группах, но наибольшему риску ее развития подвержены женщины в возрасте

40-60 лет, имеющие признаки метаболического синдрома (МС) [56].

В РФ признаки жирового перерождения печени встречаются у 29,3% взрослого населения. Она тесно связана с дислипидемией, ожирением, резистентностью к инсулину (ИР) и гипертензией и в настоящее время рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома. В этой связи стремительное распространение ожирения, приобретенное в последние десятилетия характер «пандемии» у взрослых и детей во



всем мире, способствует увеличению фундаментальных и клинических исследований данной патологии [35]. Доказано, что диагноз НАЖБП связан с более низкой продолжительностью жизни и является главной причиной увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [48].

Об устойчивой корреляции между повышенным уровнем сывороточных ферментов и увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний также сообщается в популяционных исследованиях [27,56]. Учитывая, что патология сердечно-сосудистой системы занимает первое место в структуре заболеваемости и причин смерти населения, роль НАЖБП нельзя недооценивать. Так, в США за 2010 г. болезни сердца как причина смертности находились на первом месте и составляли 24,2% [32]. В России эта цифра гораздо выше и в 2012 году составила 56,7%.

Учитывая, что заболеваемость НАЖБ приобрела в последние десятилетия характер пандемии, чрезвычайно актуален вопрос о поиске повсеместно доступных инструментов скрининга данной патологии с целью последующей диспансеризации пациентов и оценки эффективности лечения [42].

Как это ни парадоксально – специфическим проявлением НАЖБП является отсутствие такового. Наиболее частый симптом – астения, реже отмечается не связанный с чем-либо дискомфорт в правом верхнем квадранте живота [5,37]. Поскольку клинические проявления болезни скудны, а болезненные явления отсутствуют, то пациенты, как правило, не предъявляют жалоб и НАЖБП выявляется случайно при исследовании по поводу другой патологии. Чаще всего болезнь диагностируется на основании повышения активности трансаминаз или «бессимптомной» гепатомегалии, которая выявляется более чем у половины (50-75%) больных [11,37]. Снижение мышечной массы имеет место у 15-30% больных, а такие признаки хронического заболевания печени, как телеангиоэктазии и пальмарная эритема, отмечаются еще реже [37,39].

Однако наличие каких-либо клинических проявлений и даже лабораторных данных еще не гарантирует, что диагностический скрининг НАЖБП будет проводиться. Причиной этого является недостаточная информированность врачей о данной патологии. В этой связи НАЖБП как самостоятельное заболевание клиницистами сильно недооценена [57]. В доказательство этого J.B. Kallman (2009) приводит результаты опроса врачей общей практики в США, который демонстрирует, что большинство из них не склонны рассматривать НАЖБП в качестве серьезного заболевания печени [35]. Аналогичное исследование, проведенное в Италии, показало, что лишь 4,7% респондентов указали метаболический синдром и НАЖБП, как возможную причину «неопределенной» упорной гипертрансаминаземии [43].

На первом этапе диагностики НАЖБП приходится дифференцировать от алкогольной жировой болезни печени (АЖБП), что представляет довольно серьезные трудности, поскольку объективных критериев на сегодняшний день не существует и единственный способ сделать это – анкетирование [53]. Доказано, что АЖБП развивается в случае длительного систематического приема алкоголя в суточной дозе более 20 г этилового спирта для женщин и 30 г для мужчин, либо других алкогольных напитков в эквивалентной дозе [8]. Однако субъективность данного диагностического теста заставляет относиться к нему критически.

Наряду с этим перед врачом стоит задача исключить другие внешние и внутренние причины, такие как вирусная инфекция, в том числе и вирусные гепатиты, аутоиммунные реакции, метаболические или наследственные факторы, а также наркотическое или токсическое воздействие, прием некоторых лекарственных препаратов (амиодарон, глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, дилтиазем, нифедипин, метотрексат, тамоксифен, кокаин, аспирин, пергекселена малеат) [46].

При анализе лабораторных данных, полученных в специализированных клиниках, цитоллиз описывается у 50-90% больных НАСГ. При этом соотношение АСТ/АЛТ редко превышает 2-х кратную величину. К сожалению, определение трансаминаз как метод диагностики НАЖБП обладает низкой чувствительностью и специфичностью [26]. Повышение их уровня не является постоянным симптомом и не может считаться самостоятельным маркером НАЖБП [26,43,58], а нормальный уровень не исключает наличие патологии печени [14,43].

У 30-60% больных НАСГ возможно повышение активности щелочной фосфатазы и гаммаглутаминтранспептидазы обычно не более чем в 2 раза [20]. У 10-25% больных выявляются гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела, роль которых, однако, еще не установлена [2,28].

Примерно у 20-80% больных НАСГ выявляется гиперлипидемия. Характерно, что при гипертриглицеридемии НАСГ развивается чаще, чем при гиперхолестеринемии [16].

Ряд исследований отмечают роль ферритина в диагностике жирового поражения печени [44,46]. Доказано, что повышение его уровня в 1,5 раза выше нормы коррелирует с тяжестью жирового поражения печени [46]. При этом уровень сывороточного железа зачастую обратно пропорционален, что может быть связано с уровнем гепсидина, вырабатываемого печенью, что способствует усилению поглощения и переработки железа из трансферрина в ферритин [44]. Однако значение ферритина как независимого маркера НАЖБП окончательно не доказано, а роль в комплексной оценке поражения печени еще предстоит установить.

Другим направлением диагностики НАЖБП является оценка выраженности фиброза печени. Основными биомаркерами которого являются гиалуроновая кислота и коллаген типа IV. При уровне гиалуроновой кислоты  $\geq 1200$  нг/мл фиброз сомнителен, но уже при значениях  $\geq 2100$  нг/мл весьма вероятен [40].

Инструментальные методы, такие как традиционные УЗС, КТ и МРТ, позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии [7,29].

Однако, учитывая, что не у всех пациентов с НАЖБП, особенно на стадии стеатоза, имеется повышение трансаминаз, то для сортировки претендентов на УЗС D. Bedogni и соавт. (2006) был предложен индекс ожирения печени FLI – Fatty Liver Index. Алгоритм, предусматривает определение ИМТ, окружности талии, триглицеридов и ГГТ. При уровне FLI  $<30$  вероятность жировой дистрофии низкая, а при FLI  $\geq 60$  высокая [9].

УЗС-признаками стеатоза является повышение эхогенности печени по сравнению с паренхимой коркового слоя почек, яркий рисунок с сосудистым размытием, легко определяемым глубоким затуханием волны, и очаговый гипостеатоз [18]. Наличие всех четырех знаков позволяет с уверенностью диагностировать жировую дистрофию печени.

Преимуществами ультразвукового исследования печени являются: безопасность и низкая стоимость, что делает возможным проведение повторных исследований [38]. Недостатками – невозможностью определять начальный стеатоз, отличать его от НАСГ, а также зависимость от габитуса пациента и опыта исследователя, что снижает значимость метода [46]. По имеющимся данным чувствительность УЗС колеблется от 60% до 94%, а специфичность от 77% до 95% [34,55]. Это объясняется различным количеством содержания жира в печени, поэтому чувствительность ультразвука возрастает с увеличением степени жировой инфильтрации [18,38]. В то же время диагностическая точность снижается при ожирении. Так у пациентов с индексом массы тела  $>40$  кг/м<sup>2</sup> чувствительность и специфичность УЗС снижается до 49% и 75% соответственно [41].

Поскольку между объемной и линейной скоростью кровотока и выраженностью фиброза печени имеется корреляция [30], то определенные надежды возлагались на доплерографию [12]. Однако вскоре было установлено, что точность измерения показателей портального кровотока с целью диагностики фиброза сомнительна, а клиническое значение доплерографии для этой цели невысоко [54].

Высокими возможностями в выявлении стеатоза обладает КТ [36]. КТ-признаком жировой дистрофии печени считается плотность 50-75 ед. Н, а также уменьшение её на 10 и более ед. Н от плотности селезенки при внутривенном контрастном усилении [51,55]. Чувствительность и специфичность метода составляет 43-95% и 90% соответственно [55]. Основными недостатками метода являются: радиационное воздействие, невозможность выявлять начальный или умеренный фиброз и некротическое воспаление [46]. Кроме того, эффективность исследования резко снижается при содержании жира в печеночной паренхиме ниже 5-30% [50].

МРТ в сравнении с КТ имеет наибольшие перспективы в плане определения содержания жира и основан на способности протонов водорода менять спин (магнитный момент), в результате чего изменяется его пространственная ориентация. Метод позволяет определить не только качественное, но и количественное содержание жира [47]. Благодаря этому данный диагностический метод может рассматриваться как альтернатива биопсии для оценки эффективности терапии НАЖБП [33]. Благодаря высокой точности МРТ позволяет диагностировать стеатоз уже при 3% содержании жира в печени [24]. Чувствительность и специфичность МРТ составляет 81% и 100% соответственно [55].

Перспективным методом диагностики НАЖБП является МРТ-спектроскопия [13], позволяющая осуществить неинвазивное изучение не только химического состава печени, но и метаболических процессов, в ней протекающих [20].

Разновидностью МРТ является <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопия, основанная на изучении магнитного резонанса ядер фосфора. Было установлено, что диффузные заболевания печени связаны с увеличением уровня фосфомоноэстеразы и снижением уровня фосфодиэфиров. Считается, что это связано с повреждением гепатоцитов и ведет к повышенному обмену фосфолипидов клеточных мембран и (или) изменению метаболизма глюкозы. При этом выраженность изменений, регистрируемых при ЯМР-спектроскопии, усиливается по мере нарастания тяжести заболевания и функциональных нарушений [17]. Было доказано, что количественная оценка содержания фосфодиэфиров позволяет судить о выраженности фиброза. Чувствительность и специфичность для отличия лёгкого (F0-2) и тяжелого (F3-4) фиброза составляет 81% и 69% соответственно [45]. Данный вид диагностики в настоящее время еще не нашел широкого клинического применения. Тем не менее, предполагается, что нарушение энергетического обмена гепатоцитов может быть неотъемлемой частью прогрессирования стеатоза в стеатогепатит, а учитывая, что эти изменения могут быть количественно оценены при <sup>31</sup>P МР-спектроскопии, то в скором времени это может послужить основанием для дифференциальной диагностики этих двух состояний [36].

Однако, несмотря на столь внушительные показатели ни один из приведенных выше методов диагностики не позволяет значимо отличить легкий фиброз и некротическое воспаление от простого стеатоза [7,29]. Отчасти эту проблему решают новые неинвазивные методы диагностики: УЗС-эластография и МРТ-эластография.

Эластография (Фиброскан) является достаточно эффективным современным методом лучевой диагностики поражений печени. Метод основан на измерении жесткости путем регистрации отраженных низкочастотных волн от паренхимы органа, что позволяет с достаточно

высокой значимостью определить выраженность фиброза [25,52]. Нормальными значениями плотности являются  $\leq 5,8$  кПа, что соответствует стадии фиброза F0 по шкале METAVIR [10]. Стадии F1 соответствует плотность в диапазоне 5,9-7,2 кПа, для F2 – 7,3-9,5 кПа, для F3 – 9,6-12,5 кПа, для F4 –  $>12,5$  кПа. При циррозе печени значения жесткости колеблются в диапазоне от 12,5 до 75,4 кПа [25].

Однако существенным ограничением метода является снижение значимости результатов у пациентов с избыточным весом, а учитывая, что большинство больных НАЖБП страдают ожирением, данное обстоятельство является существенным недостатком [25]. Таким образом, несмотря на достаточно высокую эффективность, эластография также не может рассматриваться в качестве альтернативы биопсии [19]. Основными недостатками метода являются: дороговизна, зависимость от опыта специалиста, ограничение точности у пациентов с ИМТ  $>30$  [46].

Некоторых из этих проблем лишена МРТ-эластография. Этот метод позволяет выявлять заболевания печени на основании изменения жесткости паренхимы [22]. Оценка выраженности фиброза и воспаления осуществляется посредством шкалы METAVIR (1994), которая изначально была разработана для морфологической оценки изменений печени, но впоследствии стала использоваться как эталон для оценки эффективности лучевых методов диагностики данной патологии [1]. По данным R. Rustogi (2012), чувствительность метода в дифференцировке фиброза F3-4 от F0-2 составляет 85,4%, специфичность – 88,4% [49]. В отличие от ультразвуковой эластографии, данный метод не требует акустического окна, не слишком зависит от опыта исследователя и относительно независим от габитуса пациента [59]. Недостатком метода являются его дороговизна [46]. Однако, основное противопоказание к использованию любой разновидности МРТ – это наличие металлических имплантов [12].

С целью облегчения диагностики НАЖБП были предложены диагностические шкалы: NFS [7] и BARD [31]. В NFS (NAFLD fibrosis score) используются легкодоступные независимые маркеры фиброза, такие как возраст, уровень глюкозы сыворотки крови, индекс массы тела (ИМТ), количество тромбоцитов, альбумин, и коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ). Использование шкалы позволяет с достаточно высокой долей вероятности выявлять фиброз примерно у 3/4 пациентов с НАЖБ, и лишь 25% требуется проведение биопсии. Диагностическая точность составляет 88%, специфичность – 82% [7].

Шкала BARD, предложенная S.A. Harrison и соавт. (2008), пожалуй, наиболее простая, а потому – наиболее надежная. Для диагностики фиброза в ней учитываются лишь три показателя: ИМТ, коэффициент де Ритиса, и наличие сахарного диабета 2 типа. Отрицательная прогностическая ценность, по заявлению авторов, составляет 96% [31].

Другие шкалы, такие как Original European Liver Fibrosis Panel (OELF) или Enhanced Liver Fibrosis (ELF), также являются достаточно точными неинвазивными средствами диагностики фиброза. Отрицательная прогностическая ценность составляет 82% и 89% соответственно [29].

Поскольку печеночные тесты не специфичны и не всегда коррелируют с гистологическими изменениями (повреждение, воспаление, фиброз), а известные инструментальные методы диагностики имеют определенные ограничения и погрешности, то биопсия печени заслуженно занимает центральное место в диагностике НАЖБП и считается «золотым стандартом» оценки воспаления и фиброза [15]. Однако, ее применение ограничено инвазивностью, стоимостью и осложнениями [38,46]. Кроме того, для адекватной оценки необходимо получение биоптата длиной минимум 25 мм с захватом не менее 11 портальных трактов. Однако,

Министерством Здравоохранения РФ биопсия печени как средство диагностики НАЖБП не утверждена. В то же время, во многих странах Европы, Азии и США показаниями для её выполнения считается наличие предикторов фиброза: возраст старше 45 лет, ИМТ > 30, сахарный диабет типа 2, отношение АСТ/АЛТ > 1, повышение уровня триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л и уровень АЛТ, вдвое превышающие референтное значение [6].

Динамическое наблюдение за фиброзом печени с помощью биопсии затруднено ввиду описанных ограничений и инвазивности самого метода. Все это сделало необходимым поиск надежных неинвазивных методов диагностики фиброза печени. В этой связи перспективным оказалось создание неинвазивных тестов, основанных на комбинации непрямых маркеров фиброза печени. Наиболее распространенной является диагностическая панель тестов FibroTest-ActiTest (BioPredictive, Франция, определяет стадию фиброза) или FibroSURE (Labcorp, США) [1,4].

Серологические маркеры фиброза печени разделяют на прямые, отражающие динамику количества фиброзных волокон и веществ, их составляющих, и непрямые (суррогатные) – уровень ферментов печени: АЛТ, АСТ, свидетельствующие о нарушении функции печени при выраженном фиброзе и циррозе печени. Считается, что уровень АСТ имеет более сильную связь с фиброзом, чем уровень АЛТ. Соотношение АСТ/АЛТ > 1 является значимым показателем выраженной стадии фиброза печени [21].

Неинвазивная диагностика фиброза печени с применением методики FibroTest-ActiTest (определяется стадия фиброза и индекс гистологической активности) предназначена для своевременной оценки стадии фиброза и контроля за его развитием на фоне терапии, а также для оценки воспалительного процесса в печеночной ткани.

FibroTest включает 5 биохимических показателей: альфа 2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, гамма-глутамилтрансферидаза, общий билирубин. ActiTest включает перечисленные выше 5 компонентов и дополнительно АЛТ. Диагностическая точность метода – более 70% [1,4,23].

Благодаря применению FibroTest число необходимых биопсий печени сокращается на 46% [23]. Особенно это актуально у больных, которым проведение БП сопряжено с определенными трудностями или риском геморрагических осложнений (коагулопатия, тромбоцитопения, заболевания крови) или при отказе пациента, а также для оценки стадии фиброза в динамике.

В заключение необходимо отметить, что несмотря на отсутствие сформированных стандартов диагностики НАЖБП, все пациенты, имеющие высокую вероятность наличия данной патологии, и особенно НАСГ, должны быть прицельно обследованы на предмет морфофункционального состояния печени с использованием имеющихся диагностических средств. Своевременная диагностика НАЖБП и выявление возможных факторов риска неблагоприятного течения заболевания чрезвычайно важны, поскольку позволяют выбрать адекватный метод лечения, препятствующий дальнейшему прогрессированию заболевания.

Таким образом, не существует объективного метода дифференциальной диагностики НАЖБП с алкогольной болезнью печени. Требуют уточнения группы риска НАЖБП и разработка диагностического алгоритма. Актуален вопрос выбора оптимального метода неинвазивной оценки стеатоза, НАСГ и фиброза. Решение всех перечисленных проблем может быть достигнуто в ходе масштабных многоцентровых РКИ, включающих обязательную биопсию печени, а также последующего их мета-анализа.

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

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 12.07.2015 г

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вялов С.С. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома: жировая печень и атеросклероз // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14. №5. – С.41-45.
2. Гогин Е.Е., Бубнова М.Г., Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Как предотвратить трагическое развитие событий у кардиологического больного? // Лечащий врач. – 2007. – №3. – С.34-35.
3. Давыдова А.В. Неалкогольный стеатогепатит: современные данные // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – №6. – С.96-101.
4. Малова Е.С., Еремина О.Ф., Юшук Н.Д., Балмасова И.П. Метаанализ неинвазивных способов определения стадий фиброза печени у больных хроническими гепатитами В и С // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – №8. – С.118-126.
5. Сайфутдинов Р.Г. Неалкогольный стеатогепатит // Практическая медицина. – 2008. – №32. – С.22-24.
6. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – №1. – С.3-9.
7. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. №6 – P.1356-1362.
8. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // Hepatology. – 2007. – Vol. 45. №4. – P.846-854.
9. Becker U., Deis A., Sørensen T.I., et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study // Hepatology. – 1996. – Vol. 23. – P.1025-1029.
10. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al. The Fatty Liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population // BMC Gastroenterology. – 2006. – Vol. 6. – P.33-38.
11. Bedossa P., Poynard T. The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C // Hepatology. – 1996. – Vol. 24. – P.289-293.
12. Bellentani S., Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // Annals of Hepatology. – 2009. – Vol. 8. №1 – P.4-8.
13. Bonekamp S., Kamel I., Solga S., Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? // Journal of Hepatology. – 2009. – Vol. 50. №1. – P.17-35.
14. Bredella M.A., Ghomi R.H., Thomas B.J., et al. Breath-hold 1H-magnetic resonance spectroscopy for intrahepatic lipid quantification at 3 Tesla // Journal of Computer Assisted Tomography. – 2010. – Vol. 34. №3. – P.372-376.
15. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P.1387-1395.
16. Brunt E.M. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – Vol. 7. – P.195-203.
17. Dagnelie P.C., Leij-Halfwerk S. Magnetic resonance spectroscopy to study hepatic metabolism in diffuse liver diseases, diabetes and cancer // World Journal of Gastroenterology. – 2010. – Vol. 16. №13. – P.1577-1586.
18. Dasarthy S., Dasarthy J., Khiyami A., et al. McCullough Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study // Journal of Hepatology. – 2009. – Vol. 51. №6. – P.1061-1067.



19. Delgado J.-S. Evolving trends in nonalcoholic fatty liver disease // *European Journal of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 19. – P.75-82.
20. Dezortova M., Taimr P., Skoch A., et al. Etiology and functional status of liver cirrhosis by 31P MR spectroscopy // *World Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 11. – P.6926-6931.
21. Dinesen L., Caspary W. F., Chapman R. W., et al. 13C-methacetin-breath test compared to also noninvasive biochemical blood tests in predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C // *Digestive and Liver Disease*. – 2008. – Vol. 40. №9. – P.743-748.
22. Ehman R.L., Kim D., Kim W.R., et al. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography // *Radiology*. – 2013. – Vol. 268. №2. – P.411-419.
23. Fierbinteanu-Braticevici C., Andronescu D., Usvat R., et al. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15 (44). – P.5525-5532.
24. Fishbein M., Castro F., Cheruku S., et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 39. – P.619-625.
25. Foucher J., Chanteloup E., Vergniol J., et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P.403-408.
26. Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E., et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease // *American Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 121. – P.72-78.
27. Goessling W., Massaro J.M., Vasan R.S., et al. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135. №6. – P.1935-1944.
28. Gordon F.D., Sheth S.G., Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis // *Annals of Internal Medicine*. – 1997. – Vol. 126. №2. – P.137-145.
29. Guha I.N., Parkes J., Roderick P., et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47. №2. – P.455-460.
30. Haktanir A., Cihan B. S., Çelenk Ç., Cihan S. Value of doppler sonography in assessing the progression of chronic viral hepatitis and in the diagnosis and grading of cirrhosis // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2005. – Vol. 24. – P.311-321.
31. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L., et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. №10. – P.1441-1447.
32. Health, United States, 2012: With Special Feature on Emergency Care – Hyattsville, MD, 2014. – 489 p.
33. Hussain H.K., Chenevert T.L., Londy F.J., et al. Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display-early experience // *Radiology*. – 2005. – Vol. 237. – P.1048-1055.
34. Joseph A.E., Savarymattu S.H., Al-Sam S., et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease // *Clinical Radiology*. – 1991. – Vol. 43. – P.26-31.
35. Kallman J.B., Arsalla A., Park V., et al. Screening for hepatitis B, C and non-alcoholic fatty liver disease: a survey of community-based physicians // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2009. – Vol. 29. №9. – P.1019-1024.
36. Lall C.G., Aisen A.M., Bansal N., Sandrasegaran K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *American Journal of Roentgenology*. – 2008. – Vol. 190. №4. – P.993-1002.
37. Lee R.G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients // *Human Pathology*. – 1989. – Vol. 20. – P.594-598.
38. Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee // *Digestive and Liver Disease*. – 2010. – Vol. 42. – P.272-282.
39. Ludwig J., Mc Gill D.B., Lindor K.D. Nonalcoholic steatohepatitis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 1997. – Vol. 12. – P.398-403.
40. Miele L., Forgiione A., La Torre G., et al. Serum levels of hyaluronic acid and tissue metalloproteinase inhibitor-1 combined with age predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis in a pilot cohort of subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Translational Research*. – 2009. – Vol. 154. – P.194-201.
41. Mottin C.C., Moretto M., Padoin A.V., et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients // *Obesity Surgery*. – 2004. – Vol. 14. – P.635-637.
42. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non invasive tests for liver disease severity // *Annals of Medicine*. – 2011. – Vol. 43. №8. – P.617-649.
43. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S., Day C.P. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines // *Journal of Hepatology*. – 2013. – Vol. 59. №4. – P.859-871.
44. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science*. – 2004. – Vol. 306. – P.2090-2093.
45. Noren B., Forsgren M.F., Dahlqvist Leinhard O., et al. Separation of advanced from mild fibrosis in diffuse liver disease using 31P magnetic resonance spectroscopy // *European Journal of Radiology*. – 2008. – Vol. 66. №2. – P.313-320.
46. Paredes A.H., Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Clinics in Liver Disease*. – 2012. – Vol. 16. №2. – P.397-419.
47. Qayyum A., Goh J.S., Kakar S., et al. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques - initial experience // *Radiology*. – 2005. – Vol. 237. – P.507-511.
48. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol. 49. №4. – P.608-612.
49. Rustogi R., Horowitz J., Harmath C., et al. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2012. – Vol. 35. №6. – P.1356-1364.
50. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M., et al. The utility of saadeh imaging in nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P.745-750.
51. Sanyal A.J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P.1705-1725.
52. Sasso M., Miette V., Sandrin L., Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 36. – P.13-20.
53. Scaglioni F., Ciccio S., Marino M., Bedogni G. ASH and NASH // *Digestive Diseases*. – 2011. – Vol. 29. №2. – P.202-210.
54. Shen L., Li J.Q., Zenget M.D., et al. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of liver fibrosis due to chronic virus hepatitis // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 12. – P.1292-1295.
55. Strauss S., Gavish E., Gottlieb P., Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver // *American Journal of Roentgenology*. – 2007. – Vol. 189. – P.320-323.
56. Targher G., Chonchol M., Miele L., et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2009. – Vol. 35. – P.277-287.
57. Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – Vol. 34. №3. – P.274-285.
58. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140. – P.124-131.
59. Xanthakos S.A., Podberesky D.J., Serai S.D., et al. Use of magnetic resonance elastography to assess hepatic fibrosis in children with chronic liver disease // *Journal of Pediatrics*. – 2014. – Vol. 164. №1. – P.186-188.

## REFERENCES

1. Vyalov S. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome: fatty liver and atherosclerosis // *Consilium medicum*. – 2012. – Vol. 14. №5 – P.41-45. (in Russian)

2. Going E.E., Bubnov M.G., Tkachev O., Vertkin A.L. How to prevent the tragic developments in cardiac patients? // *Therapevt.* – 2007. – №3. – P.34-35. (in Russian)
3. Davydova A.V. Nonalcoholic steatohepatitis: modern data // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2006. – №6. – P.96-101. (in Russian)
4. Malova E.S., Eremina O.F., Yushchuk N.D., Balmasova I.P. A meta-analysis of non-invasive methods of determining the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C // *Kubanskij Meditsinskij Zhurnal.* – 2010. – №8. – P.118-126. (in Russian)
5. Saifutdinov R.G. Nonalcoholic steatohepatitis // *Practicheskaja Meditsina.* – 2008. – №32. – P.22-24. (in Russian)
6. Truhan D.I. Nonalcoholic fatty liver disease in the practice of the first contact // *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii.* – 2012. – №1. – P.3-9. (in Russian)
7. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 30. №6 – P.1356-1362.
8. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45. №4. – P.846-854.
9. Becker U., Deis A., Surense T.I., et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 23. – P.1025-1029.
10. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al. The Fatty Liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population // *BMC Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 6. – P.33-38.
11. Bedossa P., Poynard T. The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 24. – P.289-293.
12. Bellentani S., Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Annals of Hepatology.* – 2009. – Vol. 8. №1 – P.4-8.
13. Bonekamp S., Kamel I., Solga S., Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? // *Journal of Hepatology.* – 2009. – Vol. 50. №1. – P.17-35.
14. Bredella M.A., Ghomi R.H., Thomas B.J., et al. Breath-hold 1H-magnetic resonance spectroscopy for intrahepatic lipid quantification at 3 Tesla // *Journal of Computer Assisted Tomography.* – 2010. – Vol. 34. №3. – P.372-376.
15. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P.1387-1395.
16. Brunt E.M. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* – 2010. – Vol. 7. – P.195-203.
17. Dagnelie P.C., Leij-Halfwerk S. Magnetic resonance spectroscopy to study hepatic metabolism in diffuse liver diseases, diabetes and cancer // *World Journal of Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 16. №13. – P.1577-1586.
18. Dasarthy S., Dasarthy J., Khiyami A., et al. McCullough Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study // *Journal of Hepatology.* – 2009. – Vol. 51. №6. – P.1061-1067.
19. Delgado J.-S. Evolving trends in nonalcoholic fatty liver disease // *European Journal of Internal Medicine.* – 2008. – Vol. 19. – P.75-82.
20. Dezortova M., Taimr P., Skoch A., et al. Etiology and functional status of liver cirrhosis by 31P MR spectroscopy // *World Journal of Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 11. – P.6926-6931.
21. Dinesen L., Caspary W. F., Chapman R. W., et al. 13C-methacetin-breath test compared to also noninvasive biochemical blood tests in predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C // *Digestive and Liver Disease.* – 2008. – Vol. 40. №9. – P.743-748.
22. Ehman R.L., Kim D., Kim W.R., et al. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography // *Radiology.* – 2013. – Vol. 268. №2. – P.411-419.
23. Fierbinteanu-Braticevici C., Andronescu D., Usvat R., et al. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis // *World Journal of Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 15 (44). – P.5525-5532.
24. Fishbein M., Castro F., Cheruku S., et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound // *Journal of Clinical Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 39. – P.619-625.
25. Foucher J., Chanteloup E., Vergniol J., et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P.403-408.
26. Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E., et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease // *American Journal of Medicine.* – 2008. – Vol. 121. – P.72-78.
27. Goessling W., Massaro J.M., Vasan R.S., et al. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 135. №6. – P.1935-1944.
28. Gordon F.D., Sheth S.G., Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis // *Annals of Internal Medicine.* – 1997. – Vol. 126. №2. – P.137-145.
29. Guha I.N., Parkes J., Roderick P., et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47. №2. – P.455-460.
30. Haktanir A., Cihan B. S., Çelenk Ç., Cihan S. Value of doppler sonography in assessing the progression of chronic viral hepatitis and in the diagnosis and grading of cirrhosis // *Journal of Ultrasound in Medicine.* – 2005. – Vol. 24. – P.311-321.
31. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L., et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease // *Gut.* – 2008. – Vol. 57. №10. – P.1441-1447.
32. Health, United States, 2012: With Special Feature on Emergency Care – Hyattsville, MD, 2014. – 489 p.
33. Hussain H.K., Chenevert T.L., Londy F.J., et al. Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display—early experience // *Radiology.* – 2005. – Vol. 237. – P.1048-1055.
34. Joseph A.E., Savarymuttu S.H., Al-Sam S., et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease // *Clinical Radiology.* – 1991. – Vol. 43. – P.26-31.
35. Kallman J.B., Arsalla A., Park V., et al. Screening for hepatitis B, C and non-alcoholic fatty liver disease: a survey of community-based physicians // *Alimentary Pharmacology and Therapeutic.* – 2009. – Vol. 29. №9. – P.1019-1024.
36. Lall C.G., Aisen A.M., Bansal N., Sandrasegaran K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *American Journal of Roentgenology.* – 2008. – Vol. 190. №4. – P.993-1002.
37. Lee R.G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients // *Human Pathology.* – 1989. – Vol. 20. – P.594-598.
38. Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee // *Digestive and Liver Disease.* – 2010. – Vol. 42. – P.272-282.
39. Ludwig J., Mc Gill D.B., Lindor K.D. Nonalcoholic steatohepatitis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 1997. – Vol. 12. – P.398-403.
40. Miele L., Forgiione A., La Torre G., et al. Serum levels of hyaluronic acid and tissue metalloproteinase inhibitor-1 combined with age predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis in a pilot cohort of subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Translational Research.* – 2009. – Vol. 154. – P.194-201.
41. Mottin C.C., Moretto M., Padoin A.V., et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients // *Obesity Surgery.* – 2004. – Vol. 14. – P.635-637.
42. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non invasive tests for liver disease severity // *Annals of Medicine.* – 2011. – Vol. 43. №8. – P.617-649.
43. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S., Day C.P. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines // *Journal of Hepatology.* – 2013. – Vol. 59. №4. – P.859-871.
44. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science.* – 2004. – Vol. 306. – P.2090-2093.
45. Noren B., Forsgren M.F., Dahlqvist Leinhard O., et al. Separation of advanced from mild fibrosis in diffuse liver disease using 31P magnetic resonance spectroscopy // *European Journal of Radiology.* – 2008. – Vol. 66. №2. – P.313-320.
46. Paredes A.H., Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Clinics in Liver Disease.* – 2012. – Vol. 16. №2. – P.397-419.
47. Qayyum A., Goh J.S., Kakar S., et al. Accuracy of liver

fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques - initial experience // Radiology. – 2005. – Vol. 237. – P.507-511.

48. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease // Journal of Hepatology. – 2008. – Vol. 49. №4. – P.608-612.

49. Rustogi R., Horowitz J., Harmath C., et al. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2012. – Vol. 35. №6. – P.1356-1364.

50. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M., et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P.745-750.

51. Sanyal A.J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P.1705-1725.

52. Sasso M., Miette V., Sandrin L., Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. – 2012. – Vol. 36. – P.13-20.

53. Scaglioni F., Ciccio S., Marino M., Bedogni G. ASH and NASH // Digestive Diseases. – 2011. – Vol. 29. №2. – P.202-210.

54. Shen L., Li J.Q., Zeng M.D., et al. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of liver fibrosis due to

chronic virus hepatitis // World Journal of Gastroenterology. – 2006. – Vol. 12. – P.1292-1295.

55. Strauss S., Gavish E., Gottlieb P., Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver // American Journal of Roentgenology. – 2007. – Vol. 189. – P.320-323.

56. Targher G., Chonchol M., Miele L., et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2009. – Vol. 35. – P.277-287.

57. Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2011. – Vol. 34. №3. – P.274-285.

58. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140. – P.124-131.

59. Xanthakos S.A., Podberesky D.J., Serai S.D., et al. Use of magnetic resonance elastography to assess hepatic fibrosis in children with chronic liver disease // Journal of Pediatrics. – 2014. – Vol. 164. №1. – P.186-188.

#### Информация об авторах:

Тирикова Олеся Владимировна – ассистент кафедры факультетской терапии, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, ИГМУ, кафедра факультетской терапии, e-mail: otirikova@mail.ru; Козлова Наталия Михайловна – д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии, тел. (3952) 243433, e-mail: natkova@yandex.ru; Елисеев Сергей Михайлович – врач-хирург, заведующий хирургическим отделением, 665830, г. Ангарск, ул. Горького, д. 24, тел. (3955) 523787, e-mail: esm\_74@mail.ru; Гумеров Руслан Рифович – врач-хирург, к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики и миниинвазивной хирургии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 469566; e-mail: rgumerov@mail.ru; Венцак Елена Владимировна – ассистент кафедры факультетской терапии, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, ИГМУ, кафедра факультетской терапии.

#### Information About the Authors:

Tirikova Olesia V. – physician, assistant lecturer of the Department of Faculty Therapy of Irkutsk State Medical University, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania Str., 1, ISMU, e-mail: otirikova@mail.ru; Kozlova Natalia M. – MD, PhD, head of the Department of Faculty Therapy of Irkutsk State Medical University, tel. (3952) 243433, e-mail: natkova@yandex.ru; Eliseev Sergey M. – MD, the head of the Surgical Department of the Angarsk City Hospitals, 665830, Russia, Angarsk, Gorky Str., 24, tel. (3955) 523787, e-mail: esm\_74@mail.ru; Gumerov Ruslan R. – MD, PhD, the head of the Department of Ultrasound Diagnostics and Miniinvasive Surgery, Scientific Center of Surgery and Traumatology, 664003, Russia, Irkutsk, Bortsov Revolutsii Str., 1, tel. (3952) 469566; e-mail: rgumerov@mail.ru; Vencak Elena V. – physician, assistant lecturer of the Department of Faculty Therapy of Irkutsk State Medical University.

© ШУСТ Ю.А., ЖЕСТОВСКАЯ С.И. – 2015  
УДК 616.8-07

### НЕЙРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОМАТИЧЕСКИМИ И ТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ В АСПЕКТЕ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Юлия Александровна Шуст, Светлана Ивановна Жестовская

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра лучевой диагностики, зав. – д.м.н., проф. С.И. Жестовская)

**Резюме.** В представленном обзоре описаны основные современные методы функциональной диагностики периферических нейропатий у пациентов с травматическими повреждениями конечностей и соматической патологией (сахарный диабет, множественная миелома, хроническая почечная недостаточность, болезнь Шарко-Мари Тютта). Приводится сравнение диагностических возможностей различных методов исследования – электронейромиографии, термографии, рентгенологических методов, включая компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию с методом ультразвукового исследования. Анализ литературы проводится в аспекте информативности, доступности, необременительности для пациентов, возможности использования ультразвукового сканирования в качестве скринингового метода, а также для динамического наблюдения за состоянием периферических нервных стволов и сплетений, в том числе при туннельных синдромах.

**Ключевые слова:** периферические нейропатии, ультразвуковая диагностика, туннельный синдром.

### NEUROPATHY IN PATIENTS WITH SOMATIC AND TRAUMATIC INJURIES IN TERMS OF RADIATION DIAGNOSTICS

Yu.A. Shust, S.I. Zhestovskaya

(Krasnoyarsk Medical State University named after V.F. Vojno-Yasenetsky, Russia)

**Summary.** This review describes the basic modern methods of functional diagnostics of peripheral neuropathies in patients with traumatic injuries of limbs and somatic diseases (diabetes, multiple myeloma, chronic renal failure, a disease of Charcot-Marie Tutta). It contains the comparison of the diagnostic capabilities of different research methods –



electroneuromyography, thermography, X-ray techniques, including computed tomography, magnetic resonance imaging against ultrasound examination method. Analysis of the literature is carried out in terms of information content, availability, easiness of performing for patients, the possibility of using ultrasound scanning as a screening method as well as for the dynamic monitoring of the state of the peripheral nerve trunks and plexus, including the tunnel syndrome.

**Key words:** peripheral neuropathy, ultrasound diagnostics, carpal tunnel syndrome.

### Этиология и эпидемиология нейропатий

Нейропатии – группа заболеваний периферических нервов конечностей, проявляющихся нарушением функций или патологическими структурными изменениями в нерве [12]. Среди этиологических факторов повреждения периферических нервов часто встречается травматизм. Число травматических невропатий варьирует в пределах от 1,5 до 6% от числа всех травм конечностей [5,6,13]. Повреждения нервов являются одним из тяжелых видов травм, которые обуславливают полную или частичную нетрудоспособность, вынуждают больных менять профессию и нередко становятся причиной инвалидности [11,45]. Количество пациентов с травмами нервов в последние годы неуклонно увеличивается [10,24,26,33]. В большинстве случаев встречаются сочетанные травмы нервов и сухожилий, а в 24,4% случаев повреждаются все анатомические структуры – нервы, кости, магистральные сосуды и сухожилия [10,18,22,26,29,58,77], что в значительной мере способствует неблагоприятному прогнозу, ухудшает результаты лечения и заметно снижает качество жизни пациентов. По статистике чаще всего поражаются нервы верхних конечностей – 41,9% от всех повреждений периферических нервов [3,24,25,33].

Важными в этиологии периферических нейропатий являются соматические заболевания. Поражения периферической нервной системы встречаются почти у половины пациентов с соматической патологией. При этом периферические нейропатии при различных заболеваниях имеют ряд общих характеристик. Как правило, это симметричные поражения периферических нервов, дистальных отделов конечностей (чаще нижних, особенно при диабете и терминальной почечной недостаточности). В нервных стволах определяются диффузные очаги демиелинизации и, как следствие, развиваются дистрофические изменения в мышцах, связанная с ними слабость дистальных отделов конечностей, болевой, парестетический и другие синдромы [67]. Неврологические расстройства, сопутствующие основным заболеваниям и синдромам – сахарному диабету, хронической почечной недостаточности (ХПН), множественной миеломе, существенно утяжеляют течение заболевания. Неврологические расстройства при соматической патологии преимущественно представлены туннельными синдромами [7,27,33].

### Причины туннельных синдромов

К причинам возникновения компрессионных (туннельных) синдромов по данным разных авторов в 15-85% случаев относятся профессиональная и/или бытовая нагрузка на мышцы и фасции в районе туннеля (постоянная микротравматизация, вызывающая хроническое воспаление), травматические поражения костей и мягких тканей, аномалии и варианты строения тканей, и, как уже указывалось, соматические и наследственные заболевания (эндокринопатии, болезни обмена, полиартриты ревматической и иной природы, наследственная болезнь Шарко-Мари-Тута), сопровождаемые морфологическими изменениями в области туннеля [44,70].

### Диагностика туннельных синдромов

Диагностика туннельных синдромов, особенно в начальной стадии заболевания, представляет определенные трудности. Диагноз основывается на данных анамнеза, клинической картины и тщательного неврологического обследования [2,5,11,13,22].

Зарубежные исследователи считают, что именно ультразвуковое исследование, позволяющее непосредственно визуализировать компрессию нерва в туннельном канале и последующие структурные изменения

внутри нервного ствола, является наиболее перспективным методом [78].

Вопросы неинвазивной инструментальной диагностики повреждений периферических нервов неоднократно освещались в отечественной и зарубежной литературе [5,8,10,11,39,43,46,76]. Основная масса публикаций была посвящена таким функциональным методам диагностики состояния нервов, как электронейромиография (ЭНМГ) и термография [17,19,21,36,39,43,55,76]. Именно электрофизиологические методы, состоящие в регистрации электрической активности (биопотенциалов) скелетных мышц, иннервируемых интересующим нервным стволом, наряду с обязательным клинико-неврологическим обследованием являлись основными методами диагностики повреждений периферической нервной системы, определяющими дальнейшую тактику лечения пациента, вплоть до конца XX-го века. Эти методы долгое время являлись одними из основных в диагностике повреждения периферических нервов для определения локализации поражения и динамического наблюдения за нарушением проводимости нервного ствола. Точность ЭНМГ-диагностики зависит от многих факторов, включая степень повреждения нерва [88]. В случае тяжелого поражения потенциалы могут вообще не определяться, поэтому скорость проведения возбуждения установить в данной ситуации не представляется возможным. В то же время, отсутствие биоэлектрического ответа можно получить и вследствие тяжелой атрофии мышц при сохранности большей части нервного ствола, т.е. ответ может быть как ложноположительным, так и ложноотрицательным в отношении степени повреждения искомого нерва [31]. Для определения локализации повреждения нерва возможно применение игольчатой электромиографии [14,23], являющейся уже не только инвазивным, но к тому же и трудоемким методом, при котором исследуются несколько мышц, иннервируемых данным нервом. Однако и в этом случае невозможно получить четкий топографический ответ и указание на полный или частичный разрыв нервного ствола [20]. Существенно ограничивает ценность применения метода ЭНМГ для диагностики периферических нейропатий и фактор времени, прошедшего с момента травмы нерва. Электровозбудимость мышц в первые часы, как правило, резко ограничена и частично восстанавливается в более поздние сроки, поэтому точная диагностика повреждений нервного ствола возможна только примерно через месяц после травмы, но не в ранние сроки, когда необходимо экстренно решать вопросы о соответствующем лечебном пособии [20,38].

В ряду дополнительных функциональных методов обследования пациентов с нейропатиями определенное место занимает термография – диагностический метод, регистрирующий изменения степени инфракрасного излучения различными анатомическими структурами тела человека. Безусловными его достоинствами как метода предварительной диагностики являются абсолютная безвредность и неинвазивность, доступность и экономичность исследования [35]. В то же время неспецифичность интенсивности и локализации инфракрасного свечения в зависимости от природы происходящего процесса, в том числе, воспалительного, в зоне иннервации поврежденного нерва, делает метод недостаточно информативным. Исследования показали, что область высокого интенсивного свечения практически не различается в острой фазе травмы нерва и после его сшивания в течение 3-4-х недель. Более того, зона свечения распространяется не только на область иннервации искомого нерва, но охватывает значительные дополни-

тельные пространства [32,34], что делает затруднительной идентификацию происходящих местных процессов и ставит под сомнение диагностическую ценность термографии, по крайней мере, в качестве референтного метода.

Электронейромиографические методы и термография не являются визуализирующими, поэтому даже их совокупная оценка дает недостаточно полное представление о точной локализации, степени и характере изменений нервных стволов.

Рентгенографические методы исследования, в том числе, компьютерная томография (КТ) являются визуализирующими и позволяют выявить практически любые костные дефекты, переломы и пр. [82], которые могут стать причиной повреждения нервных стволов. Однако получить изображение самих нервов и сплетений рентгенографические методы не позволяют, что делает их практически не информативными для диагностики периферических невропатий [69], а серьезное ионизирующее облучение при применении метода КТ еще больше ограничивает его применение. Долгое время полноценная визуализация нервных стволов находилась за гранью технических возможностей.

Впоследствии, методом выбора в исследованиях нервных сплетений и периферических стволов стала магнитно-резонансная томография (МРТ) [28]. Возможности метода весьма широки и заключаются, прежде всего, в непосредственной визуализации изображений крупных нервных стволов и сплетений, их повреждений, таких как полный разрыв, дегенеративные изменения, внутривольные образования, скальпированные раны корешков спинно-мозговых нервов и другие поражения периферической нервной системы [4,28,81,82,86]. К преимуществам МРТ, безусловно, относится отсутствие лучевой нагрузки и неинвазивность данного метода визуализации.

В то же время, техническая сложность быстро устаревающей применяемой аппаратуры, высокая трудоемкость и стоимость метода, невозможность проведения исследования у пациентов с металлическими имплантатами [1,36], а также крайне низкая повсеместная доступность, особенно в urgentных ситуациях, существенно ограничивают применение данного метода [4].

Поиск доступных методов своевременной и информативной визуализации поражений периферической нервной системы, привел врачей и ученых к выбору метода ультразвукового сканирования, и сегодня для обследования периферических нервов ультразвуковой метод можно считать основным методом неинвазивной визуализации. Однако его применение в этой области насчитывает немногим более 2-х десятилетий.

Одно из первых сообщений об информативном ультразвуковом исследовании нескольких периферических нервов было опубликовано B.D. Fornage в 1988 г. [83], где впервые было показано, что нерв имеет трубчатую структуру с крапчатостью внутри, а идентификация самих нервов облегчается путем исследования окружающих анатомических ориентиров. В последующих классических исследованиях M. Holsbeeck, J.H. Introcaso [83] описаны конкретные примеры ультразвуковой диагностики повреждения периферических нервов и обнаружения опухолей нервных стволов. Данные эхографического и гистологического сопоставления строения нервов окончательно подтвердили возможность идентификации архитектоники пучков периферических нервов методом ультразвукового исследования [89].

На современном этапе развития УЗ диагностики применительно к исследованиям периферических нервных стволов и сплетений, доказано, что: 1) ультразвуковое исследование является высоко информативным методом диагностики состояния периферических нервов и должно включать поперечное и продольное сканирование; 2) существует ряд эхографических признаков, позволяющих четко дифференцировать нервы от сухожилий; 3) эхография должна применяться для

исследования нервов в качестве первичного метода, после проведения которого возможно назначение дополнительных методов, таких как электронейромиография, а в некоторых случаях магнитно-резонансная томография [47,51].

В нашей стране эхографическое исследование периферических нервов получило распространение существенно позже, чем за рубежом. В 2002 г. были опубликованы первые данные об ультразвуковой диагностике повреждений сухожилий и нервов дистальных отделов верхней конечности и возможностях послеоперационного эхографического контроля у пациентов [40]. Впоследствии, благодаря фундаментальным работам отечественных ученых по изучению возможностей метода ультразвукового сканирования для диагностики различных повреждений периферических нервов и сплетений, была подробно изучена нормальная УЗ характеристика большого числа периферических (локтевой, лучевой, седалищный и пр.), а также черепно-мозговых нервов [48,49,50,53]. Разработан и дополнен ряд основополагающих подходов к методике серо-шкального и доплеровского эхографического исследования периферической нервной системы, дан сравнительный анализ существующих инструментальных диагностических методов исследования периферических нервов, описаны их поражения при травматических повреждениях и ряде патологических состояний и заболеваний [16,18,30,64,85,87].

В отечественной литературе [6,15] отмечено, что короткая сегментарная стимуляция (стимуляция нерва с последовательными приращениями (1 см)) и электромиография позволяют определить локализацию места поражения, а также оценить протяженность и тяжесть поражения нерва с целью принятия решения относительно выбора методов лечения. Однако информативность ЭНМГ исследования для туннельных синдромов составляет 49-84% [21,22,26]. В то время согласно данным исследования А.И. Финешина, чувствительность ультразвуковой диагностики повреждений и заболеваний периферических нервов верхней конечности составляет 98%, специфичность – 89%, точность – 97%, предсказанное значение положительного результата – 99%, предсказанное значение отрицательного результата – 80% [60].

Современный инструментальный диагностический комплекс обследования больных с повреждением периферических нервов включает различные электрофизиологические, биофизические, ультразвуковые и рентгено-радиологические методы исследования, которые, несмотря на значительные колебания их информативности, в совокупности обеспечивают получение достаточно четкого представления о характере, локализации, распространенности патологического процесса и связанных с его развитием структурно-функциональных изменений [6,7,9,11]. Формирование плана инструментального обследования (оптимальный набор диагностических методов и последовательность их применения) в каждом конкретном случае определяется получаемыми врачом ориентировочными клинико-неврологическими данными относительно вероятного вида патологии, общего состояния больного, а также наличием соответствующего диагностического оборудования в лечебном учреждении [15,27,57,61].

Возможности ультразвукового сканирования в принципе позволяют визуализировать и оценивать состояние как нервных сплетений, так и периферических стволов нервов конечностей [46,55,56,59], целостность нервных стволов, образующих, в частности, плечевое сплетение, от места выхода до дистальных отделов конечности [71,79].

Важным положительным аспектом проведения эхографии является доступность, необременительность для пациента и неинвазивность самой процедуры исследования. Исследование легко выполнить непосредственно в месте локализации болевых ощущений или

непосредственно в области травмированной конечности, оно выполняется быстро и без дискомфорта, вызванного, например, болевыми ощущениями при электростимуляции или введении игл, необходимых при электродиагностике, либо продолжительным вынужденным положением больного при МРТ [41,73,75]. Нет необходимости в предварительной подготовке пациента и проведении обезболивания во время эхографического исследования [33,42,46]. Ультразвуковое сканирование можно выполнить в любом отделе тела человека: начиная непосредственно с уровня места выхода нервных корешков из спинномозгового канала и прослеживая за ходом нервных стволов на протяжении [58,65,66,71,80]. Возможность взаимосвязи больного и исследователя с одновременным выяснением истории заболевания является еще одним дополнительным преимуществом. При исследовании периферических нервов в процессе ультразвукового сканирования могут быть диагностированы сопутствующие повреждения магистральных сосудов при травме конечностей [61,63,72,74].

Учитывая данные отечественной и зарубежной литературы, следует отметить, что ультразвуковое сканирование является наиболее актуальным, безопасным и доступным методом для диагностики повреждений периферических нервов и сплетений при травмах, а так же для выявления изменений структуры нервных волокон при серьезных соматических заболеваниях и патологических состояниях, таких как: множественная миелома, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, характерным осложнением которых являются периферические нейропатии [52]. Поражения периферических нервов при перечисленных состояниях преимущественно проявляются в виде туннельных синдромов, и метод УЗИ здесь легко применим и высоко информативен. Следует отметить, что в отечественной литературе крайне мало публикаций о возможностях ультразвука в диагностике патологических изменений и особенностей периферических нервов и нервных сплетений у пациентов с гематологическими заболеваниями, болезнями обмена веществ, уремическим синдромом. УЗИ при этих заболеваниях является одним

из наиболее актуальных и информативных современных методов обнаружения поражения периферической нервной системы, в том числе, на ранних (доклинических) стадиях развития, когда своевременная соответствующая коррекция лечения позволяет остановить прогрессирование неврологических осложнений [67]. Поэтому исследования особенностей периферических нервов и их повреждений, не только травматического характера, представляются своевременными и актуальными для выявления специфики повреждения нервных волокон, характерной для определенного заболевания [26,27,54,62].

Таким образом, поражения периферической нервной системы встречаются у пациентов как с травматическим повреждением, так и с соматической патологией периферических нервов. Большая часть неврологических расстройств представлена туннельными синдромами [54,62,68]. Наиболее перспективным, быстро развивающимся методом исследования поражений периферических нервов сегодня становится метод сонографии.

Совершенствование существующих методик УЗИ, разработка и внедрение новых/модифицированных методов ультразвукового сканирования периферической нервной системы с целью детальной визуальной диагностики поражений нервных стволов и сплетений, по-прежнему, остаются в центре внимания врачей и исследователей и диктуют необходимость новых алгоритмов обследования.

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

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 28.06.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов Г.А., Шапкин В.И., Живолупов С.А. и др. Современные методы диагностики и классификации травм периферической нервной системы // Военно-медицинский журнал. – 1992. – №1. – С.38-41.
2. Аникеева О.Ю., Лоран Е.А., Смирнова Е.Н. Возможности ранней диагностики нейропатии с использованием количественного сенсорного тестирования и кардиоинтервалографии у пациентов с метаболическим синдромом // Уральский медицинский журнал. – 2013. – №7(112). – С.97-104.
3. Багрянская М.Ф. Внутривольная структура плечевого сплетения человека // Вопросы морфологии нервной системы. – М., 1960. – С.136-143.
4. Беленков Ю.Н., Терновой С.К., Беличенко О.И. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением. – М.: Видар, 1996. – С.9-59.
5. Берснев В.П., Кокин Г.С., Гюев П.М. и др. **Диагностика и лечение компрессионных невропатий:** Методические рекомендации. – СПб., 1995. – 9 с.
6. Бисенков Н.П., Попович М.И. Анатомо-функциональные особенности дегенерации и регенерации нервов при их тракционных повреждениях // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1980. – Т. 79. Вып. 11. – С.28-35.
7. Быков Ю.Н., Калягин А.Н. Дифференциальная диагностика нейропатической боли // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – №1. – С.4-10.
8. Васильев С.А., Зуев А.А. Нейрохирургические аспекты нейрофиброматоза 2-го типа // Нейрохирургия. – 2008. – №4. – С.69-72.
9. Вахитов Ш.М. Анализ связей в социальнo-гигиенических исследованиях с использованием таблиц сопряженности. – Л., 1990. – 30 с.
10. Виноградова В.Г. Внутривольное строение периферических нервов: Внутривольное пучковое строение корешков шейного утолщения спинного мозга / Под ред. А.Н. Максименкова. – Л.: Медгиз, 1963. – С.88-95.
11. Воронова Н.В., Климова Н.М., Менджеричкий А.М. Анатомия центральной нервной системы. – М.: Аспект Пресс, 2005. – 128 с.
12. Гольдберг Д.Г., Томп А.И. О повреждениях периферических нервных стволов при огнестрельных переломах плеча // Вопросы нейрохирургии. – 1941. – Т. 5. №5-6. – С.7-13.
13. Грачев Ю.В. Патогенетические механизмы и клинические особенности тригеминальных лицевых болей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – Т. 99. №8. – С.38-42.
14. Гусев Е.И. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии: Руководство для врачей. – М., 2000. – 330 с.
15. Давлятов А.А. Хирургическое лечение последствий острого повреждения срединного и локтевого нервов: Дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2007. – 123 с.
16. Джумагишиев Д.К., Нинель Р.П., Горшков Р.П. Комплексная диагностика травм периферических нервов // Актуальные вопросы нейрохирургии и неврологии: Материалы Средне-Волжской межрегиональной научно-практической конференции. – Тамбов, 2006. – С.33-40.
17. Джумагишиев Д.К. Контрастная нейрография в комплексной диагностике повреждений периферических нервов (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. мед. наук. – Саратов, 2007. – 24 с.
18. Еськин Н.А., Матвеева Н.Ю., Приписнова С.Г. Возможности ультразвукового исследования в диагностике повреждений и заболеваний периферических нервов верхней конечности // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2008. – №2. – С.82-87.



19. Ельцин А.Г., Меркулов В.Н. Оперативное лечение контруктур плечевого сустава у детей с натальными и постнатальными повреждениями плечевого сплетения // Технологии живых систем. – 2008. – Т. 5. №2-3. – С.98-104.
20. Живолупов С.А. Травматические поражения нервных стволов конечностей и сплетений (клинические, экспериментальные и морфологические исследования): Автореф. дис. докт. мед. наук. – СПб., 2000. – 28 с.
21. Жулев Н.М., Осетров Б.А., Жулев С.Н., Лалаян Т.В. Невропатии: руководство для врачей. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 415 с.
22. Зайцев Е.И. Внутривольное строение периферических нервов: Количество и процентное содержание мякотных нервных волокон разных диаметров в нервах нижней конечности / Под ред. А.Н. Максименкова. – Л.: Медгиз, 1963. – С.301-336.
23. Зенков Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 488 с.
24. Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Хохлова Е.А. и др. Эластография – инновационный метод поиска рака различных локализаций // Радиология – практика. – 2008. – №6. – С.6-18.
25. Ирисханов И.Р., Баканов А.А., Джумагалиев Д.К., Стадников В.В. Комплексное лечение переломов костей верхней конечности, осложненных повреждений нервов // Травматология и ортопедия XXI века: Материалы научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 80-летию проф. Н.П. Решетникова. – Саратов, 2007. – С.46-48.
26. Истратов С.Н. Особенности клиники, диагностика и лечение туннельных невропатий: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1999. – 188 с.
27. Истомина И.С., Левин А.Н., Кузьмин В.И. и др. Болезнь Мортон как туннельный синдром интерметатарзального канала // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2006. – №1. – С.75-81.
28. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. – М.: Видар, 1997. – 560 с.
29. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н. Компьютерная томография в нейрохирургической клинике. – М.: Медицина, 1985. – 296 с.
30. Косов И.С., Голубев В.Г., Кхир Бек М. Роль ультрасонографии в оценке денервационного синдрома при невропатии лучевого нерва // 1 съезд общества кистевых хирургов России. – Ярославль, 2006. – С.49-50.
31. Коуэн Х., Брумлик Дж. Руководство по электромиографии и электродиагностике. – Пер. с англ. – М.: Медицина, 1975. – 192 с.
32. Крупаткин А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). – М.: Научный Мир, 2003. – 328 с.
33. Меркулов М.В. Диагностика и лечение туннельных синдромов верхних конечностей: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 103 с.
34. Миронов С.П., Крупаткин А.И., Голубев В.Г., Панов Д.Е. Диагностика и выбор тактики лечения при повреждениях периферических нервов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2005. – №2. – С.33-39.
35. Мирошников М.М., Адипов В.И., Гершанович М.А., Мельникова В.П. Тепловидение и его применение в медицине. – М.: Медицина, 1981. – 183 с.
36. Неврология лица / Под ред. В.А. Карлова. – М.: Медицина, 1991. – 281 с.
37. Нейротравматология. Справочник / Под ред. А.Г. Коновалова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1999. – 576 с.
38. Неотложная медицинская помощь / Под ред. Дж.Э. Тинтинalli, Рл. Кроума, Э. Руиза – Пер. с англ. – М.: Медицина, 2001. – 999 с.
39. Носов О.Б. Направленная васкуляризация в реконструктивно-восстановительном лечении последствий повреждений срединного и локтевого нервов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2004. – 22 с.
40. Носов О.Б., Щедрина М.А., Комкова О.В., Петров С.В. Ультразвуковые признаки перерыва срединного и локтевого нервов на уровне предплечья и их регенерации после шва // VII Международный симпозиум «Новые технологии в нейрохирургии». – СПб., 2002. – С.248-249.
41. Омельяненко Н.П., Хорошкова Ю.А., Жеребцов Л.Д. Особенности пространственной организации коллагеновых волокон ахиллова сухожилия человека // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1981. – Т. 81. Вып. 8. – С.77-82.
42. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / Под ред. В.В. Кованова. – М.: Медицина, 1985. – 367 с.
43. Орловская Г.В., Зайдес А.Л., Тустановский А.А. Микроскопическое и субмикроскопическое строение коллагеновых пучков сухожилий // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1956. – Т. 33. Вып. 3. – С.19-25.
44. Периферические невропатии. Доклад исследовательской группы ВОЗ. – Пер. с англ. – М.: Медицина, 1982. – С.64-68.
45. Рехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. и др. Электромиография нервно-мышечных заболеваний. – Таганрог: Изд-во ТГРУ, 1997. – 370 с.
46. Салтыкова В.Г. Комплексное ультразвуковое исследование в диагностике повреждений плечевого сустава: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 166 с.
47. Салтыкова В.Г. Нормальная эхографическая картина периферических нервов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – №3. – С.74-81.
48. Салтыкова В.Г. Выходящее ультразвуковое исследование локтевого нерва в норме и при развитии синдрома кубитального канала // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – №6. – С.61-74.
49. Салтыкова В.Г. Методика ультразвукового исследования и нормальная эхографическая картина седалищного нерва // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – №6. – С.75-81.
50. Салтыкова В.Г. Методика ультразвукового исследования и эхографическая картина блуждающего нерва // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – №1. – С.74-79.
51. Салтыкова В.Г., Миткова М.Д. Роль эхографии в исследовании периферических нервов конечностей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – №3. – С.93-106.
52. Салтыкова В.Г. Роль ультразвукового исследования в диагностике туннельных невропатий // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – №4. – С.43-56.
53. Салтыкова В.Г. Ультразвуковая диагностика состояния периферических нервов (норма, повреждения, заболевания): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 394 с.
54. Самохвалова В.В. Редкие формы диабетической полинейропатии // Крымский терапевтический журнал. – 2013. – №1. – С.39-41.
55. Сапин М.Р. Анатомия человека: Учебник для студ. мед. вузов. / Под ред. М.Р. Сапина, Г.Л. Билич. – В 3-х т. Т.2. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 496 с.
56. Синько И.В. Лабораторный практикум по анатомии, физиологии и гигиене человека – Новокузнецк, 2001. – №35. – С.5.
57. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей. – СПб.: Политехника, 2007. – 400 с.
58. Соков Л.П., Соков Е.Л., Соков С.Л. Клиническая нейротравматология и нейроортопедия. – М.: Камерон, 2004. – 528 с.
59. Удинцева Е.В., Перетолчина Т.Ф. Клинико-функциональные особенности кровоснабжения при синдроме кубитального канала по данным ультразвуковой доплерографии локтевой артерии // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2008. – Т. 23. №4-2. – С.99-102.
60. Финешин А.И. Ультразвуковая диагностика при заболеваниях и повреждениях мягких тканей кисти и предплечья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 24 с.
61. Фокин А.А., Куклин А.В., Вельская Г.Н. и др. Клиническая диагностика повреждений черепных нервов при операциях на сонных артериях // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 11. №2. – С.114.
62. Храмылин В.Н. Диабетическая полинейропатия: грани проблемы // Доктор.ру. – 2012. – №7. – С.100-107.
63. Чехонацкий А.А., Коршунова Г.А. Способ диагностики уровня повреждения седалищного нерва // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии в практическом здравоохранении. – Саратов, 1993. – С.46-48.
64. Чуловская И.Г., Скороглядов А.В., Еськин Н.А. и др. Возможности методов лучевой диагностики в визуализации периферических нервов предплечья и кисти // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2008. – №2. – С.64-68.

65. Шарипова Э.Ш. Оптимизация восстановительного лечения травм верхних и нижних конечностей, осложненных повреждением нервов: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 120 с.
66. Шевелев И. Н. Травматические поражения плечевого сплетения (диагностика, микрохирургия). – М.: Москва, 2005. – 383 с.
67. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: МИА, 2009. – 482 с.
68. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов. – М.: НИЦССХ им. Бакулева РАМН. 2012. – 384 с.
69. Aagaard B.D., Maravilla K.R., Kliot M. MR neurography. MR imaging of peripheral nerves // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. – 1998. – Vol. 6. №1. – P.179-194.
70. Assmus H. Invited commentary on the article of M. Stohr: entrapment neuropathies – quality requirements for neurological and neurophysiological diagnosis // Handchir. Mikrochir. Plast. Chir. – 2002. – Vol. 34. №5. – P.275-276.
71. Barrington M.J., Lai S.L., Briggs C.A., et al. Ultrasound-guided mid-thigh sciatic nerve block - a clinical and anatomical study // Reg Anesth Pain Med. – 2008. – Vol. 33. – P.369-376.
72. Bencardino J., Rosenberg Z.S., Beltran J., et al. Morton's neuroma: is it always symptomatic // Am J. Roentgenol. – 2000. – Vol. 175. – P.649-653.
73. Bendix N., Wolf C., Gruber H., Bodner G. Ultrasound of tumours and tumour-like lesions of peripheral nerves // Ultraschall Med. – 2005. – Vol. 26. – P.318-324.
74. Benson C.B. Sonography of the musculoskeletal system // Rheum. Dis. Clin. North Am. – 1991. – Vol. 17. №3. – P.487-504.
75. Bernhardt M. Neuropathologische Beobachtungen // Deutsches Archiv für klinische Medizin. – Leipzig, 1878. – Vol. 22. – P.362-393.
76. Bjurlin M.A., Davis K.E., Allin E.F., Ibrahim D.T. Anatomic variations in the lateral femora cutaneous nerve with respect to pediatric hip surgery // Am J. Orthop. – 2007. – Vol. 36. – P.146.
77. Bodack M.P., Tunkel R.S., Marini S.G., Nagler W. Spinal accessory nerve palsy as a cause pain after whiplash injury: case

- report // J Pain Symptom Manage. – 1998. – Vol. 15. – P.321-328.
78. Bodner G., Harpf C., Meirer R., et al. Ultrasonographic appearance of supinator syndrome // J. Ultrasound Med. – 2002. – Vol. 21. №11. – P.1289-1293.
79. Bozentka D.J. Cubital tunnel syndrome pathophysiology // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1998. – Vol. 351. – P.90-94.
80. Campbell W.W., Sahni S.K., Pridgeon R.M., et al. Intraoperative electroneurography: management of ulnar neuropathy at the elbow // Muscle Nerve. – 1988. – Vol. 11. №1. – P.75-81.
81. Chien A.J., Jamadar D.A., Jacobson J.A., et al. Sonography and MR imaging of posterior interosseous nerve syndrome with surgical correlation // Am. J. Roentgenol. – 2003. – Vol. 181. №1. – P.219-221.
82. Doi K., Otsuka K., Okamoto Y., et al. Cervical nerve root avulsion in brachial plexus injuries: magnetic resonance imaging classification and comparison with myelography and computerized tomography myelography // J. Neurosurg. – 2002. – Vol. 96. №3. Suppl. – P.277-284.
83. Fornage B.D. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US // Radiology. – 1988. – Vol. 167. №1. – P.179-182.
84. Holsbeeck M., Introcaso J.H. Musculoskeletal Ultrasound. – St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby Year Book, 1991. – P.174-175.
85. Leijten F.S., Arts W.F., Puylaert J.B. Ultrasound diagnosis of an intraneural ganglion cyst of the peroneal nerve // J. Neurosurg. – 1992. – Vol. 76. – P.538-540.
86. Monagle K., Dai G., Chu A. et al. Quantitative MR imaging of carpal tunnel syndrome // Am. J. Roentgenol. – 1999. – Vol. 172. №6. – P.1581-1586.
87. Pedrazzini M., Pogliacomini F., Cusmano F. et al. Bilateral ganglion cyst of the common peroneal nerve // Eur. Radiol. – 2002. – Vol. 12. – P.2803-2806.
88. Robinson L.R. Traumatic injury to peripheral nerves // Suppl. Clin. Neurophysiol. – 2004. – Vol. 57. – P.173-186.
89. Silvestri E., Martinoli C., Derchi L.E., et al. Echotexture of peripheral nerves: correlation between US and histologic findings and criteria to differentiate tendons // Radiology. – 1995. – Vol. 197. №1. – P.291-296.

## REFERENCES

1. Akimov G.A., Shapkin V.I., Zhivolupov S.A., et al. Modern methods of diagnosis and classification for trauma of peripheral neural system // Voenno-Meditsinskij Zhurnal. – 1992. – №1. – P.38-41 (in Russian)
2. Anikeeva O.Y., Luran Y.A., Smirnova E.N. The possibility of early diagnosis of neuropathy using quantitative sensory testing and cardiointervalography in patients with metabolic syndrome // Uralskij Meditsinskij Zhurnal. – 2013. – №7. – P.97-104. (in Russian)
3. Bagryanskaya M.F. Internal structure of the human brachial plexus // Questions of the nervous system morphology – Moscow, 1960. – P.136-143 (in Russian)
4. Belenkov Yu.N., Ternovoy S.K., Belichenko O.I. Clinical usage by the magnetic resonance tomography with contrast enhancement. – Moscow: Vidar, 1996. – P.9-59 (in Russian)
5. Bersnev V.P., Kokin G.S., Gioev P.M. et al. // Diagnostics and curing of compressional neuropathy: Methodical recommendations. – St. Petersburg, 1995. – 9 p. (in Russian)
6. Bisenkov N.P., Popovich M.I. Anatomic and functional features of the nervous degeneration and regeneration in case of their tractional damages // Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii. – 1980. – Vol. 79. №11. – P.28-35. (in Russian)
7. Bykov Yu.N., Kalyagin A.N. Differential diagnosis of neuropathic pain // Nevrologia, Nejropsikhiatria, Psikhosomatika. – 2015. – №1. – P.4-10. (in Russian)
8. Vasiliev S.A., Zuev A.A., Neurosurgical aspects of neurofibromatosis type 2 // Nejrokhirurgia. – 2008. – №4. – P.69-72. (in Russian)
9. Vahitov Sh.M. Analysis of relations in the socio-sanitary studies using contingency tables. – Leningrad, 1990. – 30 p. (in Russian)
10. Vinogradova V.G. Internal trunk structure of peripheral nerves: Internal trunk particle beam structure of the roots of the cervical spinal cord thickening / Ed. A.N. Maksimenkov. – Leningrad: Medgiz, 1963. – P.88-95. (in Russian)
11. Voronova, N.V., Klimova N.M., Mendzheritsky A.M. Anatomy of the central nervous system. – Moscow: Aspect Press, 2005. – 128 p. (in Russian)

12. Goldberg D.G., Tomp A.I. About damage of peripheral nerve trunks driven by gunshot fractures of the shoulder // Voprosy Nejrokhirurgii. – 1941. – Vol. 5. №5-6. – P.7-13. (in Russian)
13. Grachev Yu.V. Pathogenetic mechanisms and clinical features of trigeminal facial pain // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 1999. – Vol. 99. №8. – P.38-42. (in Russian)
14. Gusev E.I. Methods of research in neurology and neurosurgery: A Guide for Physicians. – Moscow, 2000. – 330 p. (in Russian)
15. Davlyatov A.A. Surgical treatment of the consequences of simultaneous damage to the median and ulnar nerves: Thesis PhD (Medicine). – Saratov, 2007. – 123 p. (in Russian)
16. Dzhumagishiev D.K., Ninel R.P., Gorshkov R.P. Complex diagnostics of injuries of peripheral nerves // Actual problems of neurosurgery and neurology: Materials Mid-Volga multiregional scientific and practical conference. – Tambov, 2006. – P.33-40. (in Russian)
17. Dzhumagishiev D.K. Contrast neurography in the complex diagnosis for injuries of peripheral nerves (clinical and experimental research): Thesis PhD (Medicine). – Saratov, 2007. – 24 p. (in Russian)
18. Eskin N.A., Matveeva N.Yu., Pripisnova S.G. Features of ultrasonic research for diagnosis of upper limbs peripheral nerves lesions. // Vestnik travmatologii i ortopedii im. H.H. Priorova. – 2008. – №2. – P.82-87. (in Russian)
19. Yeltsin A.G., Merkulov V.N. Surgical treatment of the shoulder joint contractures in children with natal and postnatal lesions of the brachial plexus // Tehnologii zhivyh sistem. – 2008. – Vol. 5. №2-3. – P.98-104. (in Russian)
20. Zhivolupov S.A. Traumatic damage to nerve trunks and limbs plexus (clinical, experimental and morphological studies): Thesis PhD (Medicina). – St. Petersburg, 2000. – 28 p. (in Russian)
21. Zhulev N.M., Osetrov B.A., Zhulev S.N., Lalayan T.B. Neuropathy: a guide for doctors. – St. Petersburg: MAPO Publishing House, 2005. – 415 p. (in Russian)
22. Zaitsev E.I. Intratrunk structure of peripheral nerves: The



- number and percentage of myelinated nerve fibers of different diameters in the nerves of the lower limb / Ed. A.N. Maksimenkov. – Leningrad: Medgiz, 1963. – P.301-336. (in Russian)
23. Zenkov L.R. Functional diagnosis of nervous diseases: guidance for doctors / L.R. Zenkov, M.A. Ronkin. – 5th ed. – Moscow: MEDpress-Inform, 2013. – 488 p. (in Russian)
24. Zubarev A.V., Gazhonova V.E., Khokhlova E.A., et al. Elastography – an innovative method of finding cancer of different localization // Radiologiya – praktika. – 2008. – №6. – P.6-18. (in Russian)
25. Iriskhanov I.R., Bakanov A.A., Dzhumagishiev D.K., Stadnikov V.V. Comprehensive treatment of fractures of the upper limb, complicated nerve injury // Traumatology and Orthopedics of the XXI century: materials of scientific and practical conference of young scientists dedicated to 80th anniversary of prof. N.P. Reshetnikov. – Saratov, 2007. – P.46-48. (in Russian)
26. Istratov S.N. Features of clinic, diagnosis and treatment of tunnel neuropathies: Thesis PhD (Medicine). – St. Petersburg, 1999. – 188 p. (in Russian)
27. Istomina I.S., Levin A.N., Kuzmin V.I., et al. The Morton disease as the tunnel syndrome of the intermetatarsal channel // Vestnik travmatologii i ortopedii im. H.H. Priorova. – 2006. – №1. – P.75-81. (in Russian)
28. Konovalov A.N., Kornienko V.N., Pronin I.N. Magnetic resonance imaging in neurosurgery. – Moscow: Vidar, 1997. – 560 p. (in Russian)
29. Konovalov A.N., Kornienko V.N. Computed tomography in the neurosurgical clinic. – Moscow: Medicine, 1985. – 296 p. (in Russian)
30. Kosov I.S., Golubev V.G., M. Khir Beck. Role of ultrasonography in the evaluation of denervation syndrome in the radial nerve neuropathy // 1st congress of Russian society of hand surgery. – Yaroslavl, 2006. – P.49-50. (in Russian)
31. Cowan H., Brumlik J. Guide to electromyography and electrodiagnostics. Translated from English. – Moscow: Medicine, 1975. – 192 p. (in Russian)
33. Krupatkin A.I. Clinical neuroangiophysiology of limbs (perivascular innervation and trophic nervous). – Moscow: Science World, 2003. – 328 p. (in Russian)
33. Merkulov M.V. Diagnosis and treatment of tunnel syndrome of the upper limbs: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2004. – 103 p. (in Russian)
34. Mironov S.P., Krupatkin A.I., Golubev V.G., Panov D.E. Diagnosis and choose of treatment tactics in injuries of peripheral nerves // Vestnik travmatologii i ortopedii im. H.H. Priorova. – 2005. – №2. – P.33-39 (in Russian)
35. Miroshnikov M.M., Adipov V.I., Gershanovich M.A., Melnikova V.P. Thermography and its application in medicine. – Moscow: Medicine, 1981. – 183 p. (in Russian)
36. Facial neurology / Ed. V.A. Karlov. – Moscow: Medicine, 1991. – 281 p. (in Russian)
37. Neurotraumatology: Reference book / Ed. A.G. Konovalov. – Rostov-on-Don: Phoenix, 1999. – 576 p. (in Russian)
38. Emergency Care / Ed. J.E. Tintinalli, R. Crome, E. Ruiza. – Trans. from English. – Moscow: Medicine, 2001. – 999 p. (in Russian)
39. Nosov O.B. Directed vascularization in the reconstructive treatment of the consequences of damage to the median and ulnar nerves: The thesis abstract to PhD Dissertation (Medical sciences). – Nizhni Novgorod, 2004. – 22 p. (in Russian)
40. Nosov O.B., Shedrina M.A., Komkova O.V., Petrov S.V. Ultrasonic signs of a break median and ulnar nerves at forearm and their regeneration after seam // VII International symposium "New technologies in neurosurgery". – St. Petersburg, 2002. – P.248-249. (in Russian)
41. Omelyanenko N.P., Khoroshkov Yu.A., Zherebtsov L.D. Features of the spatial organization of the collagen fibers of the Achilles tendon // Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii. – 1981. – Vol. 81. №8. – P.77-82. (in Russian)
42. Operative surgery and topographic anatomy / Ed. V.V. Kovanova. – Moscow: Medicine, 1985. – 367 p. (in Russian)
43. Orlovskaya G.V., Zaydes A.L., Tustanovsky A.A. The microscopic and submicroscopic structure of the collagen bundles of tendons // Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii. – 1956. – Vol. 33. №3. – P.19-25. (in Russian)
44. Peripheral neuropathy. Report of a WHO Research group. – Translated from English. – Moscow: Medicine, 1982. – P.64-68. (in Russian)
45. Recht B.M., Kasatkina L.F., Samoylov M.I. et al. Electromyography of the neuromuscular diseases. – Taganrog: Publishing house TGRU, 1997. – 370 p (in Russian)
46. Saltykova V.G. Comprehensive ultrasound in the diagnosis of lesions of the shoulder joint: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2003. – 166 p. (in Russian)
47. Saltykova V.G. Normal echography picture of peripheral nerves // Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. – 2007. – №3. – P.74-81 (in Russian)
48. Saltykova V.G. High-resolution ultrasound of the ulnar nerve in normal conditions and in the development of the cubital channel syndrome // Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. – 2009. – №6. – P.61-74. (in Russian)
49. Saltykova V.G. Methods of ultrasound and normal ultrasound picture of the sciatic nerve // Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. – 2009. – №6. – P.75-81 (in Russian)
50. Saltykova V.G. Methods of ultrasound study and echographic picture of the vagus nerve // Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. – 2009. – №1. – P.74-79. (in Russian)
51. Saltykova V.G., Mitkova M.D. The role of ultrasound in the study of peripheral nerves of limbs // Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. – 2011. – №3. – P.93-106. (in Russian)
52. Saltykova V.G. The role of ultrasound in the diagnosis of neuropathies tunnel // Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. – 2011. – №4. – P.43-56. (in Russian)
53. Saltykova V.G. Ultrasound diagnosis of the state of the peripheral nerves (norm, damage, disease): Thesis DSc (Medicine). – Moscow, 2011. – 394 p. (in Russian)
54. Samohvalova V.V. Rare forms of diabetic polyneuropathy // Krymskij terapevticheskij zhurnal. – 2013. – №1. – P.39-41. (in Russian)
55. Sapin M.R. Human Anatomy: A Textbook for students of medical universities; 3 Vols. V.2. / Ed. M.R. Sapin, G.L. Bilic. – 3rd edition. – Moscow: GEOTAR Media, 2009. – 496 p. (in Russian)
56. Sinko I.V. Laboratory workshop on the anatomy, physiology and hygiene of the human. – Novokuznetsk, 2001. – №35. – P.5. (in Russian)
57. Skoromets A.A., Skoromets T.A. Topical diagnosis of diseases of the nervous system: A Guide for Physicians – St. Petersburg: Polytechnic, 2007. – 400 p. (in Russian)
58. Sokov L.P., Sokov E.L., Sokov S.L. Clinical neurotraumatology and neuroorthopedics. – Moscow: Cameron publishing house, 2004. – 528 p. (in Russian)
59. Udintseva E.V., Peretolchina T.F. Clinical and functional features of the blood supply in the cubital canal syndrome according to Doppler ultrasound ulnar artery // Siberskij Medicinskij Zhurnal (Tomsk). – 2008. – Vol. 23. №4-2. – P.99-102. (in Russian)
60. Fineshin A.I., Ultrasound diagnosis for diseases and injuries of soft tissue of hand and forearm: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2006. – 24 p. (in Russian)
61. Fokin A.A., Kuklin A.V., Velskaya G.N., et al. Clinical diagnosis of cranial nerve damage during operations on the carotid arteries // Angiologija i sosudistaja khirurgija. – 2005. – Vol. 11. №2. – P.114. (in Russian)
62. Khramilin V.N. Diabetic polyneuropathy: problem borders // Doktor.ru. 2012. – №7. – P.100-107. (in Russian)
63. Chekhonatsky A.A., Korshunova G.A. A method of diagnosing the level of damage to the sciatic nerve // Topical Issues of Neurology and Neurosurgery in practical public health. – Saratov, 1993. – P.46-48. (in Russian)
64. Chulovskaya I.G., Skoroglyadov A.V., Eskin N.A., et al. Possibilities of methods of radiation diagnosis in the visualization of the peripheral nerves of the forearm and hand // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. – 2008. – №2. – P.64-68. (in Russian)
65. Sharipova E.Sh. Optimization of Rehabilitation injuries upper and lower extremities, complicated by damage to the nerves: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2003. – 120 p. (in Russian)
66. Shevelev I.N. Traumatic lesions of the brachial plexus (diagnostics, microsurgery). – Moscow: Moscow publishing house, 2005. – 383 p. (in Russian)
67. Shestakova M.V., Dedov I.I. Diabetes mellitus and chronic kidney disease. – Moscow: MIA, 2009. – 482 p. (in Russian)
68. Shumilin M.V. Integrated ultrasound diagnosis of peripheral vascular disease. – Moscow: NTSSSH them. Bakuleva RAMS, 2012. – 384 p. (in Russian)
69. Aagaard B.D., Maravilla K.R., Kliot M. MR neurography. MR imaging of peripheral nerves // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. – 1998. – Vol. 6. №1. – P.179-194.
70. Assmus H. Invited commentary on the article of M. Stohr:



entrapment neuropathies – quality requirements for neurological and neurophysiological diagnosis // *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* – 2002. – Vol. 34. №5. – P.275-276.

71. Barrington M.J., Lai S.L., Briggs C.A., et al. Ultrasound-guided mid-thigh sciatic nerve block - a clinical and anatomical study // *Reg Anesth Pain Med.* – 2008. – Vol. 33. – P.369-376.

72. Bencardino J., Rosenberg Z.S., Beltran J., et al. Morton's neuroma: is it always symptomatic // *Am J. Roentgenol.* – 2000. – Vol. 175. – P.649-653.

73. Bendix N., Wolf C., Gruber H., Bodner G. Ultrasound of tumours and tumour-like lesions of peripheral nerves // *Ultraschall Med.* – 2005. – Vol. 26. – P.318-324.

74. Benson C.B. Sonography of the musculoskeletal system // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 1991. – Vol. 17. №3. – P.487-504.

75. Bernhardt M. Neuropathologische Beobachtungen // *Deutsches Archiv für klinische Medizin.* – Leipzig, 1878. – Vol. 22. – P.362-393.

76. Bjurlin M.A., Davis K.E., Allin E.F., Ibrahim D.T. Anatomic variations in the lateral femora cutaneous nerve with respect to pediatric hip surgery // *Am J. Orthop.* – 2007. – Vol. 36. – P.146.

77. Bodack M.P., Tunkel R.S., Marini S.G., Nagler W. Spinal accessory nerve palsy as a cause pain after whiplash injury: case report // *J Pain Symptom Manage.* – 1998. – Vol. 15. – P.321-328.

78. Bodner G., Harpf C., Meirer R., et al. Ultrasonographic appearance of supinator syndrome // *J. Ultrasound Med.* – 2002. – Vol. 21. №11. – P.1289-1293.

79. Bozentka D.J. Cubital tunnel syndrome pathophysiology // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1998. – Vol. 351. – P.90-94.

80. Campbell W.W., Sahni S.K., Pridgeon R.M., et al. Intraoperative electroneurography: management of ulnar

neuropathy at the elbow // *Muscle Nerve.* – 1988. – Vol. 11. №1. – P.75-81.

81. Chien A.J., Jamadar D.A., Jacobson J.A., et al. Sonography and MR imaging of posterior interosseous nerve syndrome with surgical correlation // *Am. J. Roentgenol.* – 2003. – Vol. 181. №1. – P.219-221.

82. Doi K., Otsuka K., Okamoto Y., et al. Cervical nerve root avulsion in brachial plexus injuries: magnetic resonance imaging classification and comparison with myelography and computerized tomography myelography // *J. Neurosurg.* – 2002. – Vol. 96. №3. Suppl. – P.277-284.

83. Fornage B.D. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US // *Radiology.* – 1988. – Vol. 167. №1. – P.179-182.

84. Holsbeeck M., Introcaso J.H. Musculoskeletal Ultrasound. – St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby Year Book, 1991. – P.174-175.

85. Leijten F.S., Arts W.F., Puylaert J.B. Ultrasound diagnosis of an intraneural ganglion cyst of the peroneal nerve // *J. Neurosurg.* – 1992. – Vol. 76. – P.538-540.

86. Monagle K., Dai G., Chu A. et al. Quantitative MR imaging of carpal tunnel syndrome // *Am. J. Roentgenol.* – 1999. – Vol. 172. №6. – P.1581-1586.

87. Pedrazzini M., Pogliacomini F., Cusmano F. et al. Bilateral ganglion cyst of the common peroneal nerve // *Eur. Radiol.* – 2002. – Vol. 12. – P.2803-2806.

88. Robinson L.R. Traumatic injury to peripheral nerves // *Suppl. Clin. Neurophysiol.* – 2004. – Vol. 57. – P.173-186.

89. Silvestri E., Martinoli C., Derchi L.E., et al. Echotexture of peripheral nerves: correlation between US and histologic findings and criteria to differentiate tendons // *Radiology.* – 1995. – Vol. 197. №1. – P.291-296.

#### Информация об авторах:

Шуст Юлия Александровна – аспирант кафедры лучевой диагностики Института последипломного образования, e-mail: yuliashust@yandex.ru; Жестовская Светлана Ивановна – заведующий кафедрой лучевой диагностики Института последипломного образования, д.м.н., профессор, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, тел. (391) 2201602, e-mail: uzikkb@yandex.ru

#### Information About the Authors:

Shust Julia A. – postgraduate student of beam diagnostics Institute of Postgraduate Education, e-mail: yuliashust@yandex.ru; Zhestovskaya Svetlana Ivanovna – head of the department of radiation diagnosis of the Institute of Postgraduate Education, MD, professor, 660022, Krasnoyarsk, ul. Partizan Zheleznyaka, 1, tel. (391) 2201602, e-mail: uzikkb@yandex.ru

© КУРЕНКОВА Г.В., СУДЕЙКИНА Н.А., ЛЕМЕШЕВСКАЯ Е.П. – 2015  
УДК 613.6:613.6.027

### МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ РАБОТНИКОВ

Галина Владимировна Куренкова, Наталья Александровна Судейкина, Елизавета Петровна Лемешевская  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская)

**Резюме.** Оценка профессионального риска по общепринятым показателям не в полной мере отражает все аспекты воздействия производственных факторов на здоровье работников, особенно сложно рассчитать возможный ущерб в случае отсутствия зарегистрированных профессиональных заболеваний. Целью работы является обзор применяемых в отечественной гигиенической практике методических подходов к оценке профессионального риска. Установлено, что перспективность оценки риска как инструмента способного определять приоритетность и эффективность профилактических мероприятий актуальна при дополнении традиционной методики разносторонними результатами биохимических, иммунологических, функциональных, психосоциальных исследований.

**Ключевые слова:** гигиеническая оценка, профессиональный риск, психосоциальные факторы, риски основных общепатологических синдромов, канцерогенный риск, класс условий труда.

### METHODICAL ASPECTS OF HYGIENIC ASSESSMENT OF OCCUPATIONAL RISK TO HEALTH WORKERS

G. V. Kurenkova, N. A. Sudeikin, E. P. Lemeshevskaya  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Professional risk assessment on conventional indicators do not fully reflect all aspects of the impact of production factors on health of workers, it is especially difficult to calculate possible damage in the absence of the registered occupational diseases. The aim of this work is overview of used in domestic hygienic practice methodical approaches to the assessment of professional risk. It has been established that the perspective of risk assessment as a tool able to prioritize and effectiveness of preventive interventions is actual in the relevant supplement of traditional methods with versatile results of biochemical, immunological, functional and psycho-social research.

**Key words:** hygienic assessment, professional risk, psychosocial factors, risk of major pathology syndromes, cancer risk, class of working conditions.

Усложнение взаимоотношений «работник – работодатель – государство» привели к поиску новых форм охраны и укрепления здоровья, социальной защиты работающих [18].

Среди зарубежных и отечественных учёных [40,50] наиболее перспективной в настоящее время считается система оценки профессионального риска. В России концепция профессионального риска направлена на количественную оценку возможного ущерба здоровью работников и обоснованное принятие управленческих решений по ограничению риска, проведения профилактических мероприятий. Вместе с тем, существует ряд нерешённых вопросов при выявлении взаимосвязи между условиями труда и проблемами со здоровьем у работника, особенно в случае с заболеваниями, имеющими длительный латентный период или многофакторные причины.

Профессиональный риск принято подразделять на априорный и апостериорный, индивидуальный и групповой (популяционный) [6,34].

Проблема комбинированного и сочетанного воздействия факторов производственной среды на организм работников относится к числу наиболее актуальных в гигиене труда и профессиональной патологии [17]. Процесс установления причинно-следственных связей можно разделить на следующие составляющие: выявление имеющихся нарушений здоровья, оценка экспозиции, установление степени связи между расстройствами здоровья и производственным фактором [1]. В настоящее время «наблюдается усиление тенденции сокрытия имеющихся рисков развития профессиональной и производственно-обусловленной заболеваемости, а также допуска работников к профессиональной деятельности без учета медицинских заключений» [9].

На современном этапе понятие профессионального риска, в зависимости от области исследований, имеет различное толкование, а используемые показатели плохо поддаются сопоставлению и сравнительной количественной оценке [42]. По мнению А.Г. Федорца, наиболее логично выглядит систематизация рисков в сфере трудовых отношений, где «профессиональный риск» – это личный риск работника, владельца той части общего риска для работника, обусловленного трудовой деятельностью, за которую работник несет персональную ответственность и перед собой, и перед своей семьей, и перед другими работниками, и перед третьими лицами [40].

В целях снижения опасности и высокого уровня риска, создаваемых человеком, для предприятий угольной промышленности А.И. Фоминым и соавт. предлагается другой подход к определению профессионального риска – как возможности повреждения здоровья различной степени тяжести (цена риска) при выполнении трудовой функции. При этом, основным фактором, влияющим на профессиональный риск, является компетентность работника, а условия труда и меры по снижению цены риска остаются на втором плане [41].

Ряд авторов рассматривает показатели здоровья работников в отраслевом аспекте, что позволяет судить о разной степени профессионального риска в той или иной отрасли экономики – отраслевой риск [19].

Изучение условий труда в шахтах Крайнего Севера С.Ф. Шахметовым [43] нашло отражение в дальнейшем развитии теории профессиональных рисков, были предложены количественные критерии риска пневмокониоза, основанные на выявленных закономерностях в изменении функций внешнего дыхания.

Современные учёные смогли получить качественные и количественные характеристики влияния ряда факторов на здоровье, опираясь на данные социально-гигиенического мониторинга на железнодорожном транспорте, который включает в себя наблюдение,

анализ, оценку и прогноз состояния здоровья железнодорожников, а также установление причинно-следственных связей между состоянием здоровья и воздействием факторов окружающей среды [23,24].

Для системного подхода к определению профессионального риска современного химического производства входит расчет экспозиционных токсических нагрузок с определением ассоциированных с ней рисков по данным медицинского обследования и количественной оценки рисков основных общепатологических синдромов [28].

Н.П. Головкова и соавт., оценивая профессиональный риск для работников горного производства (угледобычи), указали, что критериями профессионального риска для здоровья работающих являются: на индивидуальном уровне – жалобы, клинические признаки заболевания, иммунологические, функциональные показатели, нарушения репродуктивной функции; на уровне трудового коллектива – производственный травматизм, профессиональная заболеваемость (ПЗ), заболеваемость с временной утратой трудоспособности, частота хронической патологии, инвалидность, смертность, средняя продолжительность жизни [7].

Для оценки производственного травматизма [39], ПЗ и связанных с работой заболеваний применяются несколько различных по своей сути показателей, которые не создают единой, целостной картины о состоянии условий труда на производстве. Идентификация опасностей подразумевает процесс обнаружения и установления их количественных, временных, пространственных и иных характеристик с применением численных и балльных оценок, причём детализированный количественный анализ частот и последствий не всегда осуществляется [35,38].

От 20 до 40% всех трудовпотерь в нашей стране обусловлено заболеваниями, прямо или косвенно связанными с неудовлетворительными условиями труда. Система вторичной профилактики (медицинское обслуживание работающего населения) практически полностью разрушена, а первичная профилактика (прикладные аспекты гигиены) не обеспечивает необходимой эффективности.

В процессе анализа риска осуществляется реальная количественная оценка его уровня; оценивается ущерб здоровью, социальный и экономический ущерб; появляется возможность обоснованно ранжировать очередность реализации эффективных профилактических мер с учётом фактического уровня риска, т.е. управлять риском. На практике оценка риска включает следующие этапы и методы: оценку условий труда; анализ структуры и степени профессионального риска (количественные характеристики экспозиции); расчёт доз вредных производственных факторов; оценку эффективной экспозиции ведущего фактора с учётом остального комплекса факторов; этиологический анализ связи нарушений здоровья с вредными профессиональными факторами; прогноз вероятности развития профессионального заболевания; анализ степени профессионального обусловленности общих заболеваний. Конечной целью управления риском является разработка мер по его минимизации, в том числе оздоровительные мероприятия. Чем выше риск, тем больше должно быть профилактики [16,20,21]. На современном этапе первостепенное значение приобретает система качественного медицинского обслуживания работающего населения.

По мнению Э.И. Денисова и П.В. Чесалина, в зависимости от цели и выбранного метода исследования в качестве рабочего инструмента каждый раз должен выбираться специфический алгоритм установления связи. Авторы отмечают необходимость управления риском на донозологическом этапе формирования болезней,

связанных с работой. В ряде случаев ранние признаки патологии, выявляемые при периодических медицинских осмотрах (ПМО), – это профессионально обусловленные заболевания или ещё несформировавшиеся профессиональные заболевания, когда стажевая доза ещё мала, а признаки нарушений здоровья ещё не являются специфичными. Также отмечена целесообразность введения в задачи ПМО выявление профессионально обусловленных заболеваний путём комбинирования качественных и количественных подходов групповых и индивидуальных оценок [10,11,12]. В то же время, не всегда информативными и объективными оказываются данные ПМО и углубленных медицинских осмотров, в ряде случаев отсутствуют данные персонифицированных сведений о накопленной патологии. На сегодняшний день более надежным источником информации о здоровье работников является амбулаторная карта или паспорт здоровья [27].

Принятая в России методика расчета профессионального риска (Р 2.2.1766-03) основывается на показателях априорной оценки (класс условий труда по степени вредности и опасности), заболеваемости с временной утратой трудоспособности, результатах ПМО и углубленных медицинских осмотров, ПЗ, инвалидности, смертности. Для установления доказанного профессионального риска исследователи дополняют вышеперечисленные показатели результатами биохимических, иммунологических, функциональных, психосоциальных исследований. При этом используется арсенал статистических методов для выявления связей нарушения здоровья с профессией, что особенно актуально при комплексном воздействии производственных факторов, относительно низких их уровней, а также в случае отсутствия зарегистрированной ПЗ [13,15,31,44,48,49].

По мнению ряда авторов, основополагающим критерием для определения степени профессионального риска повреждения здоровья работника является «класс условий труда» [5]. В этой связи предложена оценка суммарной вредности и опасности условий труда на рабочих местах при комплексном воздействии различных производственных факторов – метод взвешивания классов условий труда с помощью присвоения им баллов в зависимости от возможного воздействия факторов рабочей среды на организм работника, характеризующего индексом профзаболевания. Чем выше балл, тем больше несоответствие фактического состояния условий труда по данному фактору действующим гигиеническим нормативам и тем более выраженным становится опасное и/или вредное его воздействие на организм [22].

В.О. Красовский и соавт. предлагают использовать термин «сочетанный профессиональный риск» [25]. Сопоставление величин сочетанного риска в абсолютно разных предприятиях показало высокую чувствительность моделей клинко-гигиенических зависимостей. При этом «сочетанный профессиональный риск» предполагает более глубокий подход к изучению проблемы управления профессиональным риском для здоровья работников, чем в существующей концепции.

С.Ф. Шаяхметовым и М.П. Дьякович [45] указывается, что при оценке профессионального риска на предприятиях с относительно низкими уровнями воздействия, затрудняющими связать нарушения здоровья с воздействием фактором, не всегда прослеживаются взаимосвязи между показателями состояния условий труда и уровнями заболеваемости работающих. Реальную значимость риска искажают неудобствительная выявляемость заболеваний, в связи с чем необходимо в систему критериев оценки профессионального риска включать комплексную оценку рисков основных общепатологических синдромов, которая позволяет изучить влияние производственных и социально-психологических факторов [29]. Такой подход был оправдан при оценке профессионального риска работников железнодорожных тоннелей [14,27].

Мы согласны с мнением Е.Л. Базаровой [4], отме-

чающей, что системный подход при оценке профессионального риска на крупных промышленных предприятиях должен включать кроме общепринятых гигиенических, медико-биологических критериев, индекса ПЗ, ещё и социально-психологические методики и медико-статистические критерии доказательной медицины. В её работе показана роль социально-психологических критериев, которые могут использоваться как самостоятельные показатели, характеризующие состояние здоровья профессиональных групп, в комплексе с традиционными гигиеническими и медико-биологическими критериями.

В ряде случаев, под влиянием интенсивного воздействия факторов, особенно в разных сочетаниях и комбинациях, в организме человека протекают неспецифические изменения, и доказать их зависимость именно от производственной среды с применением официально признанных методов не всегда представляется возможным. Несмотря на многочисленные работы в направлении комплексного мониторинга состояния здоровья работающих, вопросы многофакторного воздействия производственных вредностей и оценки риска возникновения производственно обусловленных нарушений состояния здоровья остаются нерешёнными [32,47].

Н.И. Симоновой и соавт. был проведен сравнительный анализ существующих моделей оценки профессионального риска. В работе показано, что в условиях современной России целесообразно использовать на федеральном уровне единую методику оценки индивидуального профессионального риска с учётом условий труда и состояния здоровья работника, разработанную НИИ медицины труда РАМН совместно с Клиническим институтом охраны и условий труда [36]. На примере предприятия авиационного машиностроения впервые с позиции медицины труда проведен анализ значимости психосоциальных факторов, стресса и психического истощения как нового фактора непроизводственной, производственной среды и трудового процесса в условиях рыночной экономики. Получена прямая корреляционная связь между распределением работников по группам индивидуального профессионального риска и классам значимости психосоциальных факторов [3].

Л.Н. Шапиной, В.В. Захаренковым отмечено, что вклад в развитие общесоматической патологии работающих лиц вносят вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курением и др.) [46]. Поэтому при оценке профессионального риска нельзя отрицать указанный факт, а также значимость профилактических мероприятий по формированию здорового образа жизни. В работе Н.Х. Амирова и соавт. изложены подходы к реализации корпоративных Программ по борьбе с курением и оценке их эффективности на производстве [2]. Вредные условия труда, не соблюдение здорового образа жизни, неблагоприятные психосоциальные факторы и др. приводят к тому, что около 70% работающих россиян за 10 лет до наступления пенсионного возраста уже имеют серьёзную патологию [8].

Немаловажным в оценке профессионального риска является канцерогенный риск – вероятность получения работником онкологического заболевания, связанного с загрязнением рабочей зоны. В отличие от химических веществ, обладающих токсическим действием, оценка риска воздействия канцерогенов, как правило, не может базироваться только на величинах пороговых доз и концентраций. Даже небольшое число молекул химического соединения способно вызвать изменения в единичной клетке с последующей неконтролируемой клеточной пролиферацией и развитием в отдаленные периоды после воздействия клинических признаков злокачественных новообразований [30]. Оценка профессионального канцерогенного риска на горнорудных и металлургических предприятиях Заполярья позволила определить дозовую нагрузку и проследить роль производственных канцерогенов в морфогенезе злокачественных новообразований [33].



Кроме общегосударственных мер по реализации безопасных условий труда, следует отметить как эффективную модель управления и оценки профессиональными рисками – региональную систему медицины труда, на различных уровнях: областном (региональном), муниципальном, в организациях и предприятиях. Так, в Свердловской области разработана и принята концепция на 2004–2015 гг. многопрофильной системы «Медицина труда» для сохранения и укрепления здоровья работающих. В рамках концепции реализуются программы по добровольному медицинскому страхованию работников, занятых во вредных условиях труда [26].

На примере пилотного проекта производственной системы «Бережливое производство», внедренном на Тверском вагоностроительном заводе, установлено снижение показателей индивидуального профессионального риска по ряду основных профессий в 1,12–1,67 раза, так доля рабочих мест с классом 3.4 снизилась с 13,4 до 1,9%, с классом 3.3 – с 47,3 до 20,6% [37].

Таким образом, в настоящее время общепринятые и устоявшиеся методики гигиенической оценки профессиональных рисков здоровью работников для разных комбинаций факторов производственной среды и тру-

дового процесса дополняются разносторонними, более чувствительными, исследованиями. Процесс объективной оценки риска повреждения здоровья на производстве невозможен без определения интегральной структуры профессионального риска, которая значительно меняется в различных отраслях промышленности и видах трудовой деятельности. Сегодня нет четкого ответа на вопрос, какие из перечисленных рисков необходимо учитывать при принятии организационно-технических решений, направленных на снижение риска.

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

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 22.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амиров Н.Х., Фатхутдинова Л.М. Доказательная медицина как основополагающий принцип организации охраны здоровья работников // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №9. – С.1–4.
2. Амиров Н.Х., Берхеева З.М., Мазитова Н.Н. и др. Обоснование подходов к реализации корпоративных программ по борьбе с курением на промышленных предприятиях // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №2. – С.42–45.
3. Андреева Е.Е. Система оценки и управления профессиональными рисками на предприятии авиационного машиностроения // Охрана труда и техника безопасности на промышленных предприятиях. – 2012. – №8. – С.24.
4. Базарова Е.Л. Оценка профессионального риска нарушений здоровья работников производства титановых сплавов // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – №3. – С.14–20.
5. Вережагин А.И., Зайцев В.И., Степанов С.А., Глушкова Н.Ю. Класс условий труда как один из критериев оценки профессионального риска // Здоровье населения и среда обитания. – 2010. – №5. – С.8–13.
6. Вступительный доклад МОТ: Достойный труд – безопасный труд. – Женева: Международное бюро труда, 2006. – 56 с.
7. Головкова Н.П., Чеботарёв А.Г., Хелковский-Сергеев Н.А., Каледина Н.О. Оценка условий труда, профессионального риска, состояния профессиональной заболеваемости и производственного травматизма рабочих угольной промышленности // Горный информационно-аналитический бюллетень. – 2011. – №5. – С.9–40.
8. Головкова Н.П., Королева Е.П., Чеботарев А.Г., Лескина Л.М. Анализ действующего порядка предоставления компенсаций за работу во вредных и (или) опасных условиях труда и разработка предложений по их устранению // Актуальные проблемы «Медицины труда»: Сборник трудов НИИ медицины труда / Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Реинфор, 2010. – 416 с.
9. Горский А.А., Почтарева Е.С. О состоянии условий труда и профессиональной заболеваемости работников в Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – №2. – С.8–11.
10. Денисов Э.И., Чесалин П.В. Доказательность в медицине труда: принципы и оценка связи нарушений здоровья с работой // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – №11. – С.6–14.
11. Денисов Э.И., Чесалин П.В. Профессионально обусловленная заболеваемость: основы методологии // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – №8. – С.5–10.
12. Денисов Э.И., Чесалин П.В. Профессионально обусловленная заболеваемость и её доказательность // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – №10. – С.1–9.
13. Денисов Э.И., Илькаева Е.Н., Прокопенко Л.В. и др. Логика и архитектура построения прогнозных моделей в медицине труда // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2009. – № 1 (65). – С.20–29.
14. Дьякович М.П., Куренкова Г.В. Профессиональное здоровье работников, обслуживающих подземные железнодорожные магистрали Прибайкалья: функциональные резервы и риск донозологических состояний // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – №3. – С.65–69.
15. Зайцева Н.В., Шур П.З., Клименко А.Р. и др. Гигиеническая оценка факторов риска на производствах порошковой металлургии // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №11. – С.16–19.
16. Захаренков В.В., Олещенко А.М., Данилов И.П. и др. Новая медицинская технология оценки профессионального риска для здоровья работников // Опыт использования методологии оценки риска здоровья населения для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия: труды Всероссийской научно-практ. конф. с междунар. участием. – Ангарск: РИО АГТА, 2012. – С.3–5.
17. Измайлова О.А., Синева Е.Л. Оценка профессионального риска при комплексном воздействии физических факторов производственной среды // Материалы III Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России» (раздел «Здоровье нации и здравоохранение») / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.И. Потапова. – М., 2007. – С.112–114.
18. Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Методические особенности оценки риска в медицине труда // Медицина труда. – М.: Медицина, 2002. – С.127–144.
19. Измеров Н.Ф., Халепко А.И., Радионов Г.К. и др. Профессиональный риск при воздействии химического фактора // Вестник РАМН. – 2002. – №9. – С.11–15.
20. Измеров Н.Ф. Оценка профессионального риска и управление им – основа профилактики в медицине труда // Гигиена и санитария. – 2006. – №5. – С.14–16.
21. Измеров Н.Ф., Денисов Э.И., Прокопенко Л.В. и др. Методология выявления и профилактики заболеваний, связанных с работой // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – №9. – С.1–7.
22. Измеров Н.Ф., Прокопенко Л.В., Симонова Н.И. и др. Методика расчета индивидуального профессионального риска в зависимости от условий труда и состояния здоровья работников: методические рекомендации. – М., 2012. – 29 с.
23. Капцов В.А., Вильк М.Ф. Современные научные проблемы железнодорожной гигиены // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – №12. – С.5–10.
24. Капцов В.А., Кривуля С.Д., Коротич Л.П. Актуальные вопросы ведения социально-гигиенического мониторинга на железнодорожном транспорте // Гигиена и санитария. – 2003. – №2. – С.65–66.
25. Красовский В.О., Янбухтина Г.А. О сочетанном профессиональном риске здоровья работников // Бюллетень ВШНЦ СО РАМН. – 2009. – №1. – С.39–40.

26. Кузьмин С.В., Гурвич Б.В., Климин В.Г. и др. Региональная «система медицины труда» – эффективная модель оценки и управления профессиональными рисками // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – №2. – С.1-4.
27. Куренкова Г.В., Дьякович М.П., Лемешевская Е.П. Методические подходы к оценке профессионального риска работников железнодорожных тоннелей // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 121. №7. – С.25-28.
28. Мещакова Н.М., Дьякович М.П., Шаяхметов С.Ф. Системная оценка рисков нарушения здоровья у работников современного химического производства с учетом экспозиционной токсической нагрузки // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №12. (ч.1). – С.93-97.
29. Мещакова Н.М., Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Сорокина Е.В. Профессиональный риск и особенности формирования хронической патологии у работников современных химических производств // Опыт использования методологии оценки риска здоровья населения для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия: труды Всероссийской научно-практ. конф. с междунар. участием – Ангарск: РИО АГТА, 2012. – С.128-131.
30. Минаева Е.В. Канцерогенный риск при работе со смазочно-охлаждающими техническими средствами // Охрана труда и техника безопасности на промышленных предприятиях. – 2011. – №8. – С.36-39.
31. Пиктушанская Т.Е., Семенихин В.А. Сравнительный анализ риска развития профессиональных заболеваний у шахтеров двух угледобывающих регионов с различными способами добычи угля // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №11. – С.16-19.
32. Покровский В.И. Современные проблемы экологически и профессионально обусловленных заболеваний // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – №1. – С.2-6.
33. Серебряков П.В., Рушкевич О.П., Луценко Л.А. и др. Профессиональный канцерогенный риск на горнорудных и металлургических предприятиях Заполярья // Профессиональные канцерогены и рак. – 2008. – №11. – С.67-71.
34. Симонова Н.И., Денисов Э.И. Отечественные и международные подходы к оценке и управлению профессиональными рисками. Законодательство Российской Федерации и нормативно-правовые акты, касающиеся профессионального риска // Актуальные проблемы «Медицины труда». Сборник трудов НИИ медицины труда / Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Реинфор, 2010. – 416 с.
35. Симонова Н.И., Измерова Н.И., Кузьмина Л.П., Тихонова Г.И. Качественная и количественная оценка состояния здоровья работников в процессе оценки профессионального риска // Актуальные проблемы медицины труда: сборник трудов института / Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Реинфор, 2010. – С.163-172.
36. Симонова Н.И., Низяева И.В., Назаров С.Г. и др. Сравнительный анализ результатов оценки профессионального риска на основе различных методических подходов // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – №1. – С.13-19.
37. Синода В.А. Гигиеническая оценка профиля и уровня профессионального риска у рабочих основных профессий вагоностроительного производства // Здравоохранение РФ. – 2015. – №2. – С.52-61.
38. Терентьев М.В., Терентьев Р.П. Уровни облучения шахтеров неурановых шахт России // АНРИ. – 1996/97. – №3(9). – С.74-80.
39. Тихонова Г.И., Чуранова А.Н., Горчакова Т.Ю. Профессиональный риск по показателям производственного травматизма в России // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – №3. – С.9-14.
40. Федоренко А.Г. Понятие «профессиональный риск» в международной и национальной практике // Безопасность труда. – 2014. – №2. – С.40-47.
41. Фомин А.И., Макарова Е.В., Войтенкова Ю.С., Седелников Г.Е. Профессиональный риск: выявление, оценка, управление // Вестник научного центра по безопасности работ в угольной промышленности. – 2010. – №2. – С.112-115.
42. Хрупачева А.Г. Хадарцева А.А. Профессиональный риск. Теория и практика расчета. – Тула : Изд-во ТулГУ, 2011. – С.330.
43. Шаяхметов С.Ф. Медицина труда на рудных и россыпных шахтах Крайнего Севера: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2002. – 43 с.
44. Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Мещакова Н.М. Оценка профессионального риска нарушений здоровья работников предприятий химической промышленности // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – №8. – С.27-33.
45. Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П. Методические аспекты оценки профессионального риска работающих // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – №6. – С.21-26.
46. Шагина Л.Н., Захаренков В.В. Профессиональная патология у рабочих промышленных предприятий // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №4. – С.158-160.
47. Эльгаров А.А., Муртазов А.М., Шогенов А.Г. Медицина труда лиц опасных профессий // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – №5. – С.1-6.
48. Potocka A., Merecz-Kot D. What do we know about psychosocial risks at work? Part II. The analysis of employee's knowledge of sources and consequences of stress at work // Medycyna Pracy. – 2010. – Vol. 61. №4. – P.393-411.
49. Saliba M.L., Iarmarcovai G., Souville M., et al. Physicians and occupational health: a qualitative study in south-eastern France // Rev Epidemiol Sante Publique. – 2007. – Vol. 55. №5. – P.376-381.
50. Strengthening the Role of Employment Injury Schemes to Help Prevent Occupational Accidents and Diseases // Programme on Safety and Health at Work and the Environment. – Geneva: International Labour Office, 2012. – 64 p.

## REFERENCES

1. Amirov N.Kh., Fatkhutdinova L.M. Evidence-based medicine as the fundamental organizing principle of health workers // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. – 2011. – №9. – P.1-4. (in Russian)
2. Amirov N.Kh., Berkheeva Z.M., Mazitova N.N., et al. Justification of approaches to implementation of corporate programs in tobacco control at industrial enterprises // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. – 2011. – №2. – P.42-45. (in Russian)
3. Andreeva E.E. Evaluation and management of occupational risks in the enterprise aeronautical engineering // Okhrana truda i tekhnika bezopasnosti na promyshlennykh predpriyatiyakh. – 2012. – №8. – P.24. (in Russian)
4. Bazarova E.L. Assessment of occupational exposure of health workers the production of titanium alloys // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. – 2007. – №3. – P.14-20. (in Russian)
5. Vereshchagin A.I., Zaytsev V.I., Stepanov S.A., Glushkova N.Yu. Class of working conditions as one of the criteria of assessment of professional risk // Zdorov'e naselenie i sreda obitaniya. – 2010. – №5. – P.8-13. (in Russian)
6. Vstupitel'nyy doklad MOT: Decent work – safe work. – Zheneva: Mezhdunarodnoye byuro truda, 2006. – 56 p. (in Russian)
7. Golovkova N.P., Chebotaryev A.G., Khelkovskiy-Sergeev N.A., Kaledina N.O. The assessment of working conditions, occupational risk, state occupational illness and injury of workers of the coal industry // Gornyy informatsionno-analiticheskiy byulleten'. – 2011. – № S. – P.9-40. (in Russian)
8. Golovkova N.P., Koroleva E.P., Chebotarev A.G., Leskina L.M. The analysis of the existing order of granting of indemnifications for work in harmful and (or) dangerous working conditions and develop proposals for their elimination // Aktual'nye problemy «Meditsiny truda»: Sbornik trudov NII meditsiny truda / Ed. N.F. Izmerova. – Moscow: Reinfor, 2010. – 416 p. (in Russian)
9. Gorskiy A.A., Pochtareva E.S. Status of working conditions and occupational morbidity in workers of the Russian Federation // Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. – 2014. – №2. – P.8-11. (in Russian)
10. Denisov E.I., Chesalin P.V. Evidence in occupational medicine: principles and evaluate the relationship between health disorders with work // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. – 2006. – №11. – P.6-14. (in Russian)
11. Denisov E.I., Chesalin P.V. Occupationally related



morbidity: the basics of methodology // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2006. – №8. – P.5-10. (in Russian)

12. Denisov E.I., Chesalin P.V. Occupationally related morbidity and validity // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2007. – №10. – P.1-9. (in Russian)

13. Denisov E.I., Il'kaeva E.N., Prokopenko L.V., et al. Logic and architecture build predictive models in occupational medicine // *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*. – 2009. – №1. – P.20-29. (in Russian)

14. D'yakovich M.P., Kurenkova G.V. Professional health workers serving the underground railway of Baikal region: functional reserves and risk of prenosological States // *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. – 2013. – №3. – P.65-69. (in Russian)

15. Zaytseva N.V., Shur P.Z., Klimenko A.R., et al. Hygienic assessment of risk factors in industries of powder metallurgy // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2011. – №11. – P.16-19. (in Russian)

16. Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Danilov I.P., et al. New medical technology assessment of professional risk for health of workers // *Opyt ispol'zovaniya metodologii otsenki riska zdorov'yu naseleniya dlya obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya: trudy Vserossiyskoy nauchno-praktich. konf. s mezhdunar. uchastiem – Angarsk: RIO AGTA*, 2012. – P.3-5. (in Russian)

17. Izmaylova O.A., Sineva E.L. Evaluation of occupational risk at complex influence of physical factors of production environment // *Materialy III Vserossiyskogo foruma «Zdorov'e natsii – osnova protsvetaniya Rossii» (razdel «Zdorov'e natsii i zdravookhranenie»)* / Ed. G.G. Onishchenko, A.I. Potapov. – Moscow, 2007. – P.112-114. (in Russian)

18. Izmerov N.F., Kasparov A.A. Methodological aspects of risk assessment in occupational medicine // *Meditsina truda*. – M. : Meditsina, 2002. – P.127-144. (in Russian)

19. Izmerov N.F., Khalepo A.I., Radionov G.K., et al. Occupational risk caused by chemical factor // *Vestnik RAMN*. – 2002. – №9. – P.11-15. (in Russian)

20. Izmerov N.F. Professional risk assessment and management is the basis of prevention in occupational medicine // *Gigiena i sanitariya*. – 2006. – №5. – P.14-16. (in Russian)

21. Izmerov N.F., Denisov E.I., Prokopenko L.V., et al. The methodology for the detection and prevention of diseases, work-related // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2010. – №9. – P.1-7. (in Russian)

22. Izmerov N.F., Prokopenko L.V., Simonova N.I., et al. The method of calculation of individual risk based on working conditions and health workers: guidelines. – Moscow, 2012. – 29 p. (in Russian)

23. Kaptsov V.A., Vil'k M.F. Modern scientific problems of railway hygiene // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2008. – №12. – P.5-10. (in Russian)

24. Kaptsov V.A., Krivulya S.D., Korotich L.P. Topical issues of social and hygienic monitoring at the railway transport // *Gigiena i sanitariya*. – 2003. – №2. – P.65-66. (in Russian)

25. Krasovskiy V.O., Yanbukhtina G.A. The combined risk of professional health workers // *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. – 2009. – №1. – P.39-40. (in Russian)

26. Kuz'min S.V., Gurvich B.V., Klimin V.G., et al. Regional “system of medicine” is an effective model for the assessment and management of occupational risks // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2010. – №2. – P.1-4. (in Russian)

27. Kurenkova G.V., D'yakovich M.P., Lemeshevskaya E.P. Methodical approaches to the assessment of occupational exposure of workers in railway tunnels // *Sibirskiy Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. – 2013. – Vol. 121. №7. – P.25-28. (in Russian)

28. Meshchakova N.M., D'yakovich M.P., Shayakhmetov S.F. Systematic assessment of the risks of health disorders in workers of a modern chemical production taking into account the exposure of toxic load // *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. – 2014. – №12 (ch.1). – P.93-97. (in Russian)

29. Meshchakova N.M., Shayakhmetov S.F., D'yakovich M.P., Sorokina E.V. Occupational risk and chronic disease in workers in modern chemical production // *Opyt ispol'zovaniya metodologii otsenki riska zdorov'yu naseleniya dlya obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya: trudy Vserossiyskoy nauchno-praktich. konf. s mezhdunar. uchastiem – Angarsk: RIO AGTA*, 2012. – P.128-131. (in Russian)

30. Minaeva E.V. Carcinogenic risk with lubricating-cooling

technical means // *Okhrana truda i tekhnika bezopasnosti na promyshlennykh predpriyatiyakh*. – 2011. – №8. – P.36-39. (in Russian)

31. Piktushanskaya T.E., Semenikhin V.A. Comparative analysis of risk of development of occupational diseases in miners of two coal regions with different ways of coal mining // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2011. – №11. – P.16-19. (in Russian)

32. Pokrovskiy V.I. Modern problems of environmentally and occupationally related diseases // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2003. – №1. – P.2-6. (in Russian)

33. Serebryakov P.V., Rushkevich O.P., Lutsenko L.A., et al. Occupational cancer risk in the mining and metallurgical enterprises of the polar region // *Professional'nye kantserogeny i rak*. – 2008. – №11. – P.67-71. (in Russian)

34. Simonova N.I., Denisov E.I. Domestic and international approaches to the assessment and management of occupational risks. The legislation of the Russian Federation and regulatory legal acts on occupational risk // *Aktual'nye problemy «Meditsiny truda»*. Sbornik trudov NII meditsiny truda / Ed. N.F. Izmerov. – Moscow: Reinfor, 2010. – 416 p. (in Russian)

35. Simonova N.I., Izmerova N.I., Kuz'mina L.P., Tikhonova G.I. Qualitative and quantitative assessment of the health status of workers in the process of occupational risk assessment // *Aktual'nye problemy meditsiny truda: sbornik trudov instituta* / Ed. N.F. Izmerov. – Moscow: Reinfor, 2010. – P.163-172. (in Russian)

36. Simonova N.I., Nizyaeva I.V., Nazarov S.G., et al. Comparative analysis of the results of occupational risk assessment based on different methodological approaches // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2012. – №1. – P.13-19. (in Russian)

37. Sinoda V.A. Hygienic evaluation profile and level of occupational risk in workers of main professions-building facilities // *Zdravookhranenie Rossijskoj Federatsii*. – 2015. – №2. – P.52-61. (in Russian)

38. Terent'ev M.V., Terent'ev R.P. The exposure levels of miners of Russia non-uranium mines // *ANRI*. – 1996/97. – №3(9). – P.74-80. (in Russian)

39. Tikhonova G.I., Churanova A.N., Gorchakova T.Yu. Professional risk indicators of occupational injuries in Russia // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2012. – №3. – P.9-14. (in Russian)

40. Fedorets A.G. The concept of “professional risk” in international and national practice // *Bezopasnost' truda*. – 2014. – №2. – P.40-47. (in Russian)

41. Fomin A.I., Makarova E.V., Vojtenkova Ju.S., Sedel'nikov G.E. Professional risk: identification, assessment, management // *Vestnik nauchnogo tsentra po bezopasnosti rabot v ugol'noy promyshlennosti*. – 2010. – №2. – P.112-115. (in Russian)

42. Khrupacheva A.G., Khadartseva A.A. Professional risk. Theory and practice of calculation – Tula: Izd-vo TulGU, 2011. – P.330. (in Russian)

43. Shayakhmetov S.F. Occupational medicine ore and placer mines of the far North: Thesis DSc. – Irkutsk, 2002. – 43 p.

44. Shayakhmetov S.F., D'yakovich M.P., Meshchakova N.M. Assessment of occupational exposure of health workers of the chemical industry // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2008. – №8. – P.27-33. (in Russian)

45. Shayakhmetov S.F., D'yakovich M.P. Methodical aspects of occupational risk assessment working // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2007. – №6. – P.21-26. (in Russian)

46. Shpagina L.N., Zakharenkov V.V. Occupational pathology among workers of industrial enterprises // *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. – 2010. – №4. – P.158-160. (in Russian)

47. El'garov A.A., Murtazov A.M., Shogenov A.G. Medicine of labour of persons of dangerous professions // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2007. – №5. – P.1-6. (in Russian)

48. Potocka A., Merecz-Kot D. What do we know about psychosocial risks at work? Part II. The analysis of employee's knowledge of sources and consequences of stress at work // *Medycyna Pracy*. – 2010. – Vol. 61. №4. – P.393-411.

49. Saliba M.L., Iarmarcovai G., Souville M., et al. Physicians and occupational health: a qualitative study in south-eastern France // *Rev Epidemiol Sante Publique*. – 2007. – Vol. 55. №5. – P.376-381.

50. Strengthening the Role of Employment Injury Schemes to Help Prevent Occupational Accidents and Diseases // *Programme on Safety and Health at Work and the Environment*. – Geneva: International Labour Office, 2012. – 64 p.



#### Информация об авторах:

Куренкова Галина Владимировна – профессор кафедры гигиены труда и гигиены питания, д.м.н., доцент;  
Судейкина Наталья Александровна – аспирант кафедры гигиены труда и гигиены питания;  
Лемешевская Елизавета Петровна – заведующая кафедрой гигиены труда и гигиены питания, д.м.н., профессор,  
664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра гигиены труда и гигиены питания, тел. (3952) 241294,  
e-mail: gigtrud@rambler.ru

#### Information About the Authors:

Kurenkova Galina V. – MD, PhD, DSc, professor, the Department of occupational health and of nutrition hygiene;  
Sudeikina Natalia Aleksandrovna – graduate student the Department of industrial hygiene and food hygiene;  
Lemeshevskaja Elizaveta P. – MD, PhD, DSc, professor, Head of Department of occupational health and of nutrition hygiene, ph.  
(3952) 241294, e-mail: gigtrud@rambler.ru; 1, Krasnogo Vosstaniya St., State Medical University, Irkutsk, 664003, Russia.

© ПЛАХОВ А.И., ВИНОГРАДОВ В.Г., АНГАРСКАЯ Е.Г. – 2015  
УДК 617.52-001-053.2

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРНЫХ ДОППЛЕРОВСКИХ ФЛОУМЕТРОВ В ТРАВМАТОЛОГИИ

Алексей Игоревич Плахов, Валентин Георгиевич Виноградов, Екатерина Геннадьевна Ангарская  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра  
травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.Г. Виноградов)

**Резюме.** В работе представлены отечественные и зарубежные литературные данные об использовании лазерных доплеровских флоуметров в экспериментальной и клинической травматологии. Подчеркивается важность объективной регистрации микроциркуляторных расстройств для оценки системных и регионарных нарушений гемодинамики как критерия жизнеспособности тканей, так и варианты нарушений репаративной регенерации поврежденных тканей и воспалительных процессов.

**Ключевые слова:** лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция, жизнеспособность тканей.

### THE USE OF LASER DOPPLER FLOUMETROV IN TRAUMATOLOGY

A.I. Plakhov, V.G. Vinogradov, E.G. Angarskaya  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** In the work presented to the Russian and foreign literature data on the use of laser Doppler floumetrov in experimental and clinical Traumatology. Stresses the importance of objective registration Microcirculatory disorders to assess systemic and regional hemodynamics violations as the criterion of viability of tissue and options for violations of reparative regeneration of damaged tissue and inflammation.

**Key words:** laser Doppler floumetria, microcirculation, the viability of tissue.

В настоящее время повреждения опорно-двигательной системы приобретают все более тяжелый и сложный характер вследствие усиления процессов урбанизации, роста частоты дорожно-транспортных происшествий и общего количества травм, нанесенных движущимися механизмами на производстве [9]. За последние 10 лет первичная инвалидность вследствие травм и заболеваний костно-мышечной системы выросла почти на 20%, имея тенденцию к «омоложению», и в настоящее время вышла на третье место после болезней органов кровообращения и злокачественных новообразований [8]. Несмотря на достижения медицины, процент неудовлетворительных исходов лечения, таких как замедленная консолидация и несращение переломов, формирование ложных суставов и дефектов костей конечностей, не имеет тенденции к уменьшению. Переломы длинных костей конечностей в процессе лечения в 6-25% случаев осложняются несращениями и формированием ложных суставов [9]. Неудовлетворительные результаты лечения ложных суставов составляют, по данным современных источников, от 5 до 40% [10].

На наш взгляд, одним из ведущих факторов осложнений в травматологии является нарушение микроциркуляции в пораженном сегменте конечности, которое обусловлено не только повреждениями мягких тканей, но и объемом оперативного вмешательства, нарушением технологии при выполнении самой операции и других факторов.

Состояние микроциркуляции конечностей в значительной степени определяет поддержание жизнеспособности поврежденных тканевых структур, течение воспалительных и репаративных процессов. Объективная регистрация микроциркуляторных расстройств важна

для оценки системных и регионарных нарушений гемодинамики, что является критерием жизнеспособности тканей. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) как высокочувствительный метод предоставляет в этом отношении уникальные диагностические возможности [5].

Первый прибор, реализующий принципы метода ЛДФ, был создан шведской группой исследователей G.E. Nilsson, T. Tenland, P.A. Oberg в 1982 году. В настоящее время налажен серийный выпуск приборов ЛДФ. Они выпускаются в ряде стран мира – России (приборы серии «ЛАКК»), Швеции («PeriFlux»), США («Transonic Systems»), Великобритании («Moor Instruments») [1].

Световодный зонд анализатора ЛАКК обеспечивает доставку зондирующего излучения от лазера к области исследований и транспортировку к фотоприемникам отраженного от ткани излучения, содержит три моноволокон, ориентированных при измерениях перпендикулярно исследуемой поверхности.

При взаимодействии с тканью в отраженном сигнале имеется составляющая, обусловленная отражением от движущихся эритроцитов, пропорциональная скорости движения (эффект Доплера). Амплитуда сигналов в приборе формируется от всех эритроцитов, находящихся в области зондирования, движущихся с разными скоростями и по разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венолах и артериовеноулярных анастомозах. На выходе анализатора ЛАКК формируется сигнал, показатель микроциркуляции (ПМ):

$$ПМ = N_{эп} \times V_{ср},$$
  
где:  $N_{эп}$  – количество эритроцитов в зондируемом объеме,  $V_{ср}$  – средняя скорость эритроцитов.

Таким образом, в неинвазивном методе ЛДФ результирующий параметр определяет динамическую характеристику микроциркуляции крови – изменение потока крови (перфузии ткани кровью) в единицу времени в зондируемом объеме.

В англоязычных публикациях встречаются разные названия измеряемого параметра при ЛДФ – это red (blood) cell flux, blood flux (flow), volume flux. В 1992 году в Лондоне European Laser Doppler User Group (ELDUG) было рекомендовано применять при исследованиях единый термин «Laser Doppler Perfusion» (перфузия) для описания выходного сигнала, определяемый как произведение линейной скорости эритроцитов на их концентрацию (Almond N., 1994), и обозначаются в относительных или перфузионных единицах (пф. ед.) [1].

В отечественной литературе различают активные и пассивные факторы контроля микроциркуляции.

Активные факторы контроля микроциркуляции (факторы, непосредственно воздействующие на систему микроциркуляции) – это эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы регуляции просвета сосудов, тонуса сосудов. Эти факторы контроля регуляции модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки и реализуются через ее мышечный компонент [1].

Пассивные факторы (факторы, вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции) – это пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен. Эти колебания проникают с кровотоком в зондируемую область, так как микроциркуляторное русло, являющееся составной частью системы кровообращения, топографически расположено между артериями и венами [1].

По данным отечественной и зарубежной литературы, впервые ЛДФ в травматологии и ортопедии использована в 1989 году учеными из США (M.F. Swiontkowski и др.). Ими опубликована работа по использованию лазерного доплеровского флоуметра во время операции с целью дифференцирования жизнеспособной и нежизнеспособной костной ткани во время хирургической обработки при хроническом остеомиелите и острой инфекции костей после травмы [30].

В 1992 году другой группой ученых (P.J. Duwelius, A.H. Schmidt) из США опубликована работа об использовании метода ЛДФ для определения жизнеспособности костной ткани при остеомиелите в отдаленном результате лечения [13].

В 1994 году группой ученых из Канады и США E.H. Schemitsch и соавт. при исследовании кортикального кровотока кости у овец при моделировании перелома большеберцовой кости и фиксации отломков блокируемым гвоздем с рассверливанием и без рассверливания костномозгового канала (КМК) измерения проводились до перелома и в различные этапы после перелома, в проксимальном отделе диафиза, дистальном отделе диафиза и в месте перелома. В результате эксперимента выявлено, что в группе с рассверливанием костномозгового канала кости регистрируемая костная перфузия была снижена по сравнению с группой без рассверливания КМК [29]. Этой же группой ученых в 1995 году был проведен эксперимент при интрамедуллярном блокируемом остеосинтезе с влиянием рассверливания КМК на эндостальную перфузию кости и на прочность консолидации перелома у овец. Подтверждены прошлые результаты, с уточнением, что сама методика операции не влияет на микроциркуляцию в костной мозоли и на прочность консолидации перелома [28].

Группа ученых из США (P.J. Kregor и соавт.) проводила исследования совместно с ученым из Канады (M.F. Swiontkowski) по изучению влияния погрузочного экстрамедуллярного остеосинтеза при переломе на костную перфузию. В исследовании сравнивался кортикальный кровоток, проводилась рентгенологическая денситометрия при моделировании перелома большеберцовой кости голени овец с использованием трех видов пластин: динамическая компрессионная пластина с огра-

ниченным контактом, частичная контактная пластина и стандартная динамическая компрессионная пластина (limited contact dynamic compression plate, partial contact plate и standard dynamic compression plates). Существенной разницы изменения костной перфузии, а также разницы результатов денситометрии в месте стояния пластины выявлено не было [25].

В 1996 году была опубликована работа канадскими учеными Университета Торонто по исследованию кровотока мягких тканей при интрамедуллярном остеосинтезе с рассверливанием КМК и без на модели перелома большеберцовой кости овцы. Была выявлена закономерность, что кровоток мышц при использовании ЛДФ выше в группе при остеосинтезе с рассверленным КМК. При измерении перфузии на коже значимой разницы изменения кровотока в 2-х группах выявлено не было [27]. Одновременно проводились исследования в США совместно с канадскими учеными из Университета Торонто по влиянию надкостницы на костную перфузию. В эксперименте у животных (овца) по медиальной стороне голени была удалена надкостница, уровень костной перфузии измеряли ЛДФ. Было установлено: костная перфузия после удаления надкостницы снизилась до 20% по сравнению с измерениями до удаления надкостницы [24].

Другие группы ученых при участии E.H. Schemitsch из Канадского Университета в Торонто использовали для своих работ собак, эксперименты проводили по единой методике и опубликовывали свои работы с 1997 по 2010 гг. Так, ученые R. Jain и соавт. в 1997 году выполнили работу по исследованию пластины (LCDCP) из нержавеющей стали и титана методом с использованием ЛДФ для изучения костной перфузии и проверки механических свойств кортикальной кости после перелома. Измерения проводились на кости в 5 зонах в период до перелома, после перелома, после постановки пластины и на 10 неделю после операции. После эвтаназии животных сломанная большеберцовая кость была испытана на нагрузку в сравнении с симметричным участком кости здоровой конечности. В результате определили, что значимой разницы в микроциркуляции кости и ее прочности сращения от использования пластин из хирургической стали и титана выявлено не было [21].

В 1999 году этой группой авторов была опубликована работа по влиянию структуры пластины на кортикальный кровоток кости и сращению перелома большеберцовой кости у собак. Было выявлено, что при использовании ЛДФ кровоток кости был идентичен в группах с пластиной LCDCP и DCP на всем протяжении эксперимента. Проверка на прочность сращения перелома после эвтаназии животных значимых различий не выявила, но была определена тенденция к ускорению образованию новой костной ткани в группе LCDCP [22].

Группой ученых Канадского Университета, проводившей эксперименты на собаках (N.M. Hupel и соавт.), в 1998 году опубликован ряд статей по исследованию кровотока кости при фиксации перелома блокируемыми гвоздями. В начале исследования по методу ЛДФ исследовался кровоток кости при сегментарном переломе большеберцовой кости и фиксации блокируемыми гвоздями, свободно находящимися в КМК и плотно прилегающих к КМК, без рассверливания КМК. В результате зафиксировано снижение костного кровотока в группе с гвоздями, плотно прилегающими в КМК, на 72% и в группе свободно находящимися в КМК на 58% в послеоперационном периоде, и более значительное снижение в группе с плотно прилегающим гвоздем в период перед выведением животных из эксперимента. Биомеханические свойства костной мозоли у животных значимо не различались в обеих группах [18]. Следующий эксперимент этой группы авторов был посвящен изучению кровотока в мышцах собак с сегментарным переломом большеберцовой кости с использованием гвоздей для интрамедуллярного остеосинтеза,

свободно находящихся в КМК и плотно прилегающих в костно-мозговом канале, с рассверливанием КМК и без рассверливания. Результаты показали, что у групп с рассверленным КМК кровоток в мышцах выше, чем без рассверливания, а степень подгонки размера гвоздей не влияет на мышечную перфузию [19]. В продолжении исследования была опубликована статья об измерении костной перфузии с помощью метода ЛДФ в сегменте кости после фрагментарного перелома диафиза и интрамедуллярного остеосинтеза в группах с ограниченным рассверливанием и со стандартным рассверливанием КМК. Оба вида рассверливания негативно повлияли на костную перфузию. При постановке гвоздя костная перфузия была лучше в группе с ограниченным рассверливанием. В отдаленных результатах ограниченное рассверливание значимых преимуществ не дало. При исследовании костной мозоли на нагрузку значимой разницы между группами выявлено не было [20].

В 1998 году была опубликована работа E.I. Maraghy и соавт. об измерении кровообращения дистального отдела бедренной кости и крестообразных связок собак при выполнении ретроградного интрамедуллярного остеосинтеза. Были получены следующие результаты: в послеоперационном периоде микроциркуляция в дистальном отделе бедренной кости была увеличена, а в области крестообразных связок – снижена: у передней крестообразной связки – на 52%, а у задней крестообразной связки – на 49% [14].

В 2007 году была опубликована работа D.J. Di Pasquale и соавт. по изучению влияния высокого и низкого давления на костный кровоток и кровоток мягких тканей при промывании фрагментарно сломанной плечевой кости у собак. Было выявлено снижение микроциркуляции в кости после травмы и в послеоперационный период, значимого уменьшения кровотока кости и мягких тканей при промывании с помощью высокого и низкого давления выявлено не было, также не выявлено разницы между способами промывания [12].

В 2010 году выполнена работа по изучению влияния мышечной контузии на кровообращение в мышечной ткани и кости, при фрагментарном переломе голени собак. Было выявлено, что в послеоперационном периоде мышечная перфузия в группе с контузией мышцы увеличена, а костная перфузия снижена, с последующим выравниванием значений в сравнении двух групп [23].

В Германии проводили эксперименты на животных разными коллективами авторов с 2002 по 2008 гг.

Так в 2002 году L. Herzog и соавт. проводят эксперименты на кроликах по изучению перфузии кости при открытом переломе и пересадке мышечного лоскута к месту перелома на 3 и 7 сутки. Было доказано, что при операции по пересадке мышечного лоскута до 3 суток значимо увеличивается кровоток по сравнению с операцией на 7 сутки. В группе с пересадкой мышечного лоскута до 3 суток уровень некроза и остеомиелита был значительно ниже, чем в группе прооперированных на 7 сутки. В этой работе метод ЛДФ доказал свою эффективность в определении нежизнеспособной ткани [17].

Коллектив ученых из Германии в 2008 году изучал влияние повреждения мягких тканей на заживление перелома у крыс. Выявлено, что в группе с повреждением мягких тканей кровоток в месте перелома был снижен, по сравнению с группой с переломом кости крысы без повреждения мягких тканей в раннем послеоперационном периоде, прочность консолидации кости в группах значимо не отличалась [26].

В 2008 году в Германии Ch. Hackenbroich и соавт. изучали зависимость локальной температуры от микроциркуляции кости в группах кроликов с переломом голени и без перелома. Получены следующие результаты: микроциркуляция кости в группе с моделью перелома голени была увеличена в месте перелома, локальная температура в точках измерения при сравнении двух групп значимо не изменялась [15].

Работы по изучению микроциркуляции с помощью

ЛДФ при переломах в травматологии и ортопедии в основном занимались в России и Швейцарии.

Так в 2004 году в Швейцарии опубликована работа по изучению прогнозирования ишемии головки плечевой кости у человека по виду перелома проксимального отдела кости с ЛДФ для подтверждения ишемии структур кости с точностью до 97% [16].

В Российской Федерации изучение микроциркуляции с помощью метода ЛДФ в травматологии и ортопедии начато с 2008 года. Л.А. Шпагина и соавт. изучали состояние микроциркуляции конечностей у пациентов с повреждениями длинных костей опорно-двигательной системы при острой травме, после операции и на 10 сутки. Было выявлено, что острый период травмы характеризуется развитием застойно-стазистического гемодинамического типа нарушения микроциркуляции, снижением резерва капиллярного кровотока при окклюзионной пробе, снижением показателя микроциркуляции (ПМ). После операции уменьшается резервная ёмкость капилляров, усиливаются вазоконстрикторные реакции. Тип реакции кровотока на окклюзионную пробу был гиперреактивный (гиперемический тип микроциркуляции). К 10 суткам преобладающим сохранился гиперемический тип микроциркуляции. В сравнении с контрольной группой гемодинамические показатели при переломах нижних конечностей (ПНК) были значимо снижены [11].

А.М. Миromanов и соавт. в 2011 г. опубликовали результаты работы по исследованию значения показателей микроциркуляции и компонентов сосудистого тонуса в развитии тромбоэмболических осложнений при переломах длинных костей. Исследования проводились в первые сутки после травмы, в последующем – на вторые, пятые и десятые сутки после оперативного вмешательства.

В исследовании доказано, что применение метода лазерной доплеровской флоуметрии при переломах длинных костей конечностей позволяет контролировать течение процессов тромбообразования в послеоперационном периоде и предвидеть возможность развития тромбоэмболических осложнений на стадии доклинических проявлений, что может позволить своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия данной категории пациентов [2].

Также была проведена серия работ по исследованию динамики показателей микроциркуляции и компонентов сосудистого тонуса у пациентов с неосложненным и осложненным течением переломов длинных костей конечностей в послеоперационном периоде. Исследования проводились по той же методике в те же временные промежутки. Это позволило применять метод ЛДФ при переломах длинных костей конечностей для контроля течения репаративного процесса в послеоперационном периоде и предвидеть возможность нарушения регенерации костной ткани на стадии доклинических проявлений, что позволяет вносить необходимую коррекцию в лечение данной категории пациентов [3,4,5,6].

В 2012 году С.П. Миронов и соавт. проводили исследование по изучению микроциркуляции в зоне локтевого сустава и сравнение результатов с группой здоровых людей. Представленные данные свидетельствуют о том, что в процессе остеогенеза не происходит изолированных изменений костного кровообращения, а мобилизуются возможности кровотока сегмента конечности в целом. Это подтверждает важную роль кровообращения тканей, окружающих кость, в обеспечении адекватного остеогенеза. В случаях формирования ложных суставов именно система микроциркуляции, особенно его нутритивное звено, наиболее «чутко» реагирует на изменения регионарного метаболизма и регенерацию кости, так как физиологически активность нутритивного кровотока напрямую связана с метаболическими процессами в тканях по принципу «доставка-потребление». Это обуславливает диагностическую и прогностическую значимость исследования микроциркуляции мягких



тканей в проекции ложных суставов. Состояние микроциркуляции, соответствующее параметрам группы риска, может служить показанием как для дооперационной подготовки, направленной на активацию микроциркуляции, так и для разработки индивидуальной тактики операции [7].

Таким образом, метод лазерной доплеровской флоуметрии, пройдя пошаговый путь в определении микроциркуляции мягких тканей и костей до изучения микроциркуляции при накостном и внутрикостном остеосинтезе в эксперименте, завоевывает свое место в клинической травматологии: при выявлении осложнений переломов, определении жизнеспособности тканей, при операциях и остеомиелите. Несмотря на это, указанный метод требует детального изучения для выявления закономерностей изменения микроциркуляции

в поврежденном сегменте конечности в зависимости от тяжести повреждения и способа фиксации костных фрагментов с использованием ЛДФ в динамике.

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

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 19.08.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркулярно-тканевых систем: Руководство для врачей. – М., 2013. – 146 с.
2. Миromanов А.М., Глуценко И.А., Миromanова Н.А., Шаповалов К.Г. Значение показателей микроциркуляции и компонентов сосудистого тонуса в диагностике тромбозов и болевых осложнений у больных с переломами длинных трубчатых костей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №4. Ч. 1. – С.127-132.
3. Миromanов А.М., Миromanова О.Б., Бусоедов А.В. и др. Способ прогнозирования развития хронического остеомиелита длинных костей конечностей // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV. №4. – С.751-755.
4. Миromanов А.М., Миromanова О.Б., Миromanова Н.А., Шаповалов К.Г. Значение показателей микроциркуляции в оценке развития хронического посттравматического остеомиелита длинных костей конечностей // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – №2. – С.60-65.
5. Миromanов А.М., Миromanова О.Б., Усков С.А. и др. Динамика показателей микроциркуляции и компонентов сосудистого тонуса у больных с неосложненным и осложненным течением переломов длинных трубчатых костей в раннем послеоперационном периоде // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31. №3. – С.12-17.
6. Миromanов А.М., Усков С.А., Миromanова О.Б. и др. Значение параметров микроциркуляции в диагностике замедленной консолидации переломов длинных трубчатых костей // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV. №1. – С.101-106.
7. Миromanов С.П., Еськин Н.А., Крупаткин А.И. и др. Патфизиологические аспекты микроциркуляции мягких тканей в проекции ложных суставов длинных костей // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. – 2012. – №4. – С.22-26.
8. Складчик Е.Д., Зоря В.И., Гурьев В.В., Просвиринов А.А. Транскортикальная комбинированная пластика ложных суставов костей конечностей // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. – 2009. – №3. – С.80-85.
9. Уразильдеев Р.З., Кесян Г.А., Берченко Г.Н. Современные аспекты лечения ложных суставов длинных костей конечностей // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. – 2013. – №1. – С.81-88.
10. Уразильдеев Р.З., Кесян Г.А., Варфоломеев В.Н., Штолько В.Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе ложных суставов длинных костей // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. – 2013. – №2. – С.54-59.
11. Шпагина Л.А., Карпенко А.Г., Колосов Н.Г. и др. Состояние микроциркуляции у больных со скелетной травмой в динамике лечения // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV. №1. – С.107-110.
12. Di Pasquale D.J., Bhandari M., Tov A., Schemitsch E.H. The effect of high and low pressure pulsatile lavage on soft tissue and cortical blood flow: a canine segmental humerus fracture model // Arch Orthop Trauma Surg. – 2007. – Vol. 127. №10. – P.879-884.
13. Duwelius P.J., Schmidt A.H. Assessment of bone viability in patients with osteomyelitis: preliminary clinical experience with laser Doppler flowmetry // J Orthop Trauma. – 1992. – Vol. 6. №3. – P.327-332.
14. El Maraghy A.W., Schemitsch E.H., Richards R.R. Femoral and cruciate blood flow after retrograde femoral reaming: a canine study using laser Doppler flowmetry // J Orthop Trauma. – 1998. – Vol. 12. №4. – P.253-258.
15. Hackenbroich Ch., Wagner S., Windhagen H., Meyer-Lindenberg A. Continual measurement of intramedullary blood perfusion with laser Doppler flowmetry in intact and osteotomized tibiae of rabbits // Lab Anim. – 2008. – Vol. 42. №3. – P.305-319.
16. Hertel R., Hempfing A., Stiehler M., Leunig M. Predictors of humeral head ischemia after intracapsular fracture of the proximal humerus // J Shoulder Elbow Surg. – 2004. – Vol. 13. №4. – P.427-433.
17. Herzog L., Huber F.X., Meeder P.J., et al. Laser doppler flow imaging of open lower leg fractures in an animal experimental model // J Orthop Surg (Hong Kong). – 2002. – Vol. 10. №2. – P.114-119.
18. Hupel T.M., Aksenov S.A., Schemitsch E.H. Cortical bone blood flow in loose and tight fitting locked unreamed intramedullary nailing: a canine segmental tibia fracture model // J Orthop Trauma. – 1998. – Vol. 12. №2. – P.127-135.
19. Hupel T.M., Aksenov S.A., Schemitsch E.H. Muscle perfusion after intramedullary nailing of the canine tibia // J Trauma. – 1998. – Vol. 45. №2. – P.256-262.
20. Hupel T.M., Aksenov S.A., Schemitsch E.H. Effect of limited and standard reaming on cortical bone blood flow and early strength of union following segmental fracture // J Orthop Trauma. – 1998. – Vol. 12. №6. – P.400-406.
21. Jain R., Podworny N., Hearn T., et al. Effect of stainless steel and titanium low-contact dynamic compression plate application on the vascularity and mechanical properties of cortical bone after fracture // J Orthop Trauma. – 1997. – Vol. 11. №7. – P.490-495.
22. Jain R., Podworny N., Hupel T.M., et al. Influence of plate design on cortical bone perfusion and fracture healing in canine segmental tibial fractures. // J Orthop Trauma. – 1999. – Vol. 13. №3. – P.178-186.
23. Koo H., Hupel T., Zdero R., et al. The effect of muscle contusion on cortical bone and muscle perfusion following reamed, intramedullary nailing: a novel canine tibia fracture model // J Orthop Surg Res. – 2010. – Vol. 5. – P.89.
24. Kowalski M.J., Schemitsch E.H., Kregor P.J., et al. Effect of periosteal stripping on cortical bone perfusion: a laser doppler study in sheep // Calcif Tissue Int. – 1996. – Vol. 59. №1. – P.24-26.
25. Kregor P.J., Senft D., Parvin D., et al. Cortical bone perfusion in plated fractured sheep tibiae // J Orthop Res. – 1995. – Vol. 13. №5. – P.715-724.
26. Melnyk M., Henke T., Claes L., Augat P. Revascularization during fracture healing with soft tissue injury // Arch Orthop Trauma Surg. – 2008. – Vol. 128. №10. – P.1159-1165.
27. Schemitsch E.H., Kowalski M.J., Swiontkowski M.F. Soft-tissue blood flow following reamed versus unreamed locked intramedullary nailing: a fractured sheep tibia model // Ann Plast Surg. – 1996. – Vol. 36. №1. – P.70-75.
28. Schemitsch E.H., Kowalski M.J., Swiontkowski M.F., Harrington R.M. Comparison of the effect of reamed and unreamed locked intramedullary nailing on blood flow in the callus and strength of union following fracture of the sheep tibia // J Orthop Res. – 1995. – Vol. 13. №3. – P.382-389.
29. Schemitsch E.H., Kowalski M.J., Swiontkowski M.F., Senft

D. Cortical bone blood flow in reamed and unreamed locked intramedullary nailing: a fractured tibia model in sheep // J Orthop Trauma. – 1994. – Vol. 8. №5. – P.373-382.

30. Swiontkowski M.F., Hagan K., Shack R.B. Adjunctive use of laser Doppler flowmetry for debridement of osteomyelitis // J Orthop Trauma. – 1989. – Vol. 3. №1. – P.1-5.

## REFERENCES

1. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of a condition of mikrotsirkulyarno-fabric systems: The management for doctors. – Moscow, 2013. – 146 p. (in Russian)
2. Miromanov A.M., Glushchenko I.A., Miromanova N.A., Shapovalov K.G. Value of indices of microcirculation and components of vascular tonus in diagnostics of tromboembolic complications in patients with fractures of long tubular bones // Bjulleten' VSNC SO RAMN. – 2011. – №4. Part 1. – P.127-132. (in Russian)
3. Miromanov A.M., Mironova O.B., Busoedov A.V., et al. Way of forecasting of development of a chronic osteomyelitis of long bones of extremities // Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. – 2011. – Vol. IV. №4. – P.751-755. (in Russian)
4. Miromanov A.M., Mironova O.B., Miromanova N.A., Shapovalov K.G. Value of indicators for a microbubd bones in estimation of development of chronic posttraumatic osteomyelitis for long tubular bones // Zabajkalskij medicinskij vestnik. – 2011. – №2. – P.60-65. (in Russian)
5. Miromanov A.M., Mironova O.B., Uskov S.A., et al. Dynamics of indicators of microcirculation and components of the vascular tonus at patients with the uncomplicated and complicated course of fractures of long tubular bones in the early postoperative period // Bjulleten' VSNC SO RAMN. – 2011. – Vol. 31. №3. – P.12-17. (in Russian)
6. Miromanov A.M., Uskov S.A., Mironova O.B., et al. Value of parameters of a microblood flow in diagnostics of the slowed down consolidation of fractures of long tubular bones // Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. – 2011. – Vol. IV. №1. – P.101-106. (in Russian)
7. Mironov S.P., Es'kin N.A., Krupatkin A.I., et al. Pathophysiologic Aspects of Soft Tissue Microcirculation in the Zone of Long Bones Pseudarthrosis // Vestnik travmatologii i ortopedii im. Priorova. – 2012. – №4. – P.22-26. (in Russian)
8. Sklyanchuk E.D., Zopya V.I., Gurev V.V., Prosvirin A.A. Transcortical combined plasty of pseudarthroses of bones extremities // Vestnik travmatologii i ortopedii im. Priorova. – 2009. – №3. – P.80-85. (in Russian)
9. Urazgil'deev R.Z., Kesyan G.A., Berchenko G.N. Modern Aspects of treatment for pseudarthrosis of long bones of the extremities // Vestnik travmatologii i ortopedii im. Priorova. – 2013. – №1. – P.81-88. (in Russian)
10. Urazgil'deev R.Z., Kesyan G.A., Varfolomeev V.N., Shtol'ko V.N. Role of Lipid Peroxide Oxidation in Pathogenesis of Long Bone Pseudarthrosis // Vestnik travmatologii i ortopedii im. Priorova. – 2013. – №2. – P.54-59. (in Russian)
11. Shpagina L.A., Karpenko A.G., Kolosov N.G., et al. The microcirculation state in patients with the skeletal injury in dynamic treatment // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. – 2008. – Vol. XV. №1. – P.107-110. (in Russian)
12. Di Pasquale D.J., Bhandari M., Tov A., Schemitsch E.H. The effect of high and low pressure pulsatile lavage on soft tissue and cortical blood flow: a canine segmental humerus fracture model // Arch Orthop Trauma Surg. – 2007. – Vol. 127. №10. – P.879-884.
13. Duwelius P.J., Schmidt A.H. Assessment of bone viability in patients with osteomyelitis: preliminary clinical experience with laser Doppler flowmetry // J Orthop Trauma. – 1992. – Vol. 6. №3. – P.327-332.
14. El Maraghy A.W., Schemitsch E.H., Richards R.R. Femoral and cruciate blood flow after retrograde femoral reaming: a canine study using laser Doppler flowmetry // J Orthop Trauma. – 1998. – Vol. 12. №4. – P.253-258.
15. Hackenbroich Ch., Wagner S., Windhagen H., Meyer-Lindenberg A. Continual measurement of intramedullary blood perfusion with laser Doppler flowmetry in intact and osteotomized tibiae of rabbits // Lab Anim. – 2008. – Vol. 42. №3. – P.305-319.
16. Hertel R., Hempfing A., Stiehler M., Leunig M. Predictors of humeral head ischemia after intracapsular fracture of the proximal humerus // J Shoulder Elbow Surg. – 2004. – Vol. 13. №4. – P.427-433.
17. Herzog L., Huber F.X., Meeder P.J., et al. Laser doppler flow imaging of open lower leg fractures in an animal experimental model // J Orthop Surg (Hong Kong). – 2002. – Vol. 10. №2. – P.114-119.
18. Hupe T.M., Aksenov S.A., Schemitsch E.H. Cortical bone blood flow in loose and tight fitting locked unreamed intramedullary nailing: a canine segmental tibia fracture model // J Orthop Trauma. – 1998. – Vol. 12. №2. – P.127-135.
19. Hupe T.M., Aksenov S.A., Schemitsch E.H. Muscle perfusion after intramedullary nailing of the canine tibia // J Trauma. – 1998. – Vol. 45. №2. – P.256-262.
20. Hupe T.M., Aksenov S.A., Schemitsch E.H. Effect of limited and standard reaming on cortical bone blood flow and early strength of union following segmental fracture // J Orthop Trauma. – 1998. – Vol. 12. №6. – P.400-406.
21. Jain R., Podworny N., Hearn T., et al. Effect of stainless steel and titanium low-contact dynamic compression plate application on the vascularity and mechanical properties of cortical bone after fracture // J Orthop Trauma. – 1997. – Vol. 11. №7. – P.490-495.
22. Jain R., Podworny N., Hupe T.M., et al. Influence of plate design on cortical bone perfusion and fracture healing in canine segmental tibial fractures. // J Orthop Trauma. – 1999. – Vol. 13. №3. – P.178-186.
23. Koo H., Hupe T., Zdero R., et al. The effect of muscle contusion on cortical bone and muscle perfusion following reamed, intramedullary nailing: a novel canine tibia fracture model // J Orthop Surg Res. – 2010. – Vol. 5. – P.89.
24. Kowalski M.J., Schemitsch E.H., Kregor P.J., et al. Effect of periosteal stripping on cortical bone perfusion: a laser doppler study in sheep // Calcif Tissue Int. – 1996. – Vol. 59. №1. – P.24-26.
25. Kregor P.J., Senft D., Parvin D., et al. Cortical bone perfusion in plated fractured sheep tibiae // J Orthop Res. – 1995. – Vol. 13. №5. – P.715-724.
26. Melnyk M., Henke T., Claes L., Augat P. Revascularization during fracture healing with soft tissue injury // Arch Orthop Trauma Surg. – 2008. – Vol. 128. №10. – P.1159-1165.
27. Schemitsch E.H., Kowalski M.J., Swiontkowski M.F. Soft-tissue blood flow following reamed versus unreamed locked intramedullary nailing: a fractured sheep tibia model // Ann Plast Surg. – 1996. – Vol. 36. №1. – P.70-75.
28. Schemitsch E.H., Kowalski M.J., Swiontkowski M.F., Harrington R.M. Comparison of the effect of reamed and unreamed locked intramedullary nailing on blood flow in the callus and strength of union following fracture of the sheep tibia // J Orthop Res. – 1995. – Vol. 13. №3. – P.382-389.
29. Schemitsch E.H., Kowalski M.J., Swiontkowski M.F., Senft D. Cortical bone blood flow in reamed and unreamed locked intramedullary nailing: a fractured tibia model in sheep // J Orthop Trauma. – 1994. – Vol. 8. №5. – P.373-382.
30. Swiontkowski M.F., Hagan K., Shack R.B. Adjunctive use of laser Doppler flowmetry for debridement of osteomyelitis // J Orthop Trauma. – 1989. – Vol. 3. №1. – P.1-5.

## Информация об авторах

Плахов Алексей Игоревич – аспирант кафедры, e-mail: vasahplah@yandex.ru; Виноградов Валентин Георгиевич – заведующий кафедрой, e-mail: vinogradov.travma@gmail.com; Ангарская Екатерина Геннадьевна – ассистент кафедры, e-mail: yekaterina.angarskaja@yandex.ru

## Information About the Authors:

Plakhov Alexey I. – aspirant, e-mail: vasahplah@yandex.ru; Vinogradov Valentin G. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, head of the Department of Traumatology, orthopedics and field surgery, e-mail: vinogradov.travma@gmail.com; Angarskaya Ekaterina G. – Assistant Professor, e-mail: yekaterina.angarskaja@yandex.ru.