

РЕДАКЦИЯ

*Научный руководитель и главный редактор,
доктор медицинских наук, профессор*

Г. А. Коновалов

Шеф-редактор

Э. Л. Николаева

Ответственный секретарь

М. Р. Мартынова

Фоторедактор

Р. П. Варганова

Дизайн-центр

Г. Р. Чиквашвили

Цветокорректор

Д. С. Попов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е. Н. Дженжера

кандидат медицинских наук

Л. И. Колесникова

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАМН

П. Л. Соколов

доктор медицинских наук

А. Г. Чучалин

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАМН

В. М. Рошковский

доктор медицинских наук, профессор

И. В. Нестерова

доктор медицинских наук, профессор

С. И. Емельянов

доктор медицинских наук, профессор

В. П. Абелъцев

доктор медицинских наук, профессор

А. В. Зубарев

доктор медицинских наук, профессор

Т. Н. Киселёва

доктор медицинских наук, профессор

А. Б. Данилов

доктор медицинских наук, профессор

В. В. Кешелова

доктор медицинских наук, профессор

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Москва, Грузинский пер., д. 3а

Телефон (495) 254-44-36

Факс (495) 254-44-93

E-mail: medsi@medsi.ru

Учредитель ЗАО «МЕДСИ»

Тираж 2500 экз.

Отпечатано в типографии ООО «Скай ЛТД»,

Санкт-Петербург, ул. Взлетная, д. 11

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала «Вестник «МЕДСИ» ссылка на журнал обязательна.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации

СМИ ПИ No. ФС77-34959 от 13 января 2009 г.

СОДЕРЖАНИЕ

- | | |
|------------|--|
| 2. | Миссия «МЕДСИ» |
| 3. | Новости «МЕДСИ»: Новые Check-up-программы «МЕДСИ». Научный совет и стратегия «МЕДСИ». Липидная школа приглашает. «МЕДСИ» – среди лидеров спартакиады ОАО АФК «Система» |
| 5. | Компьютерно-томографическая ангиография: новое место в диагностике болезней сердца и коронарных артерий. В. Е. Сеницын, д. м. н., профессор. ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр Росздрава» |
| 10. | Неинвазивная диагностика различных видов повышения внутричерепного давления. В. А. Шахнович, д. м. н., И. Ю. Кудрявцев НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН |
| 17. | Онколитический вирус болезни Ньюкасла в лечении рака репродуктивных органов. В. В. Кешелова, д. м. н., профессор ФГУ «РНЦРР» Росздрава |
| 25. | Диагностический алгоритм ранней диагностики и контроля эффективности лечения стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения. С. А. Бондарев, к. м. н., доцент, ФГУ ВПО СПб Педиатрическая медицинская академия МЗиСР РФ. И. В. Сергиенко, к. м. н., ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗиСР РФ |
| 32. | Нейроэнергетическое картирование. Оценка функционального состояния мозга при когнитивных нарушениях различной этиологии. Н. П. Миронов, д. м. н., профессор, научный руководитель, Л. П. Соколова, к. м. н., врач-невролог поликлинического отделения, Ю. В. Борисова, врач отделения функциональной диагностики, ФГУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ |
| 38. | Иммунология беременности и эмбриотропные аутоантитела. А. Б. Полетаев, д. м. н., профессор. НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина РАМН, МИЦ «Иммункулус» |
| 45. | Тотальная желудочная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. В. П. Кочуков, д. м. н., ведущий хирург С. И. Дорохов, главный врач, заслуженный врач РФ А. Г. Кирпичев, А. А. Ложкевич, И. А. Казьмин, Е. Г. Островерхова, Е. М. Бачурина. ФГУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД резидента РФ |
| 49. | Ожирение. Е. И. Боровкова, к. м. н., Клиника «МЕДСИ» – Американский медицинский центр |
| 56. | Проблема атеротромбоза: место клопидогрела и его дженерических препаратов в современной антитромбоцитарной терапии. О. В. Гайсенков, врач-кардиолог ФГУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ |
| 61. | Мукоцеле. Личный опыт наблюдения. В. Е. Коновалова, зав. кабинетом семейной медицины, М. И. Щёкина, к. м. н., зав. отделением гастроэнтерологии, Медицинский центр «МЕДСИ» |
| 66. | Клиническая эффективность ГФА – беклометазона дипропионата у детей со среднетяжелой бронхиальной астмой. Н. А. Смирнов, к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, Клиника «МЕДСИ» – Американский медицинский центр |
| 71. | Новости мировой медицины |

МИССИЯ «МЕДСИ»

«МЕДСИ» НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПЕРЕД СВОИМИ ПАЦИЕНТАМИ:

За применение наиболее современных, эффективных и безопасных методов диагностики и лечения;
За соблюдение высоких морально-этических норм и конфиденциальность лечебного процесса.

«МЕДСИ» НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПЕРЕД СВОИМ КОЛЛЕКТИВОМ:

За обеспечение достойных и безопасных условий работы, медицинского обслуживания, справедливой заработной платы и возможности для профессионального роста.

«МЕДСИ» НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПЕРЕД СВОИМИ АКЦИОНЕРАМИ:

За финансовый успех учреждения, внедряя эффективное управление, стратегическое планирование и грамотный маркетинг.

«МЕДСИ» НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПЕРЕД ГОСУДАРСТВОМ:

За внесение своего вклада в оздоровление нации, улучшение качества и продолжительности жизни граждан.



Доверяя медицинскому центру «МЕДСИ» самое ценное – здоровье, наши пациенты могут быть уверены в беспрекословном исполнении принципов, сформулированных в Миссии «МЕДСИ». Наша основная задача – осуществление своевременной профилактики, информативной диагностики и качественного лечения пациентов

НОВОСТИ «МЕДСИ»

НОВЫЕ ЧЕК-АП ПРОГРАММЫ «МЕДСИ»

Медицинский центр «МЕДСИ» активно развивает новое для России направление – ранняя диагностика организма по программам Check-up. На базе специализированного Центра диагностики и инновационных медицинских технологий под руководством профессора Г. А. Коновалова любой желающий может пройти обследование Check-up за несколько часов. Сейчас в Москве нет аналогов Медицинскому центру профессора Г. А. Коновалова. Ориентация на профилактику заболеваний и формирование здорового образа жизни является важным конкурентным преимуществом сети «МЕДСИ».

ПРОГРАММА ЧЕК-АП «ХОТИМ РЕБЕНКА»

Это экспресс-обследование супружеской пары проводится на этапе подготовки к беременности в течение полутора часов. В него входит полноценная диагностика готовности женского организма к вынашиванию ребенка, что является ключевым аспектом семейного планирования. Такое обследование позволяет провести своевременное лечение заболеваний, которые могут оказать негативное влияние на развитие малыша. Специально



разработанная программа позволит выявить скрытые проблемы со здоровьем пары еще до наступления беременности женщины и назначить своевременное адекватное лечение. Диагностика дает картину того, в какой степени организм женщины готов к вынашиванию и рождению здорового ребенка. Обследование можно пройти как парой, так и каждому по отдельности.

Программа предполагает проведение лабораторных исследований и функциональной диагностики. По результатам анализов врач-гинеколог определяет состояние сердечно-сосудистой и эндокринной систем женщины, а также ее общий гормональный фон. В Check-up «Хотим ребенка» входят генетические исследования, позволяющие выявить риски осложнения беременности, патологии развития плода и многое другое. Check-up «Хотим ребенка» – это удобное и быстрое обследование.

Все манипуляции проводятся в отделении экспресс-диагностики Центра диагностики и инновационных медицинских технологий в течение полутора часов, а маршрут курирует персональный менеджер. Через семь дней после проведения диагностики по программе «Хотим ребенка» составляется индивидуальная карта здоровья, выполненная в корпоративном стиле «МЕДСИ». На заключительной консультации врач-гинеколог даст рекомендации по планированию беременности, которые помогут избежать осложнений. А при выявлении заболеваний – рекомендации по лечению.

ПРОГРАММА ЧЕК-АП «ВСЕ ПОД КОНТРОЛЕМ»

Программа «Все под контролем» имеет обширные возможности и позволяет нашим пациентам позаботиться о завтрашнем дне своего здоровья, предпринимая шаги для этого уже сегодня. Упор делается на раннюю диагностику заболеваний, связанных с возрастными изменениями, в т. ч. сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Уникальное обследование, наиболее полно и детально изучающее состояние организма, помимо традиционных методов обследования включает редкие для системы →

здравоохранения в РФ методики определяющие:

- антиоксидантный статус;
- содержание солей тяжелых металлов, микроэлементов и токсинов;
- иммунный паспорт;
- генетический паспорт.

Выявляются основные факторы риска развития болезни сердечно-сосудистой системы, онкологии, нарушения обменных веществ и т.д. Для выполнения программы потребуется от 6–7 часов и более

(для индивидуальных планов обследования в зависимости от состава).

Внимательный и квалифицированный медицинский персонал, сопровождение менеджером делают пребывание пациента на программе Check-up «МЕДСИ» максимально комфортным. По результатам исследований пациент получает заключение о состоянии здоровья, индивидуальный план лечения и профилактики. Пациенту будут даны рекомендации по образу жизни, которые помогут избежать серьез-

ных заболеваний. При выявлении нарушений метаболизма или заболеваний – рекомендации по лечению.

Дополнительная информация о новых Check-up программах: www.meds.ru.

Здесь же можно записаться на обследование.

В Центре диагностики и инновационных медицинских технологий можно также пройти Check-up-обследование по программам «Минимум риска», «Территория здоровья» и «Кардио». ■

ЛИПИДНАЯ ШКОЛА ПРИГЛАШАЕТ

В соответствии с планом мероприятий Национального общества по изучению атеросклероза – НОА многопрофильный медицинский центр «МЕДСИ» совместно с НОА 14–15 октября 2010 года проводят Липидную школу с освещением вопросов диагностики, профилактики и лечения атеросклероза.

Липидная школа состоится в конференц-зале медицинского центра «МЕДСИ». Конференция проводится при поддержке фармацевтической компании «Пфайзер». По окончании школы будут выданы сертификаты НОА. Перед ее участниками выступят лекции:

- проф. С. Н. Покровский: «Био-

химия липидов. Основные нарушения липидного обмена и возможности их коррекции»;

- проф. Г. А. Коновалов: «Факторы риска ИБС. Экспресс-диагностика нарушений липидного обмена и их проявлений»;
- проф. В. В. Кухарчук: «Диагностика атеросклероза»;
- проф. С. А. Бойцов: «Традиционные и новые факторы риска заболевания сердечно-сосудистой системы и возможности их коррекции. Тактика назначения липидснижающих препаратов в зависимости от уровня липидов и сердечно-сосудистого риска»;
- проф. Г. А. Коновалов: «Компьютерная программа

оценки риска осложнений ИБС»;

- проф. Ф. М. Ахмеджанов: «Лечение нарушений липидного обмена. Диета. Лекарственная терапия. Комбинации лекарственных средств. Целевые значения. Курение. Отказ от курения»;
- проф. Г. А. Коновалов: «Рефрактерная дислипидемия. Лечение. Экстракорпоральные методы лечения».

Участников ознакомят с центром ЭМЛ «МЕДСИ». Будут проведены практические занятия по постановке диагноза, определению факторов риска, оценке риска осложнений ИБС, безопасности применения лекарственной терапии, контролю. ■

«МЕДСИ» – СРЕДИ ЛИДЕРОВ СПАРТАКИАДЫ ОАО АФК «СИСТЕМА»

18 сентября на стадионе «Янтарь» в Строгино состоялась VIII спартакиада ОАО АФК «Система».

В традиционном празднике спорта приняли участие 11 команд-участниц, представлявших 14 компаний, входящих в состав крупнейшей российской корпорации. Сборная команда Группы компаний «МЕДСИ» заняла почетное 4-е место в общекомандном зачете, сумев стать лидером в спортивных дисциплинах: пляжный волейбол (женщины), кросс на 1500 метров (мужчины) и настольный теннис (женщины). Второе место спортсмены из «МЕДСИ» заняли в состязаниях по волейболу (мужчины), в эстафете 4 по 100 метров (мужчины) и кроссе на

800 метров (женщины). Третье место спортсмены «МЕДСИ» заняли в дартсе и лазертаке. ■



НАУЧНЫЙ СОВЕТ И СТРАТЕГИЯ «МЕДСИ»

В «МЕДСИ» регулярно проводятся заседания научного совета Группы компаний «МЕДСИ» под председательством д. м. н., профессора Г. А. Коновалова. Ученые выступают с докладами и отчетами о проделанной работе. В начале ноября состоится очередное заседание научного совета Группы компаний «МЕДСИ».

С докладами выступят академик РАМН, д. м. н., профессор, председатель терапевтической секции научного совета А. Г. Чучалин – «Перенесенный смог и его последствия» и д. м. н., профессор, председатель диагностической секции А. В. Зубарев – «Клинические возможности и результаты эластографии». ■

КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ АНГИОГРАФИЯ: НОВОЕ МЕСТО В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ СЕРДЦА И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ



Валентин Евгеньевич СИНИЦЫН, д. м. н, профессор
ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр Росздрава»

Реферат

Представлены данные о высокой эффективности мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в ранней диагностике коронарного атеросклероза и ИБС. По данным проведенных исследований, чувствительность и специфичность МСКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов у пациентов с ИБС в проксимальных и средних сегментах коронарных артерий превышает 90%. Применение этого метода является эффективным с медицинской точки зрения и экономически обоснованным. Его использование приводит к существенному сокращению сроков обследования пациентов. Более широкое внедрение МСКТ позволит лучше выявлять пациентов с ранними формами ИБС, избегать выполнения КАГ у пациентов с нормальными или малоизмененными коронарными артериями и, таким образом, более целесообразно использовать ресурсы здравоохранения.

Ключевые слова: компьютерная томографическая ангиография, коронарный атеросклероз, ИБС.

Abstract

The data demonstrating high efficacy of multispiral computed tomography (MSCT) for early diagnosis of coronary atherosclerosis and CAD are presented. The studies showed that MSCT sensitivity and specificity in detection of hemodynamically significant stenosis in proximal and medium segments of coronary arteries exceeds 90%. This method is effective from the medical point of view and economically sound. The use of this method considerably shortens the terms of the patient examination. Wider introduction of NSCT will improve the detection of the patients with early CAD, enable to avoid CAG in the patients with healthy or mildly altered coronary arteries, and thus will lead to more expedient use of the healthcare resources.

Key words: CT-angiography, coronary atherosclerosis, coronary artery disease.

С 50-х годов прошлого века и до недавнего времени инвазивная коронарная ангиография была единственным точным и надежным методом лучевой диагностики болезней коронарных артерий. В течение десятилетий врачи всего мира мечтали о появлении еще одного метода, который мог бы неинвазивно, в амбулаторных условиях, за короткое время и с высокой точностью оценивать состояние коронарных артерий. Лучшими претендентами на эту роль были эхокардиография, магнитно-резонансная и рентгеновская компьютерная томография (МРТ и КТ). Но авансы, розданные первым двум из трех перечисленных технологий, несмотря на большое число исследований в этих областях, пока оказались напрасными. Зато в отноше-

нии третьего метода – КТ – действительность превзошла ожидания. К началу XXI века стало очевидным, что КТ сердца и коронарных артерий вышла из узких рамок использования в единичных академических центрах на уровень распространенного и признанного метода диагностики болезней сердца и сосудов [2, 7–9, 14, 18].

Работы по достаточно широкому применению КТ для диагностики коронарного атеросклероза и оценке перфузии миокарда начались с начала 90-х годов XX века. В то время приборы КТ обладали низким временным и пространственным разрешением, поэтому исследования коронарных сосудов и камер сердца с кардиосинхронизацией были возможны только с помощью «нишевой» ветви КТ – электронно-лучевой томографии (ЭЛТ). →

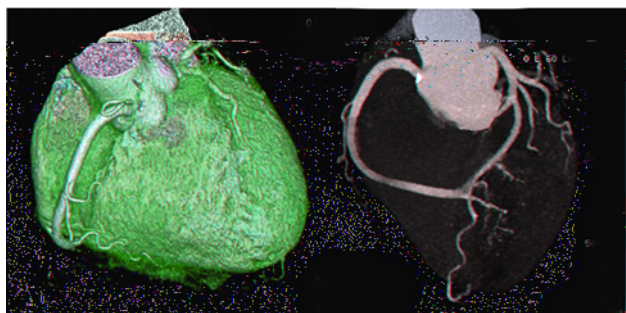


Рис. 1. КТА. Трехмерная реконструкция коронарных артерий (слева – объемный рендеринг, справа – проекция максимальной интенсивности). Норма

Хотя эта методика оказалась тупиковой и прекратила свое существование в 2003 году, уступив конкуренции со стороны быстро прогрессирующей мультиспиральной КТ (МСКТ), за время ее применения получен огромный материал по применению КТ для ранней диагностики атеросклероза, впервые реализована методика КТ-ангиографии (КТА), сделаны попытки оценки функции камер сердца и перфузии миокарда с помощью томографии. На сегодня объемная МСКТ обладает достаточно высоким временным (в пределах 50–165 мс) и пространственным (0,4–0,625 мм) разрешением для того, чтобы получать высококачественные изображения таких мелких структур, как коронарные артерии и клапаны сердца, не говоря уже о миокарде и более крупных сосудах.

История МСКТ началась с систем с четырьмя рядами детекторов, но при использовании этих приборов процент неудачных коронарных КТА достигал 15–25, что мало приемлемо для клинической практики. Стабильные результаты при исследованиях сердца и сосудов можно получать с помощью 16-рядных МСКТ и более совершенных систем. В настоящее время чаще всего коронарную КТА выполняют на 64-рядных МСКТ. Появились более совершенные системы с улучшенными детекторами, более широкими детекторными системами и двумя трубками. В настоящее время идет изучение эффективности применения этих томографов по сравнению с 64-рядными, хотя пока они не выявили значимых преимуществ.

Можно выделить четыре главных направления использования МСКТ при диагностике болезней коронарных артерий и сердца. Первые два уже широко применяются в клинической практике. Ими являются:

- скрининг коронарного атеросклероза в популяции (количественная оценка коронарного кальциноза с помощью МСКТ без введения контрастного вещества) для оценки риска ближайших сердечно-сосудистых событий;
- неинвазивная КТ-ангиография – исследования коронарных артерий и других сосудов тела (с введением контрастного вещества), а также оценка анатомии и функции камер сердца и – по показаниям.

Два других направления являются исследовательскими, но и в них уже получены многообещающие результаты:

- изучение перфузии и жизнеспособности миокарда;
- оценка морфологии атеросклеротических бляшек



Рис. 2. КТА. Камеры сердца и клапанный аппарат. Справа – срез через аортальный клапан, слева – срез через ЛЖ и митральный клапан

(выявление нестабильных поражений коронарного русла).

Наиболее простая и хорошо изученная методика КТ коронарных артерий – скрининг коронарного кальция как маркера их атеросклеротических поражений. Было доказано, что диагностика коронарного атеросклероза (в том числе ранняя) и количественная оценка его распространенности и выраженности возможна с помощью ЭЛТ и МСКТ [13]. Следует отметить, что, в отличие от других распространенных методов раннего выявления (скрининга) коронарного атеросклероза и оценке факторов риска ИБС, КТ позволяет видеть прямые, а не косвенные признаки коронарного атеросклероза. Из морфологических исследований известно, что большинство атеросклеротических бляшек содержат кальцинаты и кальциноз является составляющей естественного течения атерогенеза. С прогрессированием атеросклероза кальциевые депозиты встречаются чаще и в больших количествах. МСКТ позволяет выявлять и количественно оценивать даже небольшие количества коронарного кальция. Программное обеспечение томографа позволяет определять как величину, так и плотность кальцинированного участка. Оценка выраженности коронарного кальциноза по данным КТ проводится с помощью определения так называемого кальциевого индекса (КИ).

Работы по изучению клинической значимости коронарного кальциноза были начаты в нашей стране и за рубежом в 90-х годах XX века [1, 3, 5, 9, 13]. Данные многочисленных проспективных исследований и метаанализов показали, что КИ является независимым фактором риска развития осложнений коронарного атеросклероза и ИБС, при этом значения относительного риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний составили от 2,1 до 9,3 (для разных степеней коронарного кальциноза), что гораздо выше, чем для стандартных факторов риска ИБС и для ультразвуковых методов (оценка комплекса «интима-медия») [5, 15].

Согласно данным нескольких комитетов экспертов [4, 9, 15], скрининг кальциноза коронарных артерий с помощью МСКТ оправдан в следующих ситуациях.

1. Обследования асимптомных пациентов, имеющих, по данным международных шкал SCORE или NCEP, промежуточный риск развития ближайших ко-

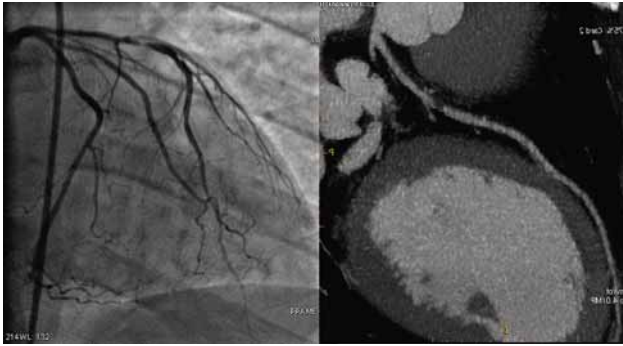


Рис. 3. КТА. Стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ). Слева – коронарная ангиограмма, справа – КТА, проекция максимальной интенсивности в тонком слое по ходу сосуда

ронарных событий. Этот тест позволяет в большинстве случаев стратифицировать таких пациентов (которые могут составлять до 40% популяции в возрасте старше 45 лет) в группы высокого или низкого коронарного риска.

2. Обследование в амбулаторных условиях пациентов с атипичными болями в грудной клетке при отсутствии установленного диагноза ИБС или с сомнительными результатами нагрузочных тестов.

3. Проведение дифференциального диагноза между хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического (кардиопатии, миокардиты) генеза.

Существуют взгляды, согласно которым следует более широко применять скрининг коронарного кальция – например, применять его для массовых обследований населения без установленных сердечно-сосудистых заболеваний с целью скрининга коронарного атеросклероза. Пока для реализации такого подхода не хватает доказательных данных, но, возможно, ситуация проявится в ближайшее время.

Однако, как следует из вышесказанного, скрининг

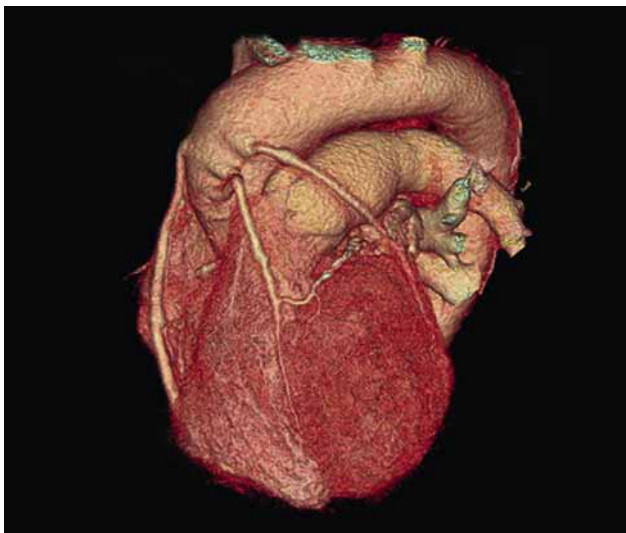


Рис. 4. КТА, объемный рендеринг. Проходимые аорто-коронарные шунты. Виден дистальный анастомоз одного из шунтов с ПМЖВ

коронарного кальция наиболее применим не для диагностики ИБС, а в скрининговых исследованиях и для более точной оценки индивидуального профиля риска. При клиническом обследовании пациентов с подозрением на ИБС часто возникает необходимость в выполнении диагностической коронароангиографии. Накопленный к настоящему времени опыт показывает, что для этой цели может быть использована более совершенная методика – неинвазивная КТ-ангиография.

Современные системы МСКТ позволяют в каждом случае получать не только высококачественные изображения коронарных артерий – вплоть до ветвей 3-го порядка (рис. 1), но также изучать размеры и объемы камер сердца, толщину миокарда в различные фазы сердечного цикла, рассчитывать массу миокарда, фракцию выброса, ударный объем, параметры локальной сократимости миокарда, оценивать состояние клапанного аппарата (рис. 2). Начаты работы по изучению перфузии миокарда с помощью МСКТ. Наибольшие успехи достигнуты с помощью двухтрубных КТ, но пока эта методика, как уже говорилось, еще не вошла в повседневную практику [11].

По данным международных и наших собственных исследований [6, 18, 20], чувствительность и специфичность МСКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов у пациентов с ИБС в проксимальных и средних сегментах коронарных артерий составляет более 90%, достигая 95–98% (рис. 3). Результаты этих исследований совершенно очевидно продемонстрировали существенное снижение процента сегментов коронарных артерий, не поддающихся диагностической интерпретации с увеличением числа рядов детекторов от 4 до 64 и с сокращением времени оборота трубки с 500 мс до 270–350 мс. МСКТ позволяет с высокой точностью оценивать проходимость венозных и артериальных коронарных шунтов (рис. 4), а также стентов (рис. 5) [16, 22]. Чувствительность и специфичность МСКТ для оценки проходимости шунтов приближаются к 100%. МСКТ по-

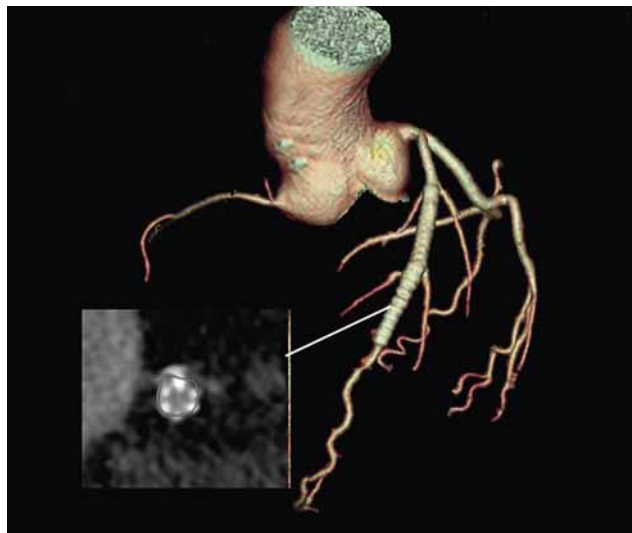


Рис. 5. КТА, объемный рендеринг. Два металлических стента в ПМЖВ. На черно-белом изображении – поперечный срез стента, видны его звенья

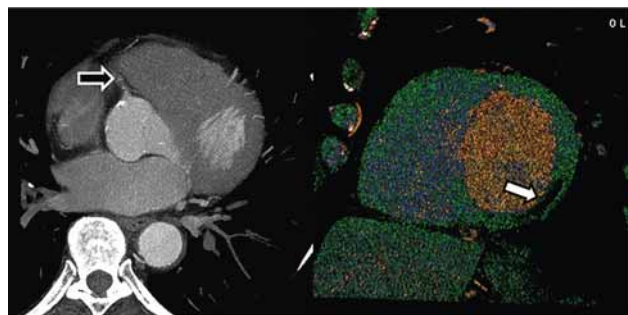


Рис. 6. КТА. Слева – окклюзия правой коронарной артерии (черная стрелка). Справа – срез по короткой оси левого желудочка, белой стрелкой показана гиподенсная зона, соответствующая нижнему инфаркту миокарда

зволяет видеть крупноочаговые острые и хронические (рубцы) инфаркты миокарда (рис. 6), внутрисердечные тромбы.

Еще одним преимуществом МСКТ является одновременная визуализация всех органов грудной клетки. По этой причине метод дает возможность диагностировать болезни легких и средостения, различные послеоперационные осложнения, такие как медиастинит, воспалительные изменения грудной железы, ателектазы легких.

На сегодня можно следующим образом сформулировать основные показания к выполнению КТ-коронарографии [4, 12].

1. Неинвазивная коронарография у пациентов с предполагаемым или сомнительным диагнозом ИБС в тех случаях, когда отсутствуют явные показания к проведению КАГ. Выявление неизмененных коронарных артерий при КТ-ангиографии практически исключает вероятность наличия гемодинамически значимых стенозов. При обнаружении значимых коронарных стенозов по данным МСКТ больного направляют на КАГ для уточнения состояния коронарного русла и выбора метода реваскуляризации.

2. Предоперационная оценка состояния коронарных артерий у пациентов, которым планируются различные виды оперативных вмешательств на сердце (без реваскуляризации) или других органах (например, протезирование клапанов сердца).

3. Неинвазивная оценка состояния венозных и артериальных коронарных шунтов, коронарных стентов.

4. Диагностика аневризм и врожденных аномалий коронарных артерий.

5. Уточнение данных КАГ (например, при подозрении на остиальный стеноз или при отсутствии контрастирования коронарной артерии или шунта).

6. Случаи, когда требуется одновременная оценка состояния миокарда (рубцовые зоны) и коронарных артерий (например, при дифференциальной диагностике кардиомиопатий), оценка анатомии и функции камер сердца при неопределенных результатах эхокардиографии или необходимости уточнения ее данных (опухоли сердца, внутрисердечные тромбы, пороки клапанов и другие виды сердечно-сосудистой патологии).

7. Диагностика болезней аорты и легочной артерии (аневризмы и расслоения аорты, тромбоэмболия легочной артерии).

8. Обследования пациентов с острой болью в грудной клетке, при исключенном или маловероятном диагнозе острого инфаркта миокарда.

9. Оценка анатомии легочных вен и левого предсердия до и после процедур аблации для лечения аритмий.

Показания к КТ-коронарографии будут изменяться с ростом числа систем КТ, их техническим совершенствованием и увеличением числа специалистов, владеющих этой методикой.

В недалеком прошлом коронарная КТА критиковалась за относительно высокую (сопоставимую с таковой при радионуклидных исследованиях) величину лучевой нагрузки на пациента. Однако в настоящее время предложен ряд технических решений (наиболее существенным является проспективная синхронизация с ЭКГ и снижение тока на трубке), которые позволяют снизить ее с 9–11 мЗв до 3–5 мЗв [12] и даже сделать менее 1 мЗв (рис. 7), что является очень низким показателем (меньше годичного радиационного фона).

К настоящему времени уже появились результаты проспективных исследований, указывающих на высокую отрицательную прогностическую значимость коронарной КТА [19], что свидетельствует об отсутствии необходимости подтверждения ее данных с помощью инвазивной коронарографии при исключении с помощью МСКТ значимых стенозов коронарных артерий.

Включение МСКТ в алгоритм обследования пациентов с предполагаемой ИБС позволяет снизить частоту интервенционных вмешательств и дает важную дополнительную информацию клиницистам. Выполнение предварительных медико-экономических анализов [17] позволяет сделать заключение, что внедрение МСКТ коронарных артерий может быть эффективным и с экономической точки зрения. МСКТ-коронарография является экономически эффективной, позволяя сокращать сроки обследования пациентов, исключать из диагно-



Рис. 7. КТА с лучевой нагрузкой 0,6 мЗв. Объемный рендеринг

стического алгоритма радионуклидные исследования и повторные нагрузочные пробы (при их сомнительных результатах).

В настоящее время происходит внедрение МСКТ в повседневную практику кардиологии и кардиохирургии [10]. Возможности этого метода неинвазивно оценивать состояние коронарного русла, оценивать атеросклеротические бляшки, изучать морфологию и функцию камер сердца, анализировать перфузию и жизнеспособность миокарда привлекли к ним внимание кардиологов и кардиохирургов и привели к существенному увеличению частоты их использования. Представляется, что именно в области диагностики сердечно-сосудистых заболеваний новые возможности, которыми обладают томографы новых поколений, смогут раскрыться в наибольшей степени. Однако для широкого внедрения МСКТ сердца в повседневную практику необходимо создание программ целевого обучения как рентгенологов, выполняющих эти исследования [21], так и врачей, направляющих пациентов на эти исследования и оценивающие их результаты. ■

Литература

1. Белькинд М. Б., Силицын В. Е., Лякишев А. А., Наумов В. Г., Терновой С. К. Коронарный кальций и лечение статинами. *Тер. архив* 2006; 4: 53–56.
2. Календер В. Компьютерная томография. М., Техносфера, 2006.
3. Колотая Н. В., Силицын В. Е., Терновой С. К. Электронно-лучевая компьютерная томография коронарных артерий – новые возможности диагностики ишемической болезни сердца и коронарного атеросклероза. *Тер. архив*, 1999; 9: 61–66.
4. Силицын В. Е. Мультиспиральная и электронно-лучевая томография сердца. В кн.: Национальное руководство «Кардиология». Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. Геотар, 2007. С. 84–88.
5. Силицын В. Е., Воронов Д. А., Морозов С. П. Степень кальциноза коронарных артерий как прогностический фактор осложнений сердечно-сосудистых заболеваний без клинических проявлений: результаты метаанализа. *Тер. архив* 2006; 9: 22–26.
6. Силицын В. Е., Устюжанин Д. В. Мультиспиральная компьютерная томография: исследование коронарных артерий. *Болезни сердца и сосудов* 2006; 1: 20–24.
7. Терновой С. К., Силицын В. Е. Развитие компьютерной томографии и прогресс лучевой диагностики. *Тер. Архив* 2006; 1: 10–12.
8. Терновой С. К., Силицын В. Е. Спиральная компьютерная и электронно-лучевая томография. Видар, М., 1998, 141 с.
9. Терновой С. К., Силицын В. Е., Гагарина Н. В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. *Атмосфера*, М., 2003.
10. Akhtar N. J., Markowitz A. H., Gilkeson R. C. Multidetector computed tomography in the preoperative assessment of cardiac surgery patients. *Radiol Clin North Am.* 2010; 48(1):117–39.
11. Blankstein R., Shturman L. D., Rogers I. S. et al. Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Sep 15; 54(12):1072–84.
12. Bischoff B., Hein F., Meyer T et al. Comparison of sequential and helical scanning for radiation dose and image quality: results of the Prospective Multicenter Study on Radiation Dose Estimates of Cardiac CT Angiography (PROTECTION) I Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(6):1495–9.
13. Budoff M. J., Achenbach S., Blumenthal R. S., et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography, a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging. *Council on Clinical Cardiology. Circulation* 2006; 114 (16):1761–1791.
14. *Coronary Radiology.* Ed. M. Oudkerk, Springer, 2004.
15. Greenland P., Bonow P. O., Brundage B. H. et al. ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring By Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain. *JACC* 2007; 49 (3) 378–402.
16. Marano R., Storto M. L., Maddestra N., Bonomo L. Non-invasive assessment of coronary artery bypass graft with retrospectively ECG-gated four-row multi-detector spiral computed tomography. *Eur Radiol.* 2004; 14(8):1353–1362.
17. May J. M., Shuman W. P., Strote J. N. et al. Low-risk patients with chest pain in the emergency department: negative 64-MDCT coronary angiography may reduce length of stay and hospital charges. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193(1):150–4.
18. Ohnesorge B. M., Flohr T. G., Becker C. R. et al. Multi-slice and Dual-source CT in Cardiac Imaging. Springer, 2006.
19. Pundziute G., Schuijff J. D., Jukema J. W. et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(1):62–70.
20. Raff G. L., Gallagher M. J., O'Neill W. W., Goldstein J. A. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3): 552–557.
21. ESR Executive Council 2009 & ESR Working Group. Research in cardiac radiology: a European Society of Radiology white paper. *Insights Imaging* (2010) 1:37–41.
22. Rixe J., Achenbach S., Ropers D. Et al. Assessment of coronary artery stent restenosis by 64-slice multi-detector computed tomography. *Eur Heart J.* 2006; 27(21): 2567–2572.

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ПОВЫШЕНИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ



Виктор Александрович ШАХНОВИЧ, д.м.н., невролог
Игорь Юрьевич КУДРЯВЦЕВ, к.м.н., невролог
НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН

Реферат

Статья посвящена применению метода ультразвуковой доплерографии венозной системы мозга в диагностике изменения венозного оттока и внутричерепных объемных соотношений.

Метод полностью коррелирует с инвазивным измерением внутричерепного давления, что позволяет его рекомендовать для неинвазивной диагностики нарушения ликвородинамики и объемных соотношений головного мозга.

Ключевые слова: ликвородинамика, гидроцефалия, синдром Хакима – Адамса, венозный кровоток, краниовертебральные объемные соотношения, транскраниальная доплерография.

Abstract

The article deals with the use of ultrasonic Doppler examination of the brain venous system in the diagnosis of abnormal venous return and intracranial volumetric ratios.

The method completely correlates with invasive measurement of the intracranial pressure, prompting to recommend it for non-invasive diagnosis of disordered CSF circulation and brain volumetric ratios.

Key words: cerebrospinal fluid circulation, hydrocephalus, Hakim-Adamssyndrome, venous circulation, craniovertebral volumetric ratio, transcranial Doppler examination.

Гидроцефалия характеризуется увеличением объема ликворного пространства и, соответственно, уменьшением объема мозговой ткани. Причиной увеличения размеров желудочков мозга может явиться окклюзия ликворных путей в пределах желудочковой системы (окклюзионная гидроцефалия) или нарушение оттока (резорбции) ликвора из субарахноидального пространства через арахноидальные ворсинки в дуральные синусы мозга, которые являются основными путями оттока венозной крови из мозга (открытая гидроцефалия.)

Задачей нашего исследования являлось изучение венозного кровообращения мозга, ликвородинамики и краниовертебральных объемных соотношений при открытой гидроцефалии с использованием разработанного нами метода неинвазивной оценки вышеперечисленных параметров [3, 18, 19].

Методика собственных неинвазивных исследований венозного кровообращения мозга, ликвородинамики и краниовертебральных объемных соотношений.

Принцип метода неинвазивных исследований

Кровоснабжение мозга в значительной степени зависит от условий венозного оттока из полости черепа [2, 4, 5]. При этом венозный отток из мозга возможен только при условии, если венозное давление хотя бы незначительно превышает внутричерепное давление. При повышении внутричерепного давления происходит сдавление мостиковых вен, проходящих в субарахноидальном пространстве, что усиливает коллатеральный венозный отток в глубокие вены и прямой синус мозга (рис. 1).

Неудивительно поэтому, что между внутричерепным давлением, измеренным с помощью катетера, введенного в желудочковую систему мозга, и скоростью кровотока в прямом синусе мозга, зарегистрированной методом транскраниальной доплерографии, выявлена высокая степень корреляции [16], что открывает возможность неинвазивной оценки внутричерепного давления. Вместе с тем внутричерепное давление можно изменять неинвазивно, меняя положение тела на ортостоле. Поэтому регистрация венозного кровотока в прямом синусе мозга при ортостатических нагрузках лежит в основе разработанного нами

метода неинвазивной оценки венозного кровообращения мозга, ликвородинамики и краниовертебральных объемных соотношений [3, 18, 19].

В наших исследованиях изучалось изменение систолической скорости венозного кровотока в прямом синусе мозга, а также амплитуды пульсовых колебаний венозного кровотока при ортостатических нагрузках как у здоровых людей, так и у патологий.

Венозное кровообращение мозга. Кровоток в прямом синусе мозга (Flow Velocity-FV)

Наиболее полная оценка взаимозависимости между венозным кровообращением мозга и внутричерепным давлением может быть получена при ультразвуковом исследовании венозного кровотока в прямом синусе мозга при ортостатических нагрузках.

На рис. 2 представлены постуральные колебания веноз-

венозного кровотока, которые также могут быть использованы для оценки краниовертебральных объемных соотношений [18, 19]. Необходимо отметить, что в настоящее время существенно увеличился интерес к неинвазивному исследованию краниовертебральных объемных соотношений и серьезные исследования в этом направлении ведутся с использованием динамической магнитно-резонансной томографии [7].

Ликвородинамика. Сопротивление оттоку ликвора
(CSF outflow resistance – R_{out})

Ликвор продуцируется ворсинчатыми сплетениями в желудочках мозга и является ультрафильтратом плазмы крови. У взрослого человека в течение суток продуцируется приблизительно 500 мл ликвора. Продуцируемый ликвор перемещается по желудочковой системе через сильвиев водопровод в четвертый желудочек, затем через отверстия

РЕГИСТРАЦИЯ ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА В ПРЯМОМ СИНУСЕ МОЗГА ПРИ
ОРТОСТАТИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ ЛЕЖИТ В ОСНОВЕ МЕТОДА НЕИНВАЗИВНОЙ
ОЦЕНКИ ВЕНОЗНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ МОЗГА, ЛИКВОРОДИНАМИКИ И КРА-
НИОВЕРТЕБРАЛЬНЫХ ОБЪЕМНЫХ СООТНОШЕНИЙ

ного кровотока в прямом синусе мозга (горизонтальное положение, ортостаз, антиортостаз).

Как видно на рисунке, в условиях ортостаза уменьшается систолическая скорость и амплитуда пульсовых колебаний венозного кровотока в прямом синусе мозга, а при антиортостазе эти же параметры нарастают. Причиной таких изменений венозного кровотока являются постуральные колебания внутричерепного давления. В основе постуральных колебаний внутричерепного давления лежит перераспределение ликвора в пределах церебрального и спинального субарахноидальных пространств [16]. При окклюзионной гидроцефалии такое перераспределение ликвора обычно бывает нарушено, а после хирургического лечения может нормализоваться и даже возникает синдром гипердренирования ликвора.

Ортостатические нагрузки приводят к изменению не только систолической скорости кровотока в прямом синусе мозга, но также амплитуды пульсовых колебаний

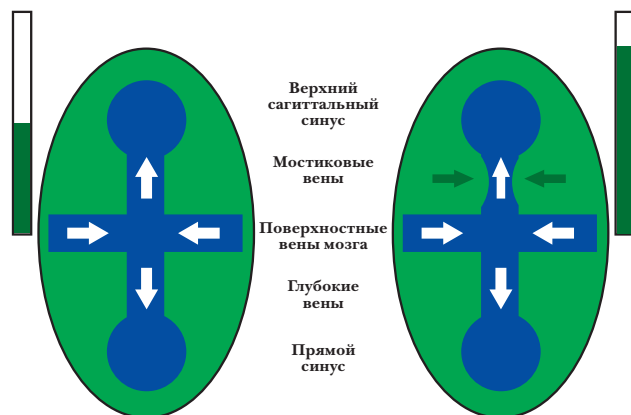


Рис. 1. Схема зависимости венозного оттока из мозга от внутричерепного давления

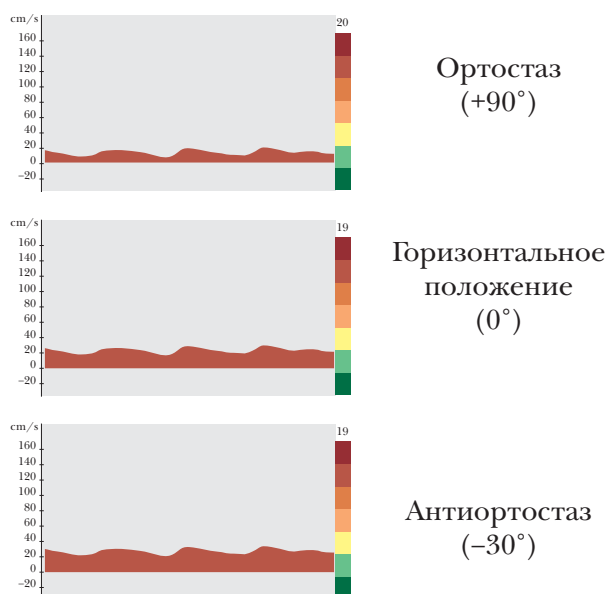
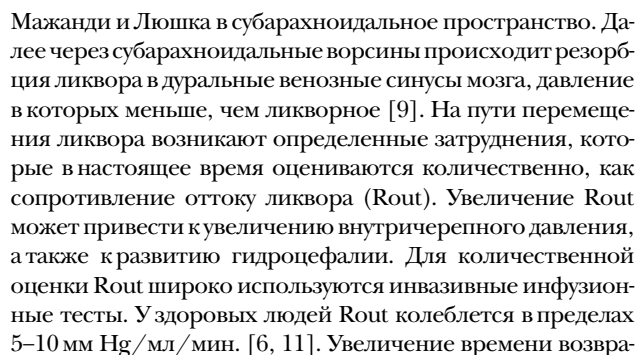


Рис. 2. Влияние ортостатических нагрузок на скорость кровотока в прямом синусе мозга у здорового взрослого

щения скорости кровотока в прямом синусе к исходному горизонтальному уровню после крайних ортостатических нагрузок (крайний ортостаз – вертикаль, антиортостаз) характеризует нарушения ликвородинамики. Наиболее точной характеристикой нарушений ликвородинамики является количественная оценка сопротивления оттоку ликвора – Rout [10].

На рис. 3 представлены результаты исследования Rout у больного с нормотензивной гидроцефалией. Для количественной оценки Rout был использован традиционный инфузионный тест с постоянной скоростью инфузии (с помощью специальной помпы физиологический раствор вводился в ликворное пространство с постоянной скоростью).

Как видно на рисунке, при постоянной скорости инфузии физиологического раствора в ликворное пространство (1,5 мл/мин.) ликворное давление постепенно

ПРИ ПОСТОЯННОЙ СКОРОСТИ ИНФУЗИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА В ЛИКВОРНОЕ ПРОСТРАНСТВО (1,5 МЛ/МИН.) ЛИКВОРНОЕ ДАВЛЕНИЕ ПОСТЕПЕННО ПОВЫШАЕТСЯ ОТ ИСХОДНОГО СТАБИЛЬНОГО УРОВНЯ ДО НОВОГО СТАБИЛЬНОГО УРОВНЯ

повышается от исходного стабильного уровня до нового стабильного уровня. На основании полученных данных сопротивление оттоку ликвора легко вычисляется по формуле $R_{out} = P_{level} - P_r / Q_{inf}$, где P_{level} – стабильный уровень внутричерепного давления, достигнутый благодаря инфузии физиологического раствора с постоянной скоростью, P_r – исходный уровень внутричерепного давления, Q_{inf} – скорость инфузии физиологического раствора в ликворное пространство.

Учитывая тесную взаимозависимость внутричерепного давления и скорости венозного кровотока в прямом синусе мозга, мы оцениваем сопротивление оттоку ликвора – Rout, измеряя изменения скорости

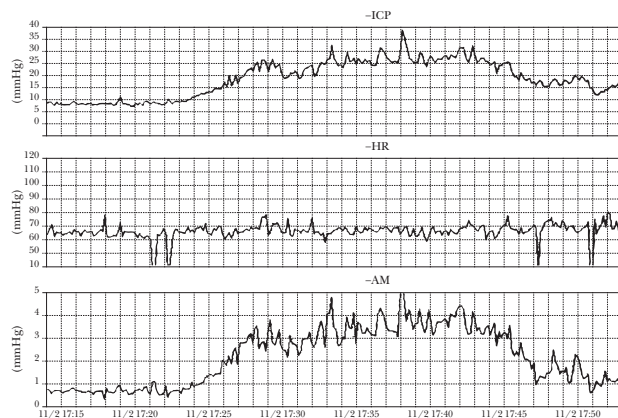


Рис. 3. Влияние инфузии физиологического раствора в ликворную систему с постоянной скоростью у больной с нормотензивной гидроцефалией. Инфузия с постоянной скоростью 1,5 мл/мин. начата 17:23 и закончена в 17:46. При нормальном ликворном давлении возникали вазогенные волны, которые указаны вертикальными стрелками. Вверху – ликворное давление, в середине – частота сердечных сокращений, внизу – амплитуда пульсовых колебаний ликворного давления [10]

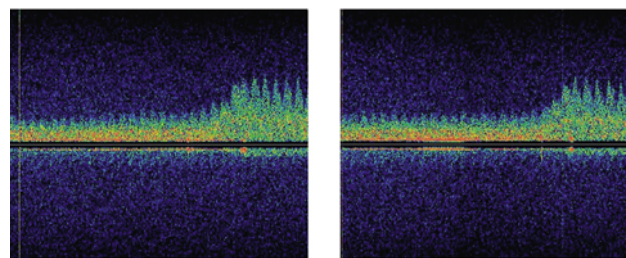


Рис. 4. Определение сопротивления оттоку ликвора – Rout методом перемещения тела пациента на ортостоле с постоянной скоростью из вертикального положения в горизонтальное. На рисунке представлены повторные исследования больной с окклюзионной гидроцефалией

венозного кровотока в прямом синусе FV в процессе постоянной инфузии ликвора из спинального в интра-

краниальное пространство, которое происходит при перемещении тела пациента на ортостоле с постоянной скоростью из вертикального положения в горизонтальное. В этих условиях скорость венозного кровотока в прямом синусе постепенно повышается от исходного стабильного уровня FVr до нового стабильного уровня FVlevel (рис. 4).

Сопротивление оттоку ликвора у этой больной $R_{out} = 8$ см/град. При повторных исследованиях выявляется хорошая воспроизводимость метода

На основании полученных данных сопротивление оттоку ликвора – Rout легко вычисляется по формуле $R_{out} = FV_{level} - FV_r / Q_{inf}$, где FV_{level} – стабильный уровень ве-

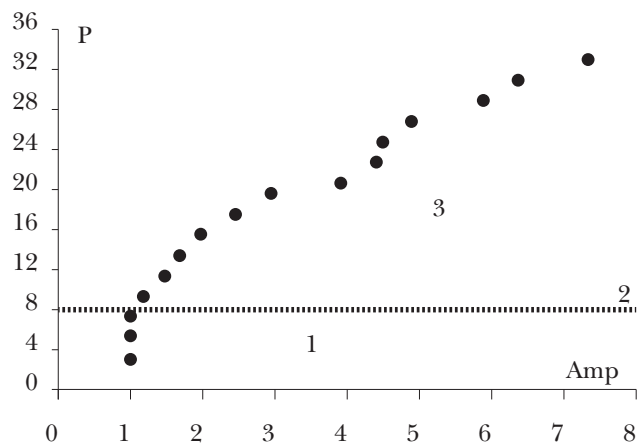


Рис. 5. Зависимость амплитуды пульсовых колебаний ликворного давления (горизонтальная ось – Amp) от величины ликворного давления (вертикальная ось – P). 1 – зона пространственной компенсации; 2 – предел резервов краниовертебрального содержимого; 3 – зона эластической компенсации

нозного кровотока, достигнутый благодаря инфузии ликвора из спинального интракраниальное пространство, которое происходит при перемещении тела пациента на ортостоле с постоянной скоростью из вертикального положения в горизонтальное, FV_r – исходный уровень венозного кровотока в прямом синусе мозга, Q_{inf} – скорость перемещения ортостола из вертикального положения в горизонтальное, которое в наших исследованиях составляло 5 град/сек.

Краниовертебральные объемные соотношения. Упругость (Elastance-E) и резервная емкость (Reserve Capacity-RC)

При инфузионных тестах оценивается компенсаторный резерв краниовертебрального содержимого (RAP), который вычисляется как коэффициент корреляции между медленными колебаниями амплитуды пульсовых

использования инвазивного инфузионного теста: эндоломбальное введение физиологического раствора приводило к увеличению ликворного давления, причем по изменению амплитуды пульсовых колебаний ликворного давления можно судить о зонах пространственной и эластической компенсации, а также о пределе резервной емкости краниовертебрального содержимого. Однако изменения внутричерепного давления возникают не только при использовании инвазивного инфузионного теста, но также при неинвазивном изменении положения тела в пространстве. Тесная взаимосвязь венозного кровотока и внутричерепного давления [16] позволяет неинвазивно выявлять зоны пространственной и эластической компенсации, а также предел резервной емкости краниовертебрального содержимого.

На рис. 6 представлен ортостатический профиль венозного кровообращения мозга у здоровой женщины 24 лет.

В наших исследованиях регистрация систолической

ТЕСНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА И ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОЗВОЛЯЕТ НЕИНВАЗИВНО ВЫЯВЛЯТЬ ЗОНЫ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ И ЭЛАСТИЧЕСКОЙ КОМПЕНСАЦИИ, А ТАКЖЕ ПРЕДЕЛ РЕЗЕРВНОЙ ЕМКОСТИ КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНОГО СОДЕРЖИМОГО

колебаний ликворного давления и средними значениями ликворного давления [10]. Кроме того, при инфузионных тестах компенсаторный резерв краниовертебрального содержимого определяется при постепенной инфузии физиологического раствора в ликворное пространство (рис. 5).

Как видно на рис. 5, при такой постепенной инфузии физиологического раствора в ликворное пространство в определенном диапазоне изменений ликворного давления амплитуда пульсовых колебаний не меняется (зона пространственной компенсации), а по достижении определенного предела (предел резервов краниовертебрального содержимого) начинает постепенно возрастать (зона эластической компенсации), причем угол наклона этого участка кривой характеризует упругость краниовертебрального содержимого.

Представленные на рис. 5 данные получены в условиях

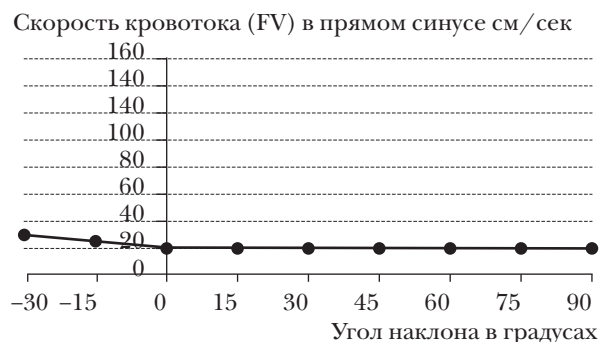


Рис. 6. Ортостатический профиль венозного кровообращения мозга у здоровой женщины 24 лет (оценка по систолической скорости венозного кровотока – вертикальная ось). В этом наблюдении точка перегиба двух прямых линий, характеризующая предел резервной емкости краниовертебрального содержимого (граница между пространственной и эластической компенсацией), соответствует горизонтальному положению тела – 0°

скорости венозного кровотока в прямом синусе производилась методом транскраниальной доплерографии при градуальном изменении положения тела на ортостоле от +90° до -30°. При этом зависимость систолической скорости кровотока от положения тела (рис. 6) характеризуется двумя прямыми линиями: 1) зона пространственной компенсации, где систолическая скорость кровотока стабильна; 2) зона эластической компенсации, в которой систолическая скорость кровотока градуально возрастает, причем угол наклона этой прямой характеризует упругость (E). Точка пересечения этих двух прямых характеризует резервную емкость (Reserve Capacity-RC) краниовертебрального содержимого. Определение упругости (E) производилось по формуле: $E = \Delta FV / D$ (см/сек/град.), где ΔFV – степень изменений систолической скорости кровотока в см/сек, а D – диапазон изменений положения тела на ортостоле (в градусах), в пределах которого происходит возрастание систолической скорости кровотока. FV в зоне пространственной компенсации стабильна и характеризует состояние венозного кровообращения головного мозга – венозный

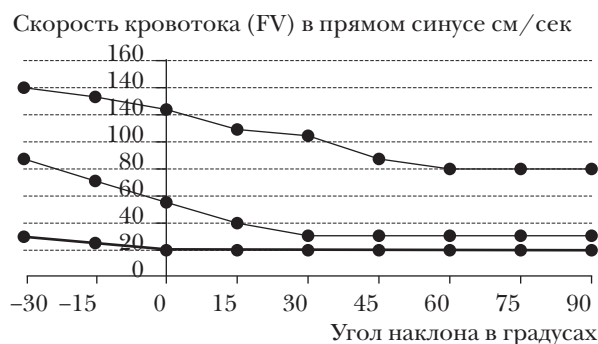


Рис. 7. Зависимость значений скорости венозного кровотока в прямом синусе от упругости и резервной емкости краниовертебрального содержимого

кровоток Flow velocity (FV). Вместе с тем оценка FV в горизонтальном положении пациента не всегда может адекватно характеризовать состояние венозного кровообращения мозга (рис. 7).

1. Ортостатический профиль венозного кровообращения мозга в норме. Точка перегиба, соответствующая пределу резервной емкости краниовертебрального содержимого, соответствует горизонтальному положению обследуемого. Скорость венозного кровотока в пределах нормальных значений.

2. Точка перегиба, характеризующая предел резервной емкости краниовертебрального содержимого, соответствует подъему ортостола на 30 град. и свидетельствует об истощении резервной емкости краниовертебрального содержимого. Скорость венозного кровотока (участок кривой вправо от точки перегиба) в пределах нормальных значений. Вместе с тем в горизонтальном положении ско-

линический протокол (табл. 1). Как видно из таблицы, у здоровых людей резервная емкость (RC) краниовертебральных объемных соотношений колебалась от 0° до +15°, систолическая скорость кровотока в зоне пространственной компенсации – венозный кровоток (FV) – от 14 до 28 см/сек, упругость (E) от 0,15 до 0,35 см/сек/град. Сопротивление оттоку ликвора (Rout) в норме колеблется от 1,2 до 2,0 см/град.

Степень увеличения желудочковой системы мозга оценивалась с использованием бикаудатного индекса: отношение расстояния между внутренними краями хвостатых ядер на КТГ к расстоянию между внутренними краями костных пластинок черепа на том же уровне (в %). У контрольной группы 20 здоровых людей в возрасте от 4 до 68 лет это отношение составляет $18,8 \pm 0,9\%$ [17]. Все результаты обрабатывались статистически по методу Стьюдента.

ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ ДЕМЕНЦИИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ МОЖЕТ ЯВИТЬСЯ ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ РАЗЛИЧНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ (ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ, СОСУДИСТЫЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ)

рость венозного кровотока увеличена до 45 см/сек. Такое увеличение скорости венозного кровотока в горизонтальном положении не обусловлено истинными нарушениями венозного кровообращения мозга, а зависит от увеличения упругости и истощения резервной емкости краниовертебрального содержимого.

3. Истинное нарушение венозного кровообращения мозга. Участок кривой, расположенный вправо от точки перегиба, существенно выше нормальных значений венозного кровотока и соответствует 60 см/сек.

У обследованных нами здоровых людей основные количественные характеристики краниовертебральных объемных соотношений были достаточно стабильны, а границы их колебаний внесены в используемый нами

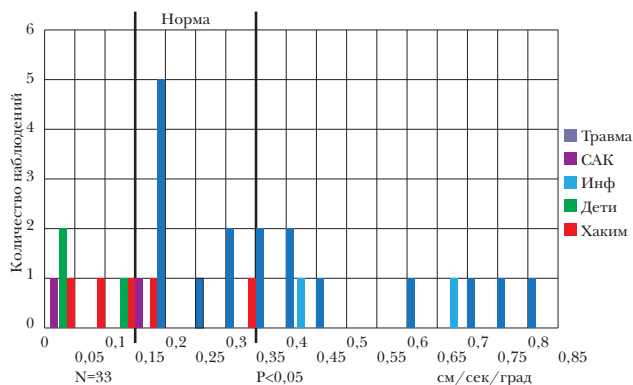


Рис. 8. Упругость краниовертебрального содержимого при открытой гидроцефалии

- 1 – последствия черепно-мозговой травмы
- 2 – последствия субарахноидального кровоизлияния, обусловленного разрывом аневризмы сосудов мозга
- 3 – последствия нейроинфекции
- 4 – гидроцефалия в детском возрасте
- 5 – гидроцефалия при синдроме Хакима – Адамса

Клинический материал

Наши исследования проведены на пожилых людях до 77 лет с нарастающей вентрикуломегалией и различными вариантами развития синдрома Хакима – Адамса (нарушения памяти, походки, мочеиспускания).

Результаты исследования и их обсуждение

Открытая гидроцефалия была обусловлена различными этиологическими факторами, которые представлены на рис. 8. При этом значения упругости меньше, чем нижняя граница нормы, могут наблюдаться у больных с последствиями субарахноидальных кровоизлияний после разрыва аневризмы сосудов головного мозга, у детей с гидроцефалией, а также у пожилых людей с нарастающей вентрикуломегалией и различными вариантами развития синдрома Хакима – Адамса (нарушения памяти, походки, мочеиспускания).

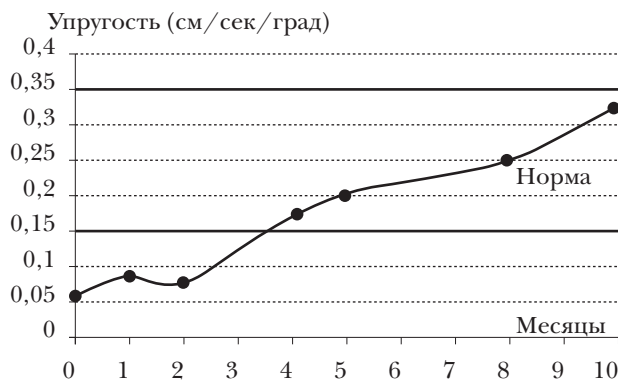


Рис. 9. Динамический контроль упругости краниовертебрального содержимого у больной 52 лет с вентрикуломегалией и синдромом Хакима – Адамса в процессе активной сосудистой, метаболической и дегидратационной терапии

Параметры		Норма
Систолическая скорость кровотока (FV_1) и амплитуда пульсаций (Amp_1) в прямом синусе в горизонтальном положении	FV_1 Amp_1	14–28 см/сек 6–8 см/сек
Систолическая скорость кровотока (FV_2) и амплитуда пульсаций (Amp_2) в прямом синусе в зоне пространственной компенсации	FV_2 Amp_2	14–28 см/сек 6–8 см/сек
Сопротивление оттоку ликвора (R_{out})		1,2–2,0 см/град.
Упругость (E)		0,15–0,35 см/сек/град.
Резервная емкость (RC)		0°–(+15)°

Табл. 1. Протокол обследования. Венозное кровообращение мозга, ликвородинамика и краниовертебральные объемные соотношения

Причиной развития деменции у пожилых людей может явиться дезинтеграция информационных процессов в головном мозге, обусловленная различными механизмами (дегенеративные, сосудистые, метаболические и воспалительные процессы) [12]. Одной из причин интеллектуальных нарушений у больных этой группы может явиться развитие болезни Альцгеймера. При этом существует мнение о том, что на основании только клинических данных дифференцировать сосудистую деменцию и болезнь Альцгеймера невозможно. Вместе с тем установлено, что при болезни Альцгеймера скорость кровотока как в экстракраниальных, так и в интракраниальных сосудах существенно снижена по сравнению с контрольной группой здоровых людей [14].

Упругость краниовертебрального содержимого, являясь механической характеристикой системы, вместе с тем коррелирует в определенной степени и с функциональным состоянием мозга.

На рис. 9 представлены результаты повторных исследований упругости у больной 56 лет с открытой гидроцефалией, обусловленной атрофическим процессом в головном мозге сосудистого генеза. Этой больной проводилась активная сосудистая, метаболическая и дегидратационная терапия. Как видно на рисунке, упругость в процессе терапии постепенно нормализуется. Одновременно существенно уменьшились нарушения памяти и изменения в эмоционально-волевой сфере.

Как видно на рис. 10, при открытой гидроцефалии наблюдаются как нормальные значения упругости краниовертебрального содержимого, так и его существенное увеличение или значительное уменьшение по сравнению с нормой.

Выводы

Таким образом, при открытой гидроцефалии могут наблюдаться как нормальные значения упругости краниовертебрального содержимого, так и его существенное увеличение или значительное уменьшение по сравнению с нормой, а неинвазивная оценка венозного кровообращения мозга, ликвородинамики и краниовертебральных объ-

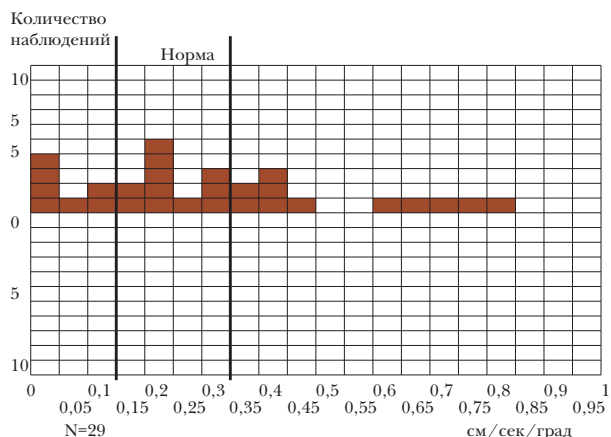


Рис. 10. Суммарные данные исследования упругости мозга у больных с открытой гидроцефалией (последствия черепно-мозговой травмы; последствия субарахноидального кровоизлияния; обусловленного разрывом аневризмы сосудов мозга; последствия нейроинфекции; гидроцефалия в детском возрасте; гидроцефалия при синдроме Хакима – Адамса)

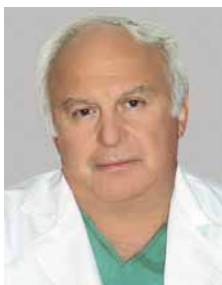
емных соотношений позволяет получить важную информацию о патофизиологических механизмах гидроцефалии и эффективности лечения. ■

Литература

1. Коршунов А. Е., Шахнович А. Р., Меликян А. Г., Арутюнов Н. В., Кудрявцев И. Ю. Ликвородинамика при хронической обструктивной гидроцефалии до и после успешной эндоскопической вентрикулостомии III желудочка. Журнал «Вопросы нейрохирургии». № 4, 2008. – С. 17–24.
2. Меликян А. Г., Шахнович А. Р., Арутюнов Н. В. Результаты эндоскопической вентрикулостомии III желудочка в лечении окклюзионной гидроцефалии. Журнал «Вопросы нейрохирургии». № 4, 2002. – С. 5–11.
3. Шахнович А. Р., Шахнович В. А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения (транскраниальная доплерография). М., 1996. Ассоциация издателей.
4. Шахнович А. Р., Шахнович В. А. Неинвазивная оценка краниовертебральных объемных соотношений и венозного кровообращения в головном мозге при внутричерепной гипертензии. Журнал «Нейрохирургия и неврология детского возраста». № 3, 2007. – С. 37–54.
5. Шахнович В. А., Галушкина А. А. Особенности венозного кровообращения головного мозга при доброкачественной внутричерепной гипертензии. Ангиология и сосудистая хирургия. 1998, т. 4 № 1. – С. 65–71.
6. Шахнович В. А. Нарушения венозного кровообращения головного мозга по данным транскраниальной доплерографии. В кн. Ультразвуковая доплерография в диагностике сосудистых заболеваний. Под ред. Никитина Ю. М. и Труханова А. И. Москва. Видар. 1998. – С. 249–260.
7. Шахнович В. А., Бехтерева Т. Л., Серова Н. К. Нарушения венозного кровообращения головного мозга при внутричерепной гипертензии. Нейрохирургия. 1999. – № 3 – С. 34–37.
8. Albeck M. J., Borgeesen S. E., Gjerris F., Schmidt J. F., Sorensen P. S. Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. J. Neurosurg 1991, 74:597–600.
9. Alperin N., Lee S. H., Loth F., Raksin P., Lichter T. MR-intracranial pressure (ICP): a method for noninvasive measurement of intracranial pressure and elastance: baboon and human study. Radiology 2000: 217: 877–885. →

10. Avezaat C. J., van Eijndhoven J. H. Clinical observations on the relationship between cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial pressure. *Acta Neurochir (Wien)* 1986; 79: 13–29.
11. Bornstein N. M. Is vascular cognitive impairment a useful concept? *Cerebrovascular Diseases*, 27/s5/09, 20.
12. Chapman. P. H., Cosman E. R., Arnold M. A. The relationship between ventricular fluid pressure and body position in normal subjects and subjects with shunts: a telemetric study. *Neurosurgery*. 26 (2) 181–189 (1990).
13. Czosnyka M., Czosnyka Z., Whitehouse H., Pickard J. D. Hydrodynamic properties of hydrocephalus shunts: United Kingdom shunt evaluation laboratory. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997; 62:43–50.
14. Dawson H., Welch K., Segal M. B. *The physiology and pathophysiology of cerebrospinal fluid*. Churchill Livingstone, New York, 1987.
15. Eklund A., Smielewski P., Chambers I., Alperin N., Malm J., Czosnyka M., Marmarou A. Assessment of cerebrospinal fluid outflow resistance. *International Federation for Medical and Biological Engineering* 2007.
16. Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man. Normal hydrodynamic variables related to CSF pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978, 41:345–353.
17. Knecht S. Vascular cognitive impairment. *Cerebrovascular Diseases*, 27/s5/09, 19–20.
18. Marmarou A., Shulman K., La Magese J. Compartmental analysis of compliance and out-flow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J. Neurosurg*. 43, 523–534 (1975).
19. Martens E. G., Shijaku E. et al. Intra – and extra cranial blood flow velocities of patients with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease. *Cerebrovascular Diseases*, 27/s5/09, 27.
20. Poca M. A., Sahuquillo J., Topczewski T., Lastra R., Font M. L., Corral E. Posture-induced changes in intracranial pressure: a comparative study in patients with and without a cerebro-spinal fluid block at the craniocervical junction. *Neurosurgery* 2006; 58: 899–906; discussion 899–906.
21. Schoser B. G., Riemenschneider N., Hansen H. C. The impact of raised intracranial pressure on cerebral venous hemodynamics: a prospective venous transcranial Doppler ultrasonography study. *J. Neurosurg*. 91: 744–749 (1999).
22. Shakhnovich A. R., Razumovsky A. Y., Gasparjan S. S. *Venous and Cerebrospinal Fluid in Patients with Brain Swelling and Oedema. Brain Edema VIII*, edited by H.-J. Reulen, A. Baethmann, J. Fenstermacher, A. Marmarou, M. Spatz. Springer-Verlag Wien New York, 1990, 357–361.
23. Shakhnovich A. R., V. A. Shakhnovich, A. A. Galushkina. Non-invasive assessment of the elastance (E) and reserve capacity of the intracranial content (RCIC) via FV measurement in the straight sinus (SS) by TCD during body tilting test (BTT). *Europ. J. of ultrasound*, vol. 5, 54–55 (1997).
24. Shakhnovich A. R., V. A. Shakhnovich, A. A. Galushkina. Non-invasive assessment of the elastance (E) and reserve capacity of the intracranial content (RCIC) via FV measurement in the straight sinus (SS) by TCD during body tilting test (BTT). *J. Neuroimaging*, 9: 141–149 (1999).
25. Szcwyczkowski J., Sliwka S., Kunicki A., Dytko P., Korsak-Sliwka J. A fast method of estimating the elastance of the intracranial system. *J Neurosurg* 1977; 47: 19–26.
26. Tisell M., Edsbacke M., Stephensen H., Czosnyka M., Wikkelso C. Elastance correlates with outcome after endoscopic third ventriculostomy in adults with hydrocephalus caused by primary aqueductal stenosis. *Neurosurgery* 2002, 50: 70–77.

ОНКОЛИТИЧЕСКИЙ ВИРУС БОЛЕЗНИ НЬЮКАСЛА В ЛЕЧЕНИИ РАКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ



Виктор Владимирович КЕШЕЛАВА, д. м. н., профессор
ФГУ «РНЦРР» Росздрава

Реферат

За период с 2006 по 2009 год в РНЦРР проведено исследование по изучению возможности применения онколитического вируса болезни Ньюкасла (ВБН) у 81 больного раком репродуктивных органов: 68 – молочной железы I–IIIb стадий (T1-4N0-2M0-1) и 13 больных шейки матки стадий IB–IIIb (T1b-3bN0-1M0-1).

Дана оценка трехлетних результатов лечения.

Результаты клинических испытаний показали, что применение ВБН в монорежиме и в плане комплексного лечения отличается безопасностью и хорошей переносимостью. ВБН обладает иммуностимулирующим и противоопухолевым действием.

В группе больных раком молочной железы безрецидивная выживаемость в режиме неoadъювантной терапии составила 97,8%, общая выживаемость – 100%.

Abstract

In 2006-2009 in Russian Research Center of Radiology and Nuclear Medicine the study on potential use of the oncolytic Newcastle Disease virus (NDV) in 81 patients with the reproduction system cancer: 68 cases - breast cancer, stages I–IIIb (T1-4N0-2M0-1) and 13 patients with the cervical cancer, stages IB–IIIb (T1b-3bN0-1M0-1). The assessment of the 3-year results is given. Clinical trial results demonstrated safety and good tolerance of NDF when used in the form of monotherapy and as a part of complex therapy. NDV exhibits both immunostimulating and antineoplastic activities. In the breast cancer group relapse-free survival in the patients receiving neoadju-

vant chemotherapy and overall survival were 97.8% and 100%, respectively. Treatment of metastatic cancer resulted in overall and relapse-free survival of 92.8% and 50% , respectively. In the group of patients with cervical cancer relapse-free survival was 44.4%, overall survival 66.7% and total therapeutic efficacy 84.6%. Reduced toxicity and lower costs of the treatment together with prevention of the resistance are significant advantages of this method. These results of the study enable further investigation of the method impact on the survival.

При лечении метастатического рака – общая и безрецидивная выживаемость 92,8% и 50% соответственно.

В группе больных раком шейки матки безрецидивная выживаемость составила 44,4%, общая выживаемость – 66,7% и общая эффективность лечения – 84,6%.

Значимыми преимуществами данного метода являются снижение токсичности лечения, удешевление его стоимости и преодоление резистентности. Полученные результаты исследования позволяют проводить дальнейшее изучение влияния метода на выживаемость больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак шейки матки, вирус болезни Ньюкасла, общая и безрецидивная выживаемость, эффективность лечения.

Keywords: breast cancer, cervical cancer, Newcastle Disease virus, overall and relapse-free survival, therapeutic efficacy.

Рак репродуктивных органов (РРО) – молочной железы, яичников, шейки матки и эндометрий – занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Статистические данные последних лет свидетельствуют о некотором снижении за-

болеваемости и вместе с тем о росте смертности. Так, по данным авторов, на 21% возросла летальность в течение первого года с момента установления диагноза для рака молочной железы (РМЖ), рака шейки матки (РШМ) – на 20,3%, рака яичников – на 36,8% и рака эндометрии – на →

20,9%. В 2007 году в России от рака выше перечисленных локализаций погибли 43 962 женщины. Доказано, что основной причиной смертности является высокий удельный вес больных III–IV стадиями заболевания. Сложность канцерогенеза и трудности ранней диагностики РРО ставят задачу первостепенной важности – выбор оптимального варианта лечения рака у каждой больной. Применяются все современные методы лечения в онкологии и различные способы коррекции функции отдельных органов и систем, но и они не в силах обеспечить надежное излечение больной с запущенным опухолевым процессом.

За последние 15 лет достигнуты успехи в иммунологии и вирусологии. Получены данные о том, что РРО развивается на основе выраженных нарушений иммунной системы, а при РШМ четко обозначен этиологический фактор – вирусы группы папилломы человека. В данной

По данным пилотных клинических исследований, применение терапии ВБН на 15% эффективнее, чем стандартное химиотерапевтическое воздействие [7, 8].

В РНЦРР с 2005 года проводится изучение противоопухолевой активности ВБН (штамм La Sota) у больных различными злокачественными новообразованиями: РМЖ, РШМ, раком толстой кишки и яичников, меланомой и др. [16]. Результаты проведенных исследований II–III фаз продемонстрировали безопасность, высокий уровень объективного ответа, хорошую переносимость и экономическую эффективность данного метода лечения [12, 15].

Перед нами была поставлена задача оценить эффективность схем комплексного лечения рака репродуктивных органов: молочной железы и шейки матки с использованием вируса болезни Ньюкасла.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ВБН ДОКАЗАНА ЛАБОРАТОРНЫМИ И КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ В США, ГЕРМАНИИ, ВЕНГРИИ. ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРАПИИ ВБН НА 15% ЭФФЕКТИВНЕЕ, ЧЕМ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

ситуации существенным шагом в первичной профилактике опухолей, обусловленных данным вирусом, стала разработка и внедрение в клиническую практику профилактических вакцин Cardasil и Cervarix.

Среди новых иммуноопосредованных методов противоопухолевой терапии определенную позицию занимает виротерапия. Впервые феномен вирусного онкотропизма описан в 1912 году, когда была опубликована статья, рассказывающая о случае регрессии рака шейки матки у женщины, которой после укуса собаки ввели вакцину, изготовленную из ослабленного вируса бешенства [1].

В последующие годы у многих других вирусов, в том числе и у вируса болезни Ньюкасла (ВБН), обнаруживался противоопухолевый потенциал. Первый обзор о положительных результатах использования ВБН в качестве лекарственного препарата опубликован в 1964 году (Wheelock EF, Dingle JH). Авторами показано, что ВБН в опухолевых клетках человека размножается в 10 000 раз лучше, чем в нормальных клетках. Проведенные исследования демонстрируют, что опухолевые клетки могут быть уничтожены непосредственно вирусом или косвенно через активацию иммунной системы, включая атаку цитотоксическими клетками (натуральные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты), выработку антител, освобождение цитокинов [3, 9, 10]. Противоопухолевая активность ВБН доказана лабораторными и клиническими исследованиями в США, Германии, Венгрии (2–9). Результаты II–III фаз исследований показывают увеличение безрецидивной выживаемости, высокий уровень объективного ответа, повышение противоопухолевого иммунитета, улучшение качества жизни, хорошую переносимость и безопасность, а также экономическую эффективность данного метода лечения [12, 15].

Материалы и методы

В клиническое исследование за период с 2006 по 2009 год включен 81 больной: 68 – РМЖ I–IIIb стадий (T1-4N0-2M0-1) и 13 больных РШМ стадий IB-IIIb (T1b-3bN0-1M0-1).

Больные РМЖ получали ВБН при следующих режимах лечения: неоадьювантная терапия (46) и в плане комплексного лечения метастатического рака (24).

Больные РШМ получали ВБН при применении различных схем комплексного лечения: неоадьювантная терапия (4) и в плане комплексного лечения (9). ВБН в чистом виде в плане комплексного лечения.

Для отбора больных были использованы общепринятые в клинической практике критерии.

Критерии включения

1. Гистологически верифицированный диагноз опухолевого очага.
2. Возраст старше 18 лет.
3. Общие удовлетворительное состояние (индекс Карновского не менее 70%).
4. Отсутствие противоопухолевого эффекта лечения на фоне ранее проводимого лечения или наличие признаков прогрессирования после их проведения.
5. Возможность визуальной или инструментальной оценки динамики изменений.
6. Согласие больного на участие в данном исследовании.

Критерий исключения

1. Поражение центральной нервной системы.
2. Активный аутоиммунный процесс.
3. Возраст старше 70 лет.
4. Больные с одной из перечисленных инфекций: HIV, HBV, HCV.

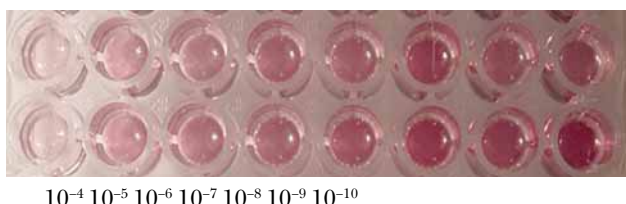


Рис. 1. Визуальное определение цитотоксической активности препарата ВБН

5. Наличие инфекционных или тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной или эндокринной систем; беременность или лактация.
6. Нарушение функции печени и/или почек (билирубин $> 1,5 \times N$, креатинин $> 1,5 \times N$), показатели крови: лейкоциты $< 2,5 \times 10^9/\text{Л}$, $\text{Hb} < 90 \text{ г/л}$, лимфоциты $< 1,0 \times 10^9/\text{Л}$, тромбоциты $< 75 \times 10^9/\text{Л}$.

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА (ВАКЦИНЫ) ПРОВОДИЛАСЬ В СООТВЕТСТВИИ С КРИТЕРИЯМИ, РЕКОМЕНДОВАННЫМИ ВОЗ. ПРЕПАРАТ ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ МОЖЕТ БЫТЬ ЛИОФИЛИЗОВАН, СОХРАНЯЯ ПРИ ЭТОМ СВОИ СВОЙСТВА В ТЕЧЕНИЕ ОДНОГО ГОДА

Препарат вируса болезни Ньюкасла (ВБН) изготавливался из живого вируса штамма La-Sota, безвредного для млекопитающих и вакцинного для птиц (сертификат соответствия: № РОСС RU. ФВ. В16890 75214). Для парентерального введения ВБН очищался от белков и солей аллантоисной жидкости. Длительное сохранение жизнеспособности вируса достигалось его лиофилизацией в стабилизирующем растворе с последующим хранением в вакууме или атмосфере инертного газа.

Для определения цитотоксической активности препаратов вируса использовались монослойные культуры адгезивных опухолевых клеток человека – линии меланомы или аденокарциномы. Клетки выращивались в 96-луночных культуральных планшетах в среде RPMI-1640 или DMEM с 10% эмбриональной сыворотки коров при 37°C в CO_2 инкубаторе с 5,0% CO_2 . Состояние клеток оценивали, просматривая планшеты в инвертированном микроскопе. При образовании на дне лунок сплошного монослоя клетки заражали вирусом в разведениях от $1:10^{-4}$ до $1:10^{-10}$. Для этого среду в лунках заменяли на соответствующее разведение вируса в той же самой среде без сыворотки. Через 48 часов живые клетки окрашивали МТТ реагентом (Sigma) согласно инструкции производителя. Результат оценивали визуально (рис. 1).

Титром вируса на культуре клеток являлось разведение, вызывающее достоверный цитотоксический эффект – 10^{-8} для данного препарата.

Количественно результат регистрировали с помощью ELISA-ридера при длине волны 450 нм (рис. 2).

Для внесения в человеческие опухолевые клетки и для инъекций пациентам вирус очищали ультрацентрифугированием и проверяли на стерильность и безвредность. Оценка токсичности препарата (вакцины) проводилась в соответствии с критериями, рекомен-

дованными ВОЗ. Препарат при необходимости может быть лиофилизирован, сохраняя при этом свои свойства в течение одного года. В табл. 1 приведены паспортные данные, характеризующие вакцину ВБН.

Препарат пригоден для парентерального введения и *in vitro* модификации цельноклеточных аутологичных противоопухолевых вакцин.

Для приготовления аутологичной вакцины использовали опухолевые клетки, выделенные непосредственно в ходе удаления опухоли. Технология приготовления вакцины общеизвестна и предполагает дезагрегацию образцов опухоли, культивирование клеток, облучение клеток с целью блокады их пролиферативной активности и различные приемы модификации с целью повышения ее эффективности. Этап создания культуры опухолевых клеток представляет собой сложный и неоднозначный процесс. По мнению абсолютного большинства иссле-

дователей, существуют значительные трудности и особенности в создании условий, благоприятных для индивидуальных первичных культур опухолевых клеток. Выживание клеток и их пролиферация возможны лишь при воссоздании всех внешних условий, которые клетки имели *in vivo*. Разработанные и применяемые нами оригинальные технологии выделения и культивирования клеток позволяют получить пролиферирующие первичные культуры более чем в 70% случаев для таких опухолей, как меланома кожи, рак почки, толстой кишки, яичников и молочной железы, а клеточные линии – не менее чем в 50% случаев.

Не менее специфичным в процессе приготовления клеточных вакцин является необходимость инактивировать их способность к размножению с одновременным сохранением их метаболической активности и повышения иммуногенности собственных опухолевых клеток с помощью вирусной модификации. На данном этапе клетки инактивировали гамма-излучением (дозы облучения подбирали индивидуально), замораживали в жидком

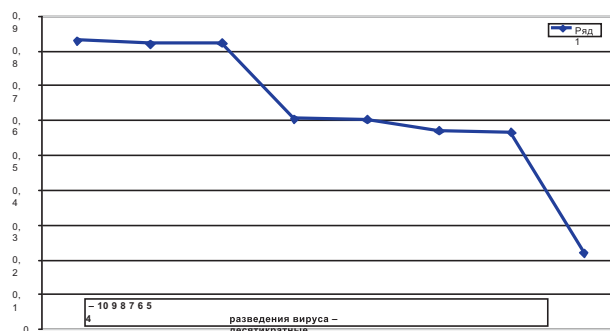


Рис. 2. Количественное определение цитотоксической активности препарата ВБН с помощью ELISA-ридера при длине волны 450 нм

азоте и использовали для вакцинации в дозах 10–50 млн после обработки 10–100 ID₅₀ вируса (ВБН) на клетку.

Более специфическую аутовакцину получали из размножающихся *in vitro* клетках – перевиваемых опухолевых линиях. Такие линии могут быть получены из операционного или биопсийного материала и могут размножаться бесконечно долго, обеспечивая необходимое для вакцинации количество гомогенных опухолевых клеток. Эти линии также замораживали, инактивировали гамма-излучением и обрабатывали вирусом перед введением пациентам.

Инъекции препарата ВБН производились внутривенно в область передней брюшной стенки в дозе 10*9 микробных тел с интервалами 7–10 дней. При сочетании с химиотерапией ВБН вводился за сутки до начала цитостатической терапии. После завершения основной программы лечения проводилась под-

При узловых формах местно-распространенного рака молочной железы (T2-3N1-2M0) после проведения комплексного лечения результаты 5-летней безрецидивной и общей выживаемости составляют 83% и 71% соответственно. Частота местно-регионарных рецидивов при сроках наблюдения 5 и 10 лет – 9,0–15,0% и 13,5–28,6% соответственно, причем 60% всех локальных рецидивов были выявлены в первые три года [16, 17].

Намиза период с 2006 по 2009 год проведено изучение роли ВБН в неoadъювантной терапии РМЖ у 46 больных I–IIIb стадий (T1-4N0-2M0). Местно-распространенный рак (IIIa–IIIb стадий) встречался в 26% (12) случаев, преобладали больные с I–IIb стадиями (74,0% – 34 больных). Средний возраст больных составил 52,6 года.

Инфильтрирующий протоковый и дольковый рак был выявлен у 80,4% (37) и 8,7% (4) соответственно, смешанный тип рака, представленный дольковым и про-

ИССЛЕДОВАНИЕ ДОКАЗАЛО ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ВБН, ЧТО ПРОЯВЛЯЛОСЬ В ПОВЫШЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА. ПРИМЕНЕНИЕ ВБН ХОРОШО ПЕРЕНОСИЛОСЬ БОЛЬНЫМИ И НЕ ВЛИЯЛО НА СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

держивающая терапия – инъекции ВБН с интервалом 3–5 недель.

Оценка результатов исследования проводилась на основе данных клинического осмотра, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии. Эффективность лечения определялась в соответствии с критериями RECIST. Токсичность проводимого лечения оценивалась в соответствии со шкалой токсичности NCIC.

Степень лекарственного патоморфоза оценивалась в соответствии с классификацией Н. Н. Шиукашвили (1974): 4-я степень соответствует полному патоморфологическому ответу (отсутствие опухолевых клеток как в первичной опухоли, так и в лимфатических узлах), 3-я степень – определяются остаточные инвазивные опухолевые клетки – минимальная микроскопическая остаточная опухоль, 2-я степень – макроскопически остаточная опухоль.

Неoadъювантная терапия рака молочной железы с применением онколитического вируса болезни Ньюкасла

токовым компонентами, – у 6,5% (3), у 4,3% (2) больных обнаружены так называемые особые гистологические варианты – слизистый и тубулярный раки. Высокая и умеренная степень злокачественности рака определялись у большинства больных (44) с одинаковой частотой (по 47,8%), низкая степень злокачественности выявлена у 2 больных (4,4%). При иммуногистохимическом исследовании положительный рецепторный статус выявлен в 78,3% (36) случаев, экспрессия белка her-2/neu, подтвержденная методом флюоресцентной гибридизации *in situ*, обнаружена у 24,0% (11) больных.

ВБН вводили в дозе 0,1 мл (10*9 микробных тел) внутривенно в область передней брюшной стенки с интервалом 5–7 дней в течение 2–4 недель в зависимости от стадии заболевания.

В ходе исследования доказано иммуностимулирующее действие ВБН, что проявлялось в повышении показателей клеточного и гуморального иммунитета, а наличие различной степени выраженности терапевтического патоморфоза опухоли у 54,4% больных позволило судить о его противоопухолевой активности.

Наименование показателей	Результаты анализа
Внешний вид	Сухая однородная масса белого цвета во флаконах по 0,3 мл
Наличие посторонних примесей	Отсутствуют
Заполнение инертным газом	Имеется
Растворимость в 1–2 мл физиологического раствора	Растворяется в течение 3 мин.
Контаминация бактериальной и грибковой микрофлорой	Отсутствует
Гемагглютинирующая активность с эритроцитами морской свинки	1:5120
Цитотоксическая активность по отношению к опухолевым клеткам человека	10 ⁻⁷
Безвредность при подкожном введении мышам	Безвредна в дозе 0,5 мл
Концентрация белка (E280)	3,0 мг/мл
Серия №	01.08
Условия хранения	+4°C

Табл. 1. Результаты анализа вакцины ВБН по показателям качества

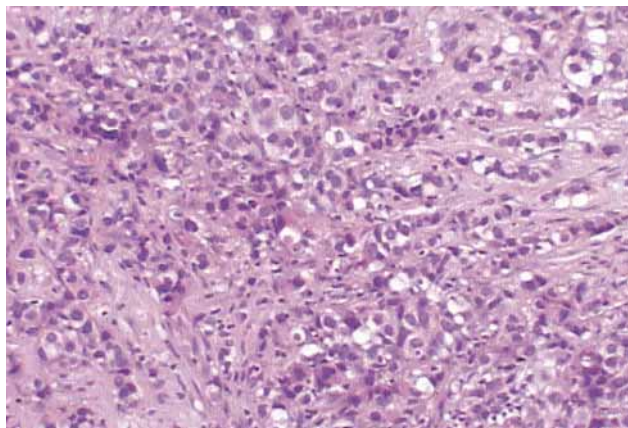


Рис. 3. Терапевтический патоморфоз 2-й степени, полученный при использовании ВБН в монорежиме. Окраска гематоксилин – эозином

Вместе с тем применение ВБН хорошо переносилось больными и не влияло на сроки проведения хирургического лечения.

В последующем больные получали лечение в соответствии с принятыми стандартами лечения РМЖ.

Результаты исследования оценены в соответствии с критериями RESICT с использованием современных клиничко-рентгено-сонографических методов. У всех 46 (100%) больных зафиксирована стабилизация заболевания.

Эффективность проводимого лечения оценивалась по степени терапевтического патоморфоза опухоли. У 4 больных (8,7%) зафиксирован патоморфоз 3–4-й степеней, из них полная патоморфологическая регрессия опухоли (патоморфоз 4-й степени) наблюдалась у 1 пациентки (2,2%). Терапевтический патоморфоз 1–2-й степеней зарегистрирован у 21 (45,7%) пациентки. На рис. 3 и 4 представлены гистологические препараты, демонстрирующие терапевтический патоморфоз 2-й и 3-й степеней, полученный при монотерапии ВБН.

На рис. 5 представлены маммограммы больной Ф., 61 год. До начала лечения в верхненаружном квадранте левой молочной железы определяется опухолевый узел 7х 5 см. После проведения двух курсов ВБН размеры опухолевого узла составили 2х 1,5 см.

Проведение неоадьювантной терапии ВБН осуществлялось в амбулаторном режиме и не влияло на качество и привычный образ жизни больных. Наиболее часто наблюдались следующие токсические реакции: гипертермия 1–2-й стадии, которая возникала через 4–6 часов после введения ВБН и купировалась приемом жаропонижающих средств (аспирин, парацетамол), озноб и локальная кожная реакция в виде папулы с ободком гиперемии в месте введения препарата. При этом отмечено, что степень гипертермии напрямую зависела от повышения показателей иммунного статуса и являлась критерием эффективности проводимого лечения. Применение ВБН хорошо переносилось больными, не сопровождалось такими побочными эффектами, как тошнота, рвота, alopecia, которые наиболее часто возникают при проведении неоадьювантной химиотерапии и негативно влияют на психическое состояние и качество жизни больных. Кро-

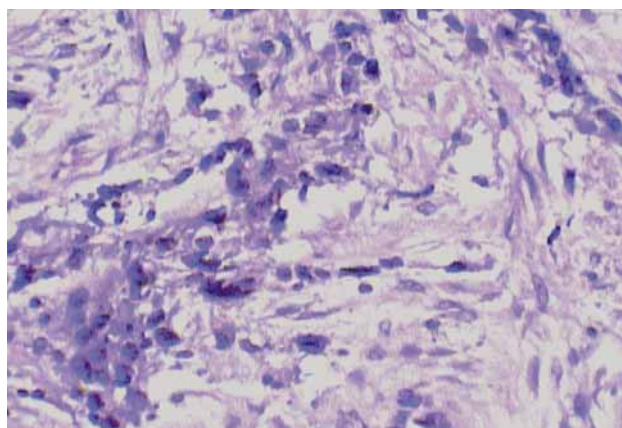


Рис. 4. Терапевтический патоморфоз 3-й степени, полученный при использовании ВБН в монорежиме. Окраска гематоксилин – эозином

ме того, при проведении терапии ВБН не наблюдалось таких серьезных осложнений, как угнетение кроветворения, кардио-, гепато- и нефротоксичности, что часто встречается при использовании цитостатиков и требует немедленного прекращения лечения. Применение данного метода выявило также и ряд экономических преимуществ в сравнении с неоадьювантной химиотерапией: амбулаторный режим, сокращение сроков лечения с 5–6 до 2–4 недель, более низкая себестоимость лечения за счет уменьшения выполнения дополнительных методов функциональной и лабораторной диагностики, а также приемлемой цены препарата ВБН.

Ретроспективный анализ факторов рецидивирования опухоли (согласно клиническим рекомендациям конференции в Сан-Галене (2007)), выявил высокий риск прогрессирования заболевания у 34,8% (16) больных, средний – у 60,8% (28) и у 4,3% (2) – низкий риск.

На следующем этапе комплексного лечения всем 46 больным выполнены операции: 28 больным – мастэктомия по Маддену, 17 больным – радикальные резекции железы в сочетании с различными видами пластики и подкожная мастэктомия с лимфаденэктомией и одномоментной алломаммопластикой. В послеоперационном периоде осложнений, связанных с применением ВБН, зафиксировано не было. Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре после выполнения органосохраняющих операций составила $9,6 \pm 2,1$ дня, после мастэктомии $14,8 \pm 3,6$ дня. У больных после органосохраняющих операций отмечена относительно большая физическая активность с первых суток послеоперационного периода, меньшая продолжительность лимфореи и потребность в применении анальгетических препаратов, что позволило сократить сроки пребывания больных в стационаре и затраты на проводимое лечение.

После завершения комплексного лечения всем больным проводилось контрольное обследование в динамике: каждые три месяца выполнялось УЗИ органов брюшной полости, регионарных лимфоузлов и послеоперационного рубца; раз в полгода – маммография, рентгенография органов грудной клетки и УЗИ органов малого таза; ежегодно – остеосцинтиграфия.

Результаты

За 3-летний период наблюдения выявлен 1 случай прогрессирования заболевания (2,2%) в виде появления метастатических очагов в легких у больной 58 лет с Па (T2N0M0) стадией РМЖ высокой степени злокачественности. Таким образом, в группе больных с применением ВБН в монорежиме 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 97,8%, общая выживаемость – 100%.

Комплексное лечение метастатического рака молочной железы с применением вируса болезни Ньюкасла

Несмотря на все многообразие современных противоопухолевых препаратов, метастатический рак молочной железы (МРМЖ) остается неизлечимым заболеванием. Средняя продолжительность жизни с момента выявления метастазов составляет 2–3,5 года, и только 10% больных живут свыше 10 лет. Основной задачей лечения МРМЖ является продление жизни и максимальное сохранение ее качества.

Нами с 2006 года проводится изучение роли ВБН в комплексной терапии МРМЖ. Проведено лечение 24 больных с МРМЖ стадий T1-4N1-3M0-1: 10 больных включены в исследование по поводу прогрессирования заболевания после ранее проведенного лечения и 14 больных – с первичным системным метастатическим поражением. Возраст варьировал от 27 до 62 лет, составив в среднем $50,4 \pm 6,2$ года, большинство пациенток находилось в перименопаузе. Статус по шкале – ECOG 0-1. У 19 больных диагностировано метастатическое поражение двух и более органов (множественные очаговые изменения печени, легких, костей скелета и головного мозга). Экспрессия рецепторов стероидных гормонов (эстрогена и/или прогестерона) выявлена у 19 больных (79,1%), экспрессия ErbB2 (IHS 3+ или IHS 2+ подтвержденная FISH) обнаружена у 14 больных (58,3%). Анализируя прогностические факторы, следует отметить, что 19 (79,1%) больных имеют те или иные факторы неблагоприятного прогноза: гиперэкспрессию Her2neu, отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена/прогестерона, низкую степень дифференцировки, у двух больных диагностирована отечно-инфильтративная форма, причем у одной больной с отягощенным семейным анамнезом. Предшествующее лечение проводилось 8 больным и включало в себя комбинацию химиотерапии, хирургическое лечение (мастэктомия по Маддену, квадрантэктомию с регионарной лимфаденэктомией), лучевую и гормональную терапию по общепринятым стандартам лечения РМЖ. У 2 больных ВБН вводился в сочетании с химиотерапией препаратами третьей линии.

Инъекции препарата ВБН производились внутривенно в область передней брюшной стенки в дозе 10×9 микробных тел за сутки до начала химиотерапии и в интервалах между курсами еженедельно. После завершения основной программы лечения проводилась поддерживающая терапия – инъекции ВБН с интервалом 3–5 недель в течение 12–24 месяцев.

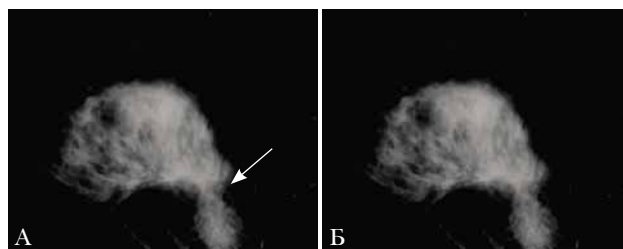


Рис. 5. Маммограммы больной Ф., 61 год
А – до начала лечения.
Б – после проведения двух курсов неoadъювантной химиотерапии с применением ВБН.

Из 24 включенных в исследование больных инъекции ВБН в сочетании с химиотерапией проводились 18 больным: 12 больным на основе препаратов таксанового ряда, у 3 – по схеме CAF, у 2 – по схеме «навельбин + кселода» и шести больным в связи с отказом или невозможностью выполнения химиотерапии проводилась монотерапия ВБН. Количество курсов полихимиотерапии варьировало от 4 до 8 и в среднем составило $4,6 \pm 0,5$. 17 больным (70,8%) проводилась гормональная терапия: тамоксифеном – 8 и ингибиторами ароматазы 9 больным.

После проведения химиотерапии с применением ВБН частичный ответ отмечен у 14 больных (58,3%), стабилизация – у 10 (41,6%). При проведении поддерживающей терапии ВБН оценка эффективности лечения проводилась с интервалом три месяца. У всех 24 больных зафиксирована стабилизация заболевания. Медиана времени наблюдения составила $34,5 \pm 15$ месяцев. Максимальный срок наблюдения – 85 месяцев. У пациенток с монотерапией ВБН продолжительность стабилизации заболевания составила в среднем 25 месяцев.

Среди токсических реакций, связанных с применением ВБН, отмечены следующие: лихорадка, локальная кожная реакция, кратковременное ухудшение общего самочувствия. Лихорадка 1–2 степени (по критериям NCIC) продолжалась в течение суток и купировалась приемом жаропонижающих препаратов. Случаев токсичности, требующих прекращения лечения, не отмечено. Важно подчеркнуть, что применение ВБН не влияло на сроки проведения химиотерапии. Анализируя побочные реакции, связанные с применением химиотерапии, следует отметить, что случаев токсичности 3–4 степени не зафиксировано.

Результаты

При оценке трехлетних результатов комплексного лечения МРМЖ получены следующие данные: общая выживаемость 92,8%, безрецидивная выживаемость 50%. В настоящий момент прогрессирование зафиксировано у 8 больных (33,3%), среднее время до прогрессирования в этой группе составило 5,8 месяца.

Комплексное лечение рака шейки матки с применением вируса болезни Ньюкасла

Смертность при местно распространенном раке шейки матки на первом году с момента установления

диагноза составляет 20,3%, а пятилетняя выживаемость не превышает 50% [13, 17]. Одним из перспективных компонентов противоопухолевых программ является использование методов лечения, направленных на коррекцию иммунологической системы. Выявлено, что опухолеассоциированный иммунодефицит достоверно коррелирует со степенью распространенности первичной опухоли, поражением регионарных лимфатических узлов и наличием отдаленных метастазов при различных локализациях рака, в том числе и при РШМ [14].

Л. И. Декстер с соавторами исследовал показатели иммунологического статуса у 100 больных РШМ I–III стадий [11]. Анализ зависимости иммунной компетентности от стадии опухолевого процесса показал ее угнетение, начиная с Ib стадии и нарастание по мере распространенности опухолевого процесса. Так, нормальная

В группе больных, которые получали лечение ВБН в рамках неоадьювантной терапии, частичный ответ наблюдался у 3 больных (75%), у 1 больной (25%) – стабилизация. Терапевтический патоморфоз 2-й степени зафиксирован у 3 больных (75%), у 1 больной (25%) терапевтический патоморфоз соответствовал 3-й степени. Прогрессирование заболевания выявлено у 3 больных, время до прогрессирования составило 7,2 месяца.

В группе больных, у которых ВБН применялся в сочетании с традиционными схемами комплексного лечения РШМ, получены следующие результаты. У 4 больных (44,4%) зафиксирован полный ответ, у 4 больных (44,4%) – частичный ответ, у одной больной (11,1%) выявлено прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения. Сроки наблюдения составили от 2 до 44 месяцев, медиана наблюдения – 14 месяцев, среднее время

ПРИ ОЦЕНКЕ ТРЕХЛЕТНИХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МРМЖ ПОЛУЧЕНЫ СЛЕДУЮЩИЕ ДАННЫЕ: ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ 92,8%, БЕЗРЕЦИДИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ 50%. В НАСТОЯЩИЙ МОМЕНТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАФИКСИРОВАНО У 8 БОЛЬНЫХ (33,3%)

иммунограмма наблюдалась у 90% больных преинвазивным РШМ, в Ib стадии – только у 40%, во II стадии – у 10%, а в III стадии – ни у одной больной. Кроме того, применяемые схемы химиолучевого лечения в свою очередь оказывают угнетающее действие на иммунологическую реактивность организма. Из всего арсенала предложенных иммунотерапевтических средств в настоящее время в клинической практике нашли применение интерферон альфа и БЦЖ [10].

Перед нами была поставлена задача оценить эффективность схем комплексного лечения больных РШМ с использованием ВБН.

Комплексное лечение включало:

- 2–6 курсов полихимиотерапии на основе препаратов платины;
- дистанционную и внутримолостную лучевую терапию;
- хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки с придатками или с транспозицией яичников.

Инъекции препарата ВБН на этапах неоадьювантной и лучевой терапии производились внутривенно в область передней брюшной стенки в дозе 10×9 микробных тел с интервалами 7–10 дней. При сочетании с химиотерапией ВБН вводился за сутки до начала цитостатической терапии. После завершения основной программы лечения проводилась поддерживающая терапия – инъекции ВБН с интервалом 3–5 недель в течение 6 месяцев.

В клиническое исследование за период с 2006 по 2010 год включено 13 больных РШМ стадий IB–IIIB (T1b–36N0–1M0). У 12 больных при гистологическом исследовании диагностирован плоскоклеточный рак, у одной больной – аденокарцинома. Возраст больных колебался от 33 до 69 лет, составив в среднем $47 \pm 11,7$ года.

до прогрессирования – 11,7 месяца. Безрецидивная выживаемость – 44,4%, общая выживаемость – 66,7%.

Применение ВБН сопровождалось незначительной лихорадкой, локальной кожной реакцией. Случаев токсичности, требующих прекращения лечения, не отмечено. Применение ВБН не влияло на сроки реализации химиолучевого и хирургического лечения и частоту развития послеоперационных осложнений.

Динамика иммунологического статуса изучена у 7 больных. Основные иммунологические характеристики оценивались по уровню экспрессии поверхностных антигенов на лимфоцитах периферической крови методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител. Исследованиями продемонстрировано, что применение ВБН сопровождается рядом иммунологических реакций, затрагивающих как Т-, так и В-клеточное звено. Кирп с соавторами показал, что если иммунная система отвечает на зараженные вирусом опухолевые клетки, то впоследствии будет лучше происходить распознавание специфических раковых антигенов, а также возрастает способность убивать незараженные раковые клетки.

До начала виротерапии изменения в иммунологическом статусе отмечены у 57,1% (4) больных, что выражалось в снижении показателей CD3CD4, NK-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов. После окончания комплексного лечения, несмотря на полученные высокие показатели объективного ответа, выявленная ранее тенденция к снижению иммунологической реактивности сохранялась. Однако на фоне ежемесячных поддерживающих инъекций ВБН уже через три месяца у 71,4% (5) больных отмечено повышение уровня CD3CD8 (Т-киллеры/супрессоры), у 57,1% (4) – CD19 (В-лимфоциты). Таким образом, можно констатировать, что применение ВБН сопровождается →

активацией как гуморального, так и клеточного звена иммунитета. Однако для более точной оценки иммунности ВБН необходимо исследование развернутого иммунологического статуса на большем количестве больных, определение уровня интерферонов альфа и гамма, фактора некроза опухолей альфа.

Результаты

Оценивая 3-летние результаты комплексного лечения больных РШМ с использованием ВБН, можно констатировать эффективность и безопасность методики. Безрецидивная выживаемость составила 44,4%, общая выживаемость – 66,7%. Общая эффективность лечения – 84,6%. Токсические реакции не превысили 1–2 степени.

Результаты предварительных клинических испытаний показали, что применение ВБН в монорежиме и в плане комплексного лечения у больных РРО отличается безопасностью и хорошей переносимостью. Оценка результатов клинических и лабораторных данных подтвердила отсутствие гематологической и гастроинтестинальной токсичности в процессе лечения больных. В настоящее время больные находятся в процессе динамического наблюдения с постоянным мониторингом клинических и лабораторных данных. Дальнейшее наблюдение за больными позволит сделать вывод о целесообразности применения ВБН для терапии, профилактики рецидивов и метастазов рака репродуктивных органов.

Нерандомизированное клиническое исследование применения онколитического ВБН у больных РРО на небольшом клиническом материале продемонстрировали видимую эффективность метода. Несмотря на то, что представленные данные отражают промежуточный этап применения ВБН в комплексной терапии рака молочной железы, анализ полученных данных объективного обследования (по данным УЗИ, КТ – уменьшение количества и размеров старых метастазов, отсутствие появления новых) позволяют предположить о некоторой попытке в помощью данного метода изменения кинетики роста опухоли с приостановкой его на определенном уровне. Малые сроки (3 года) наблюдения за больными не позволяют найти ответы на множество актуальных вопросов. В какой степени видимый клинический успех можно отнести к методу лечения. Практически значимыми преимуществами применения данного метода могут быть снижение токсичности лечения, удешевление его стоимости, преодоление резистентности и др. Относительный объективный непосредственный эффект, хорошее качество жизни больных позволяют рассматривать данный метод лечения как поддерживающий режим терапии для увеличения продолжительности жизни больных. Естественно, имеющиеся клинические данные недостаточны для обоснованного перехода к клиническим испытаниям, но могут оказаться перспективными, особенно у больных РРО с изначально высокоагрессивным бурным ростом, ранним и множественным метастазированием. Вероятно, пройдет еще немало лет до начала принятия подобных программ, но можно надеяться на доступность данного метода для лечения широкого круга онкологических больных. Потому что во все времена

потенциальной пользой и риском проведенного лечения у больного является высшая ценность – качество жизни. ■

Литература

1. Ahlert T: Tumor cell vaccination and IL-2 therapy // *Hybridoma* 12 (5). – 549. – 1993. – P. 34.
2. Anton P, Kirchner H, Jonas U, et al.: Cytokines and tumor vaccination. *Cancer Biother Radiopharm* 11 (5): 315-8, 1996.
3. Balliwalla FM, Bateman BA, Serrano D, et al.: A 15-year follow-up of AJCC stage III malignant melanoma patients treated postsurgically with Newcastle disease virus (NDV) oncolysate and determination of alterations in the CD8 T cell repertoire. *Mol Med* 4 (12): 783-94, 1998.
4. Csatory LK, Bakacs T: Use of Newcastle disease virus vaccine (MTH-68/H) in a patient with high-grade glioblastoma. *JAMA* 281 (17): 1588-9, 1999.
5. Fabian Z, Torocsik B, Kiss K, et al.: Induction of apoptosis by a Newcastle disease virus vaccine (MTH-68/H) in PC12 rat pheochromocytoma cells. *Anticancer Res* 21 (1A): 125-35, 2001 Jan-Feb.
6. Ferlay J. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base, Lyon, 2004.
7. Phuangsab A, Lorence RM, Reichard KW, et al.: Newcastle disease virus therapy of human tumor xenografts: antitumor effects of local or systemic administration. *Cancer Lett* 172 (1): 27-36, 2001.
8. Schirmacher V, Bai L, Umansky V, et al.: Newcastle disease virus activates macrophages for anti-tumor activity. *Int J Oncol* 16 (2): 363-73, 2000.
9. Zorn U, Dallmann I, Grosse J, et al.: Induction of cytokines and cytotoxicity against tumor cells by Newcastle disease virus. *Cancer Biother* 9 (3): 225-35, 1994 Fall.
10. Васильев Б. В. с соавт. Опыт клинического применения человеческого лейкоцитарного интерферона при раке шейки матки // *Вопр. Онкол.* – 1986. – Т. 32, № 12. – С. 23–28.
11. Декстер Л. И. с соавт. Изменения иммунологических параметров у больных раком шейки матки под воздействием полипептидного препарата тимуса (тималин) // *Иммунология опухолей.* Рига: Зинатие, 1982. – С. 150–152.
12. Кешелова В. В. Добровольская Н. Ю. Чазова Н. Л. с соавт. Неoadъювантная терапия рака молочной железы с применением онколитического вируса болезни Ньюкасла. *Вопросы онкологии* 2009. – № 4. – С. 433–435.
13. Кравец О. А. Результаты лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки (обзор литературы) // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* 2008. Т. 19, № 3. С. 4–10
14. Максимов С. Я., Гусейнов К. Д. Комбинированное лечение рака шейки матки // *Практическая онкология.* – Т. 3, № 3–2002. – С. 200–206.
15. Подольская М. В. Органосохраняющее хирургическое лечение рака молочной железы с применением онколитического вируса болезни Ньюкасла // *канд. дис.* – М., 2009.
16. Харченко В. П., Хмелевский Е. В., Чхиквадзе В. Д. и др. Особенности развития и факторы риска постмастэктомических местнораспространенных рецидивов рака молочной железы // *Вестник Российской ассоциации радиологов.* – 2009. – № 1. – С. 88–93.
17. Чисов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). М., 2008. 248 с.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СТРЕССОРНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ВСЛЕДСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ

Сергей Анатольевич БОНДАРЕВ, к.м.н., доцент, зам. директора
по медико-биологическим проблемам
ФГУ ВПО СПб Педиатрическая медицинская академия МЗиСР РФ
Игорь Владимирович СЕРГИЕНКО, к.м.н., исполнительный директор
Национального общества по изучению атеросклероза
ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗиСР РФ

Реферат

Выявить наиболее значимые диагностические показатели, характеризующие наличие стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального стресса и объединить их в диагностический алгоритм.

Мужчины, работающие по профессии «машинист на железной дороге»: 53 человека с диагностированной хронической стрессорной кардиомиопатией, у которых на ЭКГ выявлялись нарушения ритма или проведения; 33 здоровых человека. Все пациенты были одной возрастной группы ($32,5 \pm 1,5$ года). Им выполнены: клиническое обследование, психологическое тестирование (восьмицветный тест М. Люшера, шкала самооценки Ч. Д. Спилбергера, Ю. Л. Ханина, шкала депрессивности (в модификации Т. И. Балашовой), а также профессиональные психологические тесты – готовность к экстренному действию и эмоциональная устойчивость); ЭКГ в покое, при ВЭМ-пробе по протоколу Брюса, суточном мониторинге по Холтеру; ЭхоКГ, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) с Tc^{99m} тетrafosмином.

Все пациенты были в удовлетворительном состоянии. Психологические тесты позволили в основной группе выявить значимые отклонения в области повышения тревожности, депрессивности, снижения эмоциональной устойчивости, снижении реакции и го-

товности к экстренным действиям, что в целом соответствовало психоэмоциональному перенапряжению. При выполнении ЭхоКГ выявлено проявление малой соединительнотканной дисплазии сердца. Значимых изменений в показателях размеров сердца выявлено не было. У пациентов с частой желудочковой экстрасистолой отмечались проявления диастолической дисфункции миокарда левого желудочка в виде снижения времени изоволюметрического расслабления левого желудочка. ОЭКТ позволило определить умеренное и выраженное нарушение захвата РФП. Выполнен многофакторный математический анализ полученных данных.

Регистрация хотя бы двух из нижеперечисленных изменений позволяет диагностировать стрессорную кардиомиопатию вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения: нарушения процессов реполяризации на ЭКГ, соединительнотканной дисплазии сердца, диастолической дисфункции миокарда левого желудочка в виде снижения времени изоволюметрического расслабления левого желудочка, умеренного или выраженного нарушения захвата радиофармпрепарата на ОЭКТ.

Ключевые слова: стрессорная кардиомиопатия, алгоритм диагностики, психоэмоциональное перенапряжение, диастолическая дисфункция, однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Abstract

To identify the most significant diagnostic indices characterizing presence of stress-induced cardiomyopathy caused with chronic psychoemotional strain and to unite them into a diagnostic algorithm

Men working as railway train drivers: 53 patients with diagnosed chronic stress-induced cardiomyopathy where ECG

detected impaired heart rhythm or conduction; 33 healthy subjects. All patients were of similar age group (32.5 ± 1.5). The following tests were applied: clinical examination, psychologic testing (8-color Luscher test, C.D.Spielberger-Y.L.Khanin self-assessment scale, depression scale (adapted by Balashova T.I., 1978) as well as vocational psychologic tests →

– readiness for emergency actions and emotional stability; ECG at rest, Bruce protocol bicycle ergometry, Holter daily monitoring; EchoCG, single-photon emission computed tomography (SPECT) with Tc99m tetraphosphine.

Status of all patients was satisfactory well. The psychological tests in the main group exhibited considerable deviations in regard to increased anxiety, depression, lower emotional stability, lower reactivity and emergency action readiness that, in general, corresponded to the psychoemotional strain status. EchoCG had signs of mild connective tissue cardiac dysplasia. There were no significant changes in the heart indices. Patients with frequent ventricular arrhythmia had signs of diastolic dysfunction in LV myocardium exhibited as diminished period of the LV isovolumic relaxation. The SPECT-imaging assay exhibited moderate to severe

impairment of radiopharmaceutical agent uptake. The obtained data were statistically processed using the multivariate analysis.

Identification of, at least, one of the signs mentioned below provides basis to diagnose stress-induced cardiomyopathy caused with chronic psychoemotional strain: impaired repolarization ECG signs, connective tissue cardiac dysplasia, diastolic dysfunction of the left ventricle myocardium exhibited as decreased time for the LV isovolumic relaxation, moderate to severe impairment of radiopharmaceutical agent uptake at SPECT-imaging.

Key words: stress-induced cardiomyopathy, a diagnostic algorithm, chronic psychoemotional strain, diastolic dysfunction of the left ventricle myocardium, Cardiac Single-photon Emission Computed Tomography (SPECT).

Заболевания миокарда, не относящиеся к коронарной болезни сердца, не являющиеся следствием артериальной гипертензии, относятся к большой группе заболеваний, называемых кардиомиопатиями. Первые публикации, связанные с поражением миокарда, описаны в середине XIX века и ассоциировались с хроническим миокардитом. Еще совсем недавно по классификации ВОЗ 1980 года эта большая часть заболеваний сердца характеризовалась как заболевания миокарда неизвестной этиологии. В настоящее время, в эру развития молекулярной биологии и генетики, генез ряда вариантов кардиомиопатии стал известен. Однако по последней классификации ВОЗ 1995 года к кардиомиопатиям относятся заболевания с первичной или вторичной миокардиальной дисфункцией. Попыток систематизировать эти заболевания достаточно много. Из-за многообразия форм и отсутствия полных знаний сегодняшние классификации не позволяют в полной мере охарактеризовать встречаемые клинические варианты этих заболеваний. Группа экспертов американской кардиологической ассоциации, опираясь на совокупность современных знаний о кардиомиопатиях, предлагает выделять первичные и вторичные, наследственные или приобретенные кардиомиопатии (Maron B., 2007).

В ряду первичных приобретенных кардиомиопатий описывается стресс-спровоцированная кардиомиопатия как наиболее изученный вариант патологии миокарда вследствие острого психоэмоционального стресса. Однако экспертами не учтены варианты развития хронической кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального стресса. И это при том, что значительное число отечественных и зарубежных сообщений не позволяет сомневаться в существовании таких вариантов поражения миокарда. В нашей стране наибольшее признание получила формулировка острой и хронической стрессорной кардиомиопатии, предложенная в 1993 году профессором Э. В. Земцовским: «Стрессорная кардиомиопатия (СКМП) – это невоспалительное, некоронарогенное заболевание миокарда, обусловленное воздействием стресса и (или) низкой стрессоустойчивостью организма и проявляющееся нарушением электрогенеза миокарда, аритмиями и (или) развитием систолической и диастолической дисфункции».

В ряду кардиомиопатии особый интерес представляет кардиомиопатия, развивающаяся на фоне хронического психоэмоционального стресса, так как именно такое воздействие на человека является наиболее распространенным и все возрастающим в современном мире. Проблема касается больших групп людей, регулярно испытывающих хроническое профессиональное психоэмоциональное перенапряжение. Это касается работников таких профессий, как летчики, водители, управляющие быстро движущимся транспортом, машинисты железных дорог, сотрудники милиции и Министерства чрезвычайных ситуаций, сотрудники «скорой помощи» и многие другие. При этом остро встает вопрос профессионального отбора и критериев допуска к работе.

Сегодня также требуется разработка стандартов лечения этого заболевания, которые невозможны без наличия общепринятых стандартов диагностики.

Известны стандарты диагностики стрессорной кардиомиопатии вследствие физического перенапряжения, разработанные группой экспертов Европейской ассоциации кардиологов (Corrado, D. et al., 2005). Для лиц, испытывающих хроническое психоэмоциональное перенапряжение, такие критерии не известны. Их диагностика в основном строится на принципах исключения иных заболеваний.

В связи с изложенным особый интерес представляет изучение и разработка критериев диагностики стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения.

Материал

В качестве модели изучена группа из 53 мужчин в возрасте $32,5 \pm 1,6$ года, работающих по профессии «машинист локомотивного движения на железных дорогах» и регулярно испытывающих психоэмоциональное напряжение.

Критериями включения в основную группу явились:

- 1) результаты психологического тестирования с выявлением достоверных отклонений в психоэмоциональной сфере от контроля;
- 2) профессиональная принадлежность к машинистам локомотивов;
- 3) данные ЭКГ в покое, во время суточного мониторинга, при проведении ВЭМ по протоколу Брюса

(Bruce R.A., 1971) с регистрацией постоянных или транзиторных нарушений процессов реполяризации, нарушений ритма и проведения.

Значимыми считали регистрацию на ЭКГ в покое и при ВЭМ экстрасистолии, пароксизмов тахикардии и нарушений проведения импульса. На мониторе ЭКГ выявление наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии более 5 в час и (или) транзиторных нарушений проведения импульсов в СА или АВ соединениях и (или) парной и групповой желудочковой экстрасистолии, пароксизмов наджелудочковой и желудочковой тахикардии. Под нарушением процессов реполяризации понимали регистрацию постоянной или транзиторной инверсии или двухфазность зубцов Т в двух или более смежных ЭКГ отведениях.

Критерии исключения из основной группы:

БЫЛИ ИСПОЛЬЗОВАНЫ МЕТОДИКИ МАКСИМАЛЬНО ПРИБЛИЖЕННЫЕ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ЕВРОПЕЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ ПРИ СТРЕССОРНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ФИЗИЧЕСКОГО ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ. ПСИХИЧЕСКИЙ СТАТУС ОЦЕНЕН С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЧЕТЫРЕХ МЕТОДИК ПСИХОДИАГНОСТИКИ

- 1) клиника одной из форм ИБС или текущего миокардита;
- 2) указание на нефизиологические подъемы артериального давления;
- 3) наличие острых воспалительных заболеваний;
- 4) наличие хронических форм заболеваний;
- 5) системная патология;
- 6) злоупотребление алкоголем;
- 7) известные причины нарушения электролитного баланса организма.

Контрольную группу составили 32 здоровых мужчины, работающих машинистами локомотивного движения на железной дороге (средний возраст 32 ± 1 год). Статистических различий по показателю «возраст и стаж работы в профессии» с основной группой получено не было ($p > 0,05$).

Обследование пациентов контрольной группы проведено аналогично обследованию основной группы. Сколько-нибудь значимых отклонений от общепринятых норм при обследовании у пациентов контрольной группы получено не было. Включение в контрольную группу производилось с учетом критериев исключения, принятых для основной группы.

Методы исследования

Были использованы наиболее часто используемые методики, максимально приближенные к рекомендациям европейских экспертов при стрессорной кардиомиопатии физического перенапряжения (2005).

Психический статус оценен с использованием четырех методик психодиагностики: тесты для оценки ситуативных личностных характеристик, восьмичетный тест Люшера (Тимофеев В. И., Филимонов Ю. И., 1985; Lusher M., 1993), шкала самооценки Ч. Д. Спилбергера, Ю. Л. Ханина (Ханин Ю. Л., 1976), уровень де-

прессивности (в модификации Балашовой Т. И., 1978), а также профессиональные психологические тесты – готовность к экстренному действию (ГЭД) и эмоциональная устойчивость (ЭУ).

Исследован липопротеидный спектр крови.

Проведено кардиоритмографическое исследование на аппарате фирмы «Валента» (Россия).

Выполнено ЭКГ в состоянии покоя, при стандартной ВЭМ нагрузочной пробе по протоколу Брюса (1971), и при суточном мониторингировании по Холтеру (на аппарате «Кардиотехника 4000», Россия).

ЭхоЭКГ выполнялось на аппарате Vingmed Vivid Five (General Electric) в М-, В-режиме (проводилась оценка размеров и ультразвуковых характеристик структур и полостей сердца), постоянно-волнового, импульсного и цветного доплеровских режимах. Изучалась диастолическая функция левого желудочка сердца с оценкой

времени изоволюмического расслабления миокарда (IVRT), времени замедления раннего транзитального потока Е (Т dec), соотношения скоростей быстрого и медленного транзитальных потоков крови Е/А.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) сердца выполнялась на аппарате ЕСАМ с использованием аппаратной компьютерной обработки. В качестве радиофармпрепарата использовался Тс99m технеция тетрафосмин (Myoview) (Nyscomed, Англия) 0,23 мг, липофильный катионный комплекс, маркер повреждения митохондриальных мембран. Этот препарат включается в кардиомиоциты пассивным транспортом и диффузией, что позволяет косвенно оценить транспортные функции и состояние эндотелия коронарных сосудов, биологических мембран кардиомиоцита, особенности митохондриального синтеза.

Нарушения ритма и проведения	ЭКГ в покое		ЭКГ при ВЭМ		СМЭКГ	
	частота	%	частота	%	частота	%
ПЭ	6	11	1	2	17	31
ЖЭ	13	24	5	9	30	54
Из них парная ЖЭ	0	0	0	0	7	13
ПНЖТ	4	7	1	2	11	20
Нарушения СА проведения	0	0	0	0	2	4
Нарушение АВ проведения	6	11	0	0	5	9
НПР	29	53	0	0	19	35
ЖТ	0	0	0	0	1	2

Табл. 1. Данные ЭКГ в покое, при ВЭМ, суточном мониторингировании, послужившие критериями включения в основную группу (n=53)

Показатели	Основная n = 53	Контрольная n = 32	Достоверность p <
СО*	18,7 ± 4,8	15,4 ± 4,9	0,001
ВК**	0,76 ± 0,34	0,98 ± 0,38	0,01

*СО – суммарное отклонение **ВК – вегетативный коэффициент

Табл. 2. Результаты теста Люшера

Показатели	Основная n = 53	Контрольная n = 32	p <
РТ	32,3 ± 7,5	22,9 ± 5,7	0,001
ЛТ	42,2 ± 7,8	33,2 ± 5,5	0,001
УД	33,2 ± 5,8	29,1 ± 4,6	0,001

Табл. 3. Показатели теста «САН» и шкалы депрессивности

Показатели	Основная n = 53	Контрольная n = 32	p <
ГЭД	141,5 ± 39,4	124 ± 37,1	0,01
ЭУ	30,1 ± 16,1	23,2 ± 15	0,02

Табл. 4. Данные профессиональных психологических тестов

Захват РФП, %	Основная группа, количество секторов	Контрольная группа, количество секторов	p <
> 70	11,0 ± 5,3	16,5 ± 0,19	0,01
69–55	4,7 ± 4,3	0,4 ± 0,19	0,001
54–45	1,1 ± 1,7	0	0,0001
44–30	0,2 ± 0,5	0	0,0001

Табл. 5. Показатели степени выраженности захвата радиофармпрепарата (РФП) левым желудочком по секторам (в %) по отношению к максимально активному очагу

ВЫЯВЛЕНО ДОСТОВЕРНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ЦИФР РТ, ЛТ И УД У ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЬНОЙ. ЭТО МОЖНО РАСЦЕНИВАТЬ И КАК УСТОЙЧИВУЮ ХАРАКТЕРИСТИКУ ЛИЧНОСТИ ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ

Результаты исследования

Активных жалоб пациенты основной группы не предъявляли.

Результаты липидологического анализа крови, а также кардиоритмографии статистически значимых различий с основной группой не дали. В связи с этим они могут быть рекомендованы только как вспомогательные методики при исключении актуальных нарушений в липидном обмене и вегетативной регуляции сердечной деятельности.

Результаты психологического обследования. Эти данные определяли включение в основную группу.

Как видно из табл. 2, по тесту Люшера были выявлены достоверные различия показателей СО и ВК ($p < 0,001$ и $p < 0,004$ соответственно).

При анализе показателей теста «САН» – реактивной тревожности (РТ) и личностной тревожности (ЛТ), а также уровня депрессивности (УД) выявлены следующие изменения (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что выявлено достоверное увеличение цифр РТ, ЛТ и УД у пациентов основной группы по сравнению с контрольной ($p < 0,01$, $p < 0,01$ и $p < 0,01$). Это можно расценивать и как устойчивую характеристику личности пациентов основной группы. По данным шкалы депрессивности у всех пациентов основной и контрольной групп УД не превышал 50 баллов, что расценивается как состояние без депрессии. Однако в основной группе отмечено достоверное увеличение указанного показателя по сравнению с пациентами контрольной группы ($33,2 \pm 5,8$ и $29,1 \pm 4,6$, $p < 0,001$), что подтверждает ухудшение эмоционально-психологического благополучия.

Готовность к экстренному действию (ГЭД) ($p < 0,01$) и эмоциональная устойчивость (ЭУ) ($p < 0,05$) оценены на основании профессиональных тестов (табл. 4).

При анализе уровней ГЭД и ЭУ было отмечено, что все показатели не выходят за пределы нормы, однако также выявлено достоверное увеличение указанных показателей в основной группе ($p < 0,01$ и $p < 0,02$ соответственно), что может говорить о большей эмоциональной напряженности пациентов группы.

Для лиц основной группы было характерно: непродуктивная нервно-психическая напряженность, переутомление, связанное с постоянно действующим волевым контролем, а также ухудшение общего эмоционального фона, характеризующегося склонностью к повышенной возбудимости, тревожности, неуверенности, низкой стрессоустойчивости и психофизиологической «беспомощности» организма, высокий показатель тревожности в момент исследования, эмоциональная напряженность.

При выполнении ЭКГ исследований изменения на ЭКГ явились критерием включения в основную группу (табл. 1).

При этом клинически значимой частотой за сутки предсердной и желудочковой экстрасистолы явились значения 728 и 798 соответственно.

Данные ЭхоКГ обследования в М- и В-режимах контрольной и основной групп статистически значимых различий не дали.

Получены достоверные различия в показателях диастолической функции левого желудочка между пациентами основной ($84 \pm 2,5$ мс) и контрольной группы ($76 \pm 3,9$ мс) по IVRT на значимом уровне. Увеличение этих значений свидетельствует о замедлении расслабления миокарда левого желудочка. Это является одним из проявлений трофических нарушений миокарда вследствие стрессорного воздействия. При проведении ЭхоКГ в основной группе в 19% выявлялись диспластические изменения, малые аномалии сердца,

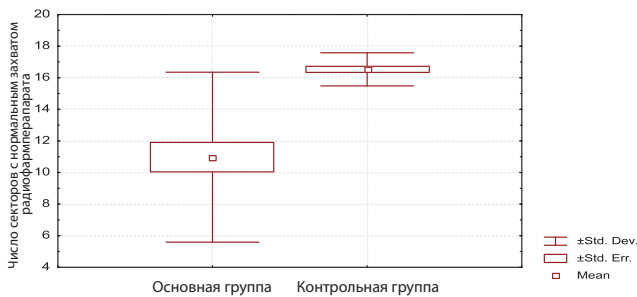


Рис. 1. Число секторов с нормальным захватом РФП в основной и контрольной группах

под которыми подразумевается выявление добавочных хорд, гемодинамически незначимого пролапса клапанов сердца, что, по мнению многих авторов, свидетельствует о наличии генетической предрас-

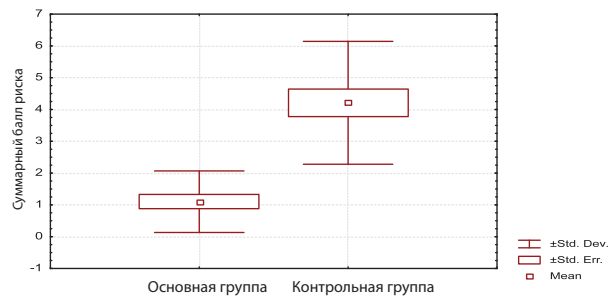


Рис. 2. Суммарный балл риска развития СКМП вследствие психоэмоционального перенапряжения

чительного числа пациентов, когда возможно не только построение алгоритма, но и его оценка.

На основании проведенного многофакторного анализа с применением программного продукта Statistica

НА ОСНОВЕ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БЫЛ РАЗРАБОТАН ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ, ПОЗВОЛЯЮЩИЙ ВЫЯВИТЬ ОСНОВНЫЕ ГРУППООБРАЗУЮЩИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РИСК РАЗВИТИЯ СКМП НА ФОНЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ

положенности к развитию СКМП (Э. В. Земцовский, 1989).

Результаты исходного обследования при выполнении ОЭКТ сердца в состоянии покоя изложены в табл. 5.

Как следует из данных табл. 5, между основной и контрольной группами имеются статистически значимые различия по числу секторов с нормальным (> 70%), умеренно сниженным (69–55%) и сниженным (54–45%) захватом РФП. В основной группе преобладало умеренное нарушение захвата указанного вещества. В контрольной группе захват препарата колебался в пределах нормальных значений (рис. 1).

На основе проведенных исследований был разработан диагностический алгоритм, позволяющий выявить основные группообразующие факторы, определяющие риск развития СКМП на фоне психоэмоционального перенапряжения, и основные диагностические факторы, позволяющие с высокой долей вероятности диагностировать СКМП на фоне психоэмоционального перенапряжения.

Некоторые группообразующие параметры были представлены в единичных случаях, что позволяло их использовать для формирования групп, но не допускало включения в прогностический алгоритм. По этой причине в комплексе прогностических параметров в работе представлены те факторы, которые измерены у зна-

Параметр	Точность
IVRT (мсек)	50
Наличие дисплазии сердца	44,1
Число секторов с захватом РФП > 70%	74,2
Число секторов с захватом РФП = 60–55%	72,7
НПР на ЭКГ в покое	55,6

Табл. 6. Диагностическая точность основных параметров в определении СКМП

данные ЭКГ в состоянии покоя с выявлением нарушений процессов реполяризации, суточного мониторинга регистрацией предсердной экстрасистолии, а также развитие нарушений процессов реполяризации и нарушений ритма сердца (предсердной и желудочковой экстрасистолии) во время ВЭМ нагрузки явились группообразующими факторами (на уровне $p < 0,001$; 0,01; 0,01; 0,05 соответственно).

Необходимо подчеркнуть, что факт выявления предсердной экстрасистолии при СМЭКГ, оказавшись главным группообразующим фактором, но не вошедшим в прогностический комплекс, имеет достоверную прямую выраженную ранговую корреляцию с суммарным баллом риска диагностики СКМП, $R = +0,65$ (изложено ниже).

Среди всего многообразия произведенных исследований для выявления ведущих параметров, позволяю-

Параметр	Диапазон	Оценочный балл	Фактический балл
Tdec (мсек)	170 ≤ 192	0	
	170 > 192	1	
Наличие дисплазии сердца	Нет	0	
	Есть	1	
Число секторов с захватом РФП > 70%	Больше 15	0	
	11–15	1	
	Меньше 11	2	
Число секторов с захватом РФП = 60–55%	Нет	0	
	До 5	1	
	Больше 5	2	
НПР на ЭКГ в покое	Нет	0	
	Есть	2	
Всего			

Табл. 7. Трафарет алгоритма оценки риска развития СКМП →

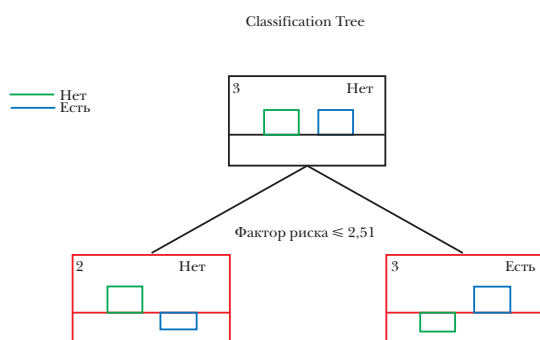


Рис. 3. Выявление порогового критерия итогового фактора риска развития СКМП вследствие психоэмоционального перенапряжения. **Примечание:** «нет» — отсутствуют группообразующие факторы СКМП ПЭП; «есть» — имеются группообразующие факторы СКМП ПЭП

лагаемая шкала прогноза обладает высокой степенью достоверности и легка в клиническом использовании. Чувствительность алгоритма равна 84%, специфичность 90%. Степень положительного прогноза равняется 89%, а отрицательного прогноза 86%, диагностическая точность 87%. Относительно низкая специфичность объясняется большим количеством ложноположительных результатов, что вполне допустимо, когда имеет место патология другого типа.

Заключение

У лиц, испытывающих хроническое психоэмоциональное напряжение, с низкой психоэмоциональной устойчивостью, у которых при скрининговом обследовании на ЭКГ в покое, при суточном мониторингировании или при ВЭМ выявляются нарушения процессов реполяризации и (или) нарушения ритма сердца в виде

ИСПОЛЬЗУЯ ПОЛУЧЕННЫЕ ВЫШЕ ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ, А ТАКЖЕ ТРАДИЦИОННУЮ МЕТОДИКУ, УДАЛОСЬ ДОБИТЬСЯ УБЕДИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧНОСТИ И ДОСТОВЕРНОСТИ ПРЕДЛАГАЕМОЙ К КЛИНИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ШКАЛЫ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ СКМП

щих диагностировать риск развития СКМП, на высоком уровне значимости использован метод построения классификационных деревьев. Для этого были выявлены значимые показатели и их пороговые значения наиболее важных для диагностики параметров. Диагностическая точность выявленных при этом отдельных параметров изложена в табл. 6.

Как следует из табл. 6, по отдельным показателям или регрессионным уравнениям на основе корреляций качественных алгоритм получить не удалось. В связи с этим для разработки удобного и надежного алгоритма оценки риска развития СКМП была использована совокупность выявленных значимых показателей. В табл. 7 изложен трафарет алгоритма оценки риска развития СКМП. Как видно из таблицы, диагностическая балльная оценка может находиться в пределах $0 \div 8$.

Получено следующее достоверное ($p < 0,001$) различие для количества баллов риска тех пациентов, у которых измерены все показатели, включенные в алгоритм, что показано на рис. 2.

Как видно из рис. 2, имеется существенное увеличение суммарного фактора риска в основной группе. По методу построения классификационных деревьев получено пороговое значение 2,51 для прогнозирования риска развития СКМП. На рис. 3 дана графическая интерпретация этого результата.

В итоге имеется пороговое значение в 3 балла, т. е. если у пациента суммарное значение получается 3 или более баллов, то велик риск развития СКМП. Используя полученные выше пороговые значения, а также традиционную методику (Власов В. В., 2001), получили убедительные результаты определения специфичности и достоверности предлагаемой к клиническому использованию шкалы прогноза развития СКМП.

Исходя из результатов, можно утверждать, что пред-

тахикардии, нарушений синоатриального или атрио-вентрикулярного проведения, а также предсердной или желудочковой экстрасистолы, с высокой долей вероятности можно поставить диагноз СКМП при выявлении нарушения диастолической дисфункции сердца, признаков малой соединительнотканной дисплазии сердца, нарушений захвата РФП миокардом, а также нарушений процессов реполяризации на ЭКГ в состоянии покоя. Предлагаемый алгоритм легко и быстро применим.

Такие заключения могут быть корректными при отсутствии данных за известное воспалительное, коронарогенное заболевание сердца или артериальную гипертензию.

Предложенный алгоритм требует дальнейшего совершенствования по мере накопления данных об изучаемой патологии. ■

Литература

1. Айрапетянц М. Г. Психоэмоциональный стресс и нейрогуморальные реакции / М. Г. Айрапетянц // Психоэмоциональный стресс: Сб. ст. — М., 1992. — С. 103–111. — Труды научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии РАМН; Т. 1.
2. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. — М., Медицина, 1975. — 447 с.
3. Аракелов Г. Г. Индивидуальные особенности эмоциональных реакций человека в стрессовой ситуации / Г. Г. Аракелов, О. Ю. Свиргул // Психоэмоциональный стресс: Сб. ст. — М., 1992. — С. 159–165. — Труды научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии РАМН; Т. 1.
4. Аронов Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. — М., Медпресс-информ, 2002. — 296 с.
5. Бокерия Л. А. Желудочковые аритмии / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревизишвили, А. В. Ардашев, Д. З. Кочович. — М., ГВКГ им. Н. Н. Бурденко; Медпрактика-М, 2002. — 272 с.

6. Вороненко Е. С. Изучение клинко-генетической гетерогенности лиц со стрессорной кардиомиопатией / Е. С. Вороненко, М. А. Богданова, В. И. Ларионова, Э. В. Земцовский // Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 90-летию Дорожной клинической больницы: Сб. материалов. – СПб., 2004. – С. 83.
7. Гаврилова Е. А. Стрессорная кардиомиопатия у спортсменов: Дистрофия миокарда физ. перенапряжения. Автореф. С.-Петербург. гос. ун-т им. И. П. Павлова. – СПб., 2001. – 34 с.
8. Дембо А. Г. Спортивная кардиология: Рук. для врачей / А. Г. Дембо, Э. В. Земцовский. – Л., Медицина. Ленингр. отд-ние, 1989. – 463 с.
9. Земцовский Э. В. Клиника, диагностика и лечение ДМФП (стрессорной кардиомиопатии) / Э. В. Земцовский, Е. А. Гаврилова // Российский национальный конгресс кардиологов: Сб. тез. – М., 2001. – С. 146.
10. Земцовский Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э. В. Земцовский. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб., Политех, 2000. – 115 с.
11. Земцовский Э. В. Спортивная кардиология / Э. В. Земцовский. – СПб., Гиппократ, 1995. – 447 с.
12. Земцовский Э. В. Стрессорная КМП или дистрофия миокарда физического перенапряжения? / Э. В. Земцовский, Е. А. Гаврилова // Вестн. аритмологии. – 2002. – № 25. – С. 507.
13. Карелин А. А. Психологические тесты / Под ред. А. А. Карелина. – М., ВЛАДОС, 1999. – Т. 1. – 312 с.
14. Кушаковский М. С. Метаболические болезни сердца / М. С. Кушаковский. – СПб., Фолиант, 2000. – 128 с.
15. Лобанов М. Ю. Ранняя доплер-эхокардиографическая диагностика нарушений диастолической функции сердца у лиц молодого возраста: Автореф. С.-Петербург. педиатр. мед. акад. – СПб., 2000. – 24 с.
16. Люшер М. Сигналы личности: Ролевые игры и их мотивы / М. Люшер. – Воронеж: НПО «Модэк», 1993. – 160 с. – Психотерапия новой волны.
17. Меерсон Ф. З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф. З. Меерсон. – М., Наука, 1993. – 157 с.
18. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10: Десятый пересмотр: В 3 т.: Пер. с англ. – М., Медицина, 1995. – Т. 1, ч. 1. – 698 с.
19. Пуни А. И. Регулятивный аспект проблемы психических резервов спортсмена / А. И. Пуни, П. М. Касьяник // Пути мобилизации функциональных резервов спортсмена: Сб. науч. тр. – Л.: ГДО-ИФК, 1984. – С. 115–122.
20. Фурланелло Ф. Тактика наблюдения за молодыми спортсменами, перенесшими успешную реанимацию по поводу остановки сердца во время соревнований / Ф. Фурланелло, А. Бертольди, Ф. Фернандо // Вестн. аритмологии. – 1998. – № 7. – С. 5–11.
21. Ханин Ю. Л. Русский вариант соревновательной личностной тревожности / Ю. Л. Ханин // Стресс и тревога в спорте: Междунар. сб. науч. ст. – М., Физкультура и спорт, 1983. – С. 145–156.
22. Шиллер Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н. Б. Шиллер, М. А. Осипов. – 2-е изд. – М., Практика, 2005. – 344 с.
23. Шубик Ю. В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца / Ю. В. Шубик. – СПб., Инкарт, 2001. – 216 с.
24. Braunwald, E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / Eds. by E. Braunwald D. P. Zipes P. Libby. – 6-th ed. – Philadelphia: WB Saunders Co Ltd; 2001. – xxviii, 1996, [56] p.
25. Corrado D. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol: reply / D. Corrado, A. Pelliccia, H.H. Bjornstad, G. Thiene // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26, N 17. – P. 1804–1805.
26. Corrado D. Essay: Sudden death in young athletes / D. Corrado, C. Basso, G. Thiene // Lancet. – 2005. – Vol. 366, Suppl 1. – P. S47–S48.
27. Corrado D. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology / D. Corrado, A. Pelliccia, H.H. Bjornstad et al. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26, N 5. – P. 516–524.
28. Maron B. J. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes: addendum: an addendum to a statement for health professionals from the Sudden Death Committee (Council on Clinical Cardiology) and the Congenital Cardiac Defects Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young), American Heart Association / B.J. Maron, P.D. Thompson, J.C. Puffer et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 97, N 22. – P. 2294.
29. Maron B. J. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation / B.J. Maron, P.D. Thompson, M.J. Ackerman et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 115, N 12. – P. 1643–1655.
30. Maron B. J. The young competitive athlete with cardiovascular abnormalities: causes of sudden death, detection by preparticipation screening, and standards for disqualification / B.J. Maron // Card. Electrophysiol. Rev. – 2002. – Vol. 6, N 1/2. – P. 100–103.
31. Maskhulia L. Left ventricular morphological changes due to vigorous physical activity in highly trained football players and wrestlers: relationship with aerobic capacity / L. Maskhulia, N. Chabashvili, V. Akhalkatsi, T. Chutkerashvili // Georgian. Med. News. – 2006. – N 133. – P. 68–71.

НЕЙРОЭНЕРГОКАРТИРОВАНИЕ. ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЗГА ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Н. П. МИРОНОВ, д. м. н., профессор, научный руководитель
Л. П. СОКОЛОВА, к. м. н., врач-невролог поликлинического отделения
Ю. В. БОРИСОВА, врач отделения функциональной диагностики
ФГУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ

Реферат

Нейроэнергокартирование (НЭК) – относительно новый электрофизиологический метод, как и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), оценивает состояние утилизации (метаболизма) глюкозы мозгом. НЭК позволяет объективизировать ауторегуляцию внутренних функций, оценить функциональное состояние высшего интегративного органа, саморегулирующего «великолепного мозга».

По состоянию нейрометаболизма можно проследить все стадии патологического процесса формирования когнитивного снижения у пациента, а следовательно, выстроить адекватную целесообразную терапевтическую стратегию.

Ключевые слова: нейрометаболизм мозга, умеренное когнитивное расстройство, нейроэнергокартирование, позитронно-эмиссионная томография.

В настоящее время огромных эмоциональных и информационных нагрузок все больше и больше интеллектуальных и физических требований предъявляется к человеку, личности. С точки зрения биосоциального подхода самым главным фактором успеха и жизнеспособности во всех смыслах является способность адаптироваться. Адаптироваться к меняющимся обстоятельствам, к изменениям окружающей среды и внутреннего состояния организма (пубертат, климакс, стресс, нарушения сна), к изменениям общественного мнения и собственной эмоциональности. Наша способность адаптироваться обусловлена совершенством вегетативной нервной системы, стабильностью и одновременно гибкостью нашего гомеостаза, «мудростью тела» (Уоттер Кеннон). Именно совершенство гомеостаза обеспечивает нам независимость от окружающей среды и возможность свободно развиваться в интеллектуальном плане.

Abstract

Neuroenergycarting (NEC) is a comparatively new electrophysiological method which evaluates the state of glucose metabolism in brain, the same as PET (positron-emission tomography). NEC permits to objectify autoregulation of internal functions and to evaluate the functional estate of the superior integrative organ, so called «autoregulative great brain».

Basing on the state of neurometabolism it is possible to follow all the stages of pathological process of formation of the cognitive decrease, and this permits to work out an appropriate therapeutic strategy.

Key words: neurometabolism of brain, mild cognitive impairment, neuroenergycarting, positron-emission tomography.

Когда мы здоровы, когда наши висцеральные и внутренние функции автономно регулируются мозгом (вегетативной нервной системой), когда «тылы» надежно обеспечены, тогда мы можем развивать свою личность.

И совершенно очевидно, что оценить состояние и настрой нашей ауторегуляции внутренних функций, оценить функциональное состояние высшего интегративного органа, саморегулирующего «великолепного мозга» [2] – задача очень интересная и очень важная.

В этом смысле нейроэнергокартирование (НЭК) является уникальным методом регистрации функционального состояния мозга, его метаболизма, адаптивных возможностей организма.

Материалы и методы исследования

Нейроэнергокартирование (НЭК) – относительно новый электрофизиологический метод, основанный

на измерении уровня постоянных потенциалов (УПП), который отражает состояние кислотно-щелочного равновесия (КЩР) на границе гемато-энцефалического барьера.

Уровень постоянного потенциала (УПП) головного мозга – это медленноменяющийся потенциал милливольтового диапазона, интегрально отражающий мембранные потенциалы нейронов, глии и гемато-энцефалического барьера [8].

Метод НЭК, как и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), оценивает состояние утилизации (метаболизма) глюкозы мозгом, а следовательно, и состояние энергетической активности мозга [10, 29]. Но если ПЭТ показывает состояние основного вида энергообмена – аэробного катаболизма глюкозы, то НЭК отражает состояние его резервного звена – анаэробного гликолиза, катаболизма кетоновых тел, аминокислот.

НЕЙРОЭНЕРГОКАРТИРОВАНИЕ ПРОВОДИТСЯ НА АППАРАТНО-ПРОГРАММНОМ КОМПЛЕКСЕ (АПК) ДЛЯ ИНДИКАЦИИ, РЕГИСТРАЦИИ И АНАЛИЗА МЕДЛЕННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА «НЕЙРОЭНЕРГОКАРТОГРАФ» ПО 12 СТАНДАРТНЫМ ОТВЕДЕНИЯМ

Как известно, энергетические потребности мозга осуществляются на 80–85% за счет аэробного катаболизма глюкозы. Если поступление глюкозы в мозг снижается или в результате повышенного уровня возбуждения мозга требуется дополнительная энергия, то в качестве энергетического источника используются продукты окисления жирных кислот – кетоновые тела или аминокислоты (в первую очередь глутамат), увеличивается роль анаэробного гликолиза. То есть мозг начинает использовать свой резервный механизм энергообмена. Такая перестройка энергетических обменных процессов в условиях стресса является, безусловно, достижением адаптации.

Но при выраженном и/или длительном повышении функциональной активности мозга, а также при патологии происходит чрезмерное накопление продуктов окисления жирных кислот и анаэробного гликолиза, изменяется кислотно-щелочное равновесие, происходит снижение рН мозга – развивается ацидоз. Чем ниже рН, то есть чем больше выражен ацидоз, тем выше уровень постоянного потенциала (УПП).

На НЭК цифровые показатели состояния КЩР переведены в цвет. Сдвиг КЩР в сторону ацидоза (понижение рН и повышение УПП) окрашен в желто-красно-коричневую гамму цветов.

Чем больше мозг использует резервный механизм энергообмена, тем более в красные цвета он окрашен на картинке, тем выше УПП (мозг «пылает», мозг перевозбужден) (рис. 1).

Сдвиг КЩР в сторону алкалоза (повышение рН, понижение УПП) окрашен на НЭК-картинке в голубые и синие тона. При пониженном использовании резервного пути энергообмена (снижение УПП), при пониженной функциональной активности мозга в определенной зоне эта зона выглядит сине-голубой (рис. 2).

Нормальный уровень и вид нейрометаболизма окрашен на НЭК в зеленый цвет. Причем нормальные показатели рассчитывает прибор, исходя из возраста, пола и доминирующего полушария пациента. Нормальная эталонная карта метаболизма мозга расположена на НЭК рядом с картой мозга пациента (для удобства и наглядности при сравнении) (рис. 1 и 2).

Нейроэнергокартирование проводится на аппаратно-программном комплексе (АПК) для индикации, регистрации и анализа медленной электрической активности мозга «Нейроэнергокартограф» по 12 стандартным отведениям.

Активность нейрометаболизма оценивают по фоновому уровню УПП, который регистрируют в течение пяти минут. Затем проводят функциональные афферентные пробы: трехминутную гипервентиляцию, моделирующую физический стресс, с постгипервентиля-

ционным периодом (три минуты), в течение которого показатели УПП при хорошей адаптации организма должны восстановиться до исходного, фонового уровня. Проводится тест свободных литературных ассоциаций (или тест быстрой словесности), когда пациента просят называть как можно больше слов на определенную букву в течение трех минут. Тест быстрой словесности моделирует эмоциональный стресс. Проводят также повороты головы, во время которых записывают изменения нейрометаболизма (рис. 3).

Результаты и обсуждения

Состояние энергетической активности головного мозга, фоновых показателей метаболизма, и особенно резервного звена энергообмена мозга, коррелируют с состоянием кислотно-щелочного равновесия (КЩР) и уровнем постоянных потенциалов (УПП). При фоновом измерении УПП регистрируется состояние этого самого КЩР на различных участках мозга.

Расположенная рядом эталонная карта НЭК с учетом возраста, пола и доминирующего полушария обследуемого пациента позволяет произвести сравнение и определить вид и степень выраженности отклонения

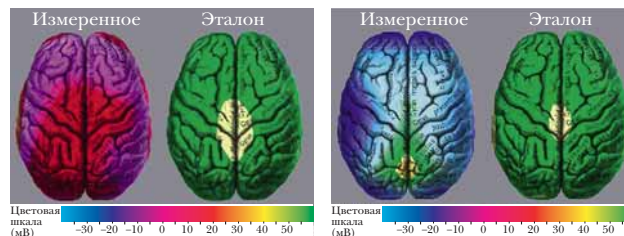


Рис. 1. Функциональное повышение метаболизма. П-т М. Н., 38 лет (собственное наблюдение): измеренное эталон

Рис. 2. Астено-депрессивный синдром. П-ка П. Г., 49 лет (собственное наблюдение): измеренное эталон

от нормы. Исходный средний уровень метаболизма оценивается по показателям прибора – норма, умеренные изменения и значительные изменения.

Ценность данного метода исследования заключается в том, что он показывает функциональное состояние мозга в его динамике. Если методы МРТ, КТ отражают морфологические изменения мозга, ПЭТ регистрирует стойкие изменения метаболизма, то НЭК – более тонкий чувствительный метод регистрации функциональных изменений.

Если методами нейровизуализации мы можем констатировать наличие органической патологии как сформировавшийся, свершившийся факт, то НЭК регистрирует изменения на «доорганическом» этапе, когда количество еще не перешло в качество (функциональные патологические изменения – в органическую патологию).

ЦЕННОСТЬ ДАННОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ТОМ, ЧТО ОН ПОКАЗЫВАЕТ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МОЗГА В ЕГО ДИНАМИКЕ. НЭК – БОЛЕЕ ТОНКИЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД РЕГИСТРАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Повышение и понижение нейрометаболизма являются последовательными стадиями одного процесса. Можно предполагать, что чем быстрее пациент проходит от стадии активизации к стадии истощения, тем быстрее он двигается по патологическому пути апоптоза от здоровья к болезни и смерти.

Одним из наиболее часто встречаемых неврологических симптомов является нарушение когнитивных функций. Когнитивными функциями считаются наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира.

К ним относятся память, гнозис, речь, праксис, мышление и интеллект. Именно они определяют формирование личности, успешность в профессиональной и других видах деятельности индивидуума. Поэтому снижение их всегда воспринимается болезненно и значительно ухудшает качество жизни человека.

В настоящее время выделяют следующие синдромы КН: деменция – грубые нарушения когнитивных функций и недементные расстройства, когда когнитивные нарушения еще не достигают степени тяжести деменции (главный критерий – отсутствие социальной, бытовой

или профессиональной дезадаптации), но уже приводят к затруднениям при осуществлении сложных повседневных действий и обучения [5, 11, 25].

В иностранной литературе эта стадия получила название *mild cognitive decline (impairment)*, т. е. «мягкое» когнитивное снижение, в русскоязычном варианте – умеренные когнитивные расстройства (УКР), легкие когнитивные расстройства (ЛКР). Следует особо отметить, что в последнее время особое внимание уделяется диагностике предУКР, что основывается на оценке жалоб больного [27].

Болезнь Альцгеймера (БА) – атрофическое нейродегенеративное заболевание головного мозга с постепенным малозаметным началом в возрасте 40–90 лет, с неуклонным прогрессивным течением, с постепенным снижением памяти, распадом высших психических функций и психической (когнитивной) деятельности [3].

Деменция при БА является нейродегенеративной, корковой. Патоморфологически БА характеризуется атрофией мозга и аномально высокой плотностью сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков [22]. Этиопатогенез БА гетерогенен. Важными факторами развития болезни являются генетический, возрастной и нарушения функциональной энергетической активности мозга. Выделяют две формы БА: сенильная форма деменции Альцгеймеровского типа (СДАТ) с поздним началом – позже 65 лет (наиболее благоприятная) и пресенильная форма БА (неблагоприятная форма с быстрым прогрессированием) с ранним началом в 40–65 лет.

Показатели УПП по данным НЭК при БА в общем случае повышены. И чем более выражена деменция, тем более высокие усредненные показатели УПП регистрируются. Связано это с тем, что в результате дегенеративных, атрофических процессов происходит накопление продуктов распада мозговой ткани, закисление мозга. Повреждается ГЭБ, нарушается функция митохондриальной в нервных и глиальных клетках, снижается основной путь метаболизма глюкозы, увеличивается резервный гликолиз, продукция лактата увеличивается [13, 19, 20], понижается кровоток. В результате всех этих процессов нарастает ацидоз, что характеризуется общим снижением pH на ГЭБ, повышением УПП. Мозг на НЭК при БА «пылает» (рис. 3).

Локальные изменения метаболизма при БА, по данным литературы, отмечаются в теменных, височных и лобных ассоциативных корковых областях при относительной сохранности в первичной сенсомоторной и зрительной коре, в мозжечке, базальных ганглиях и таламусе [19]. По данным некоторых авторов, при СДАТ наиболее выражены изменения метаболизма в левой височной области [8].

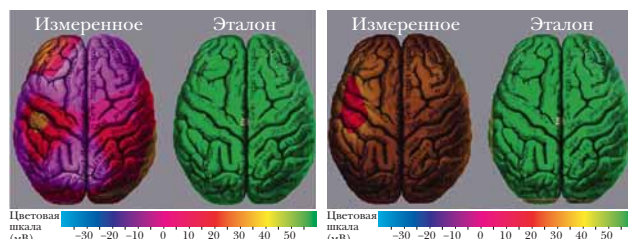


Рис. 3. Нейродегенеративная корковая деменция. П-ка К., 53 г. (собственное наблюдение)

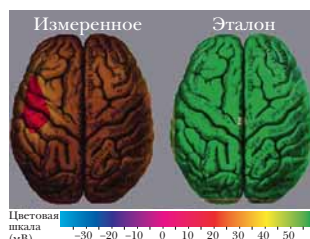


Рис. 4. Ранний восстановительный период ОНМК в бассейне левой СМА. П-т Ф.А., 51 год (собственное наблюдение)

При остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) энергетический обмен в области патологического очага резко изменен, как правило, снижен [6]. Причем энергетический обмен снижается не только при расположении очага в коре, но также и в подкорке, в частности в таламусе [14].

При ишемическом очаге в коре УПП снижается, и это связано с падением мембранных потенциалов нервных и глиальных клеток, нарушением сосудистого русла. Тогда как при субкортикальном расположении ишемического очага происходит повышение УПП [8, 28] вследствие вторичного закисления мозга.

Показатели УПП снижаются над очагами постишемических кист, соединительнотканых и глиозных рубцов (рис. 4).

Усредненный же УПП у больных после инсульта повышен. Связано это с тем, что в ишемическом очаге

но развивающаяся опухоль создает вокруг себя некротический очаг, который имеет более низкий pH [30].

Таким образом, в области опухоли в большинстве случаев имеет место локальное снижение УПП, так как ткань опухоли более щелочная. Но локальное снижение УПП маскируется общим нарастанием УПП, связанным с закислением мозга вследствие общего некробиотического поражения мозга. Вокруг опухоли может наблюдаться некротический очаг (вал) повышенного УПП (рис. 5).

Когнитивный статус при опухолях головного мозга меняется в зависимости от локализации опухоли. Универсальной характерной чертой для опухолей любой локализации являются замедленность мышления и брадифрения, постепенное угнетение сознания (оглушение – сопор – ступор – кома), обусловленные внутречерепной гипертензией и интоксикационным синдромом.

В ОБЛАСТИ ОПУХОЛИ ИМЕЕТ МЕСТО ЛОКАЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ УПП, ТАК КАК ТКАНЬ ОПУХОЛИ БОЛЕЕ ЩЕЛОЧНАЯ. НО ЛОКАЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ УПП МАСКИРУЕТСЯ ОБЩИМ НАРАСТАНИЕМ УПП СВЯЗАННЫМ С ЗАКИСЛЕНИЕМ МОЗГА ВСЛЕДСТВИЕ ОБЩЕГО НЕКРОБИОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА

начинаются процессы распада мозговой ткани, приводящие к закислению значительного пространства вне области поражения [18]. В условиях сниженного кровоснабжения, когда способность «вымывания» продуктов окисления недостаточна, происходит быстрое общее нарастание ацидоза и повышения УПП на НЭК.

Таким образом, при сосудистой деменции на фоне хронической недостаточности мозгового кровоснабжения или на фоне последствий ОНМК имеет место общий сдвиг КЩР в кислую сторону, в сторону ацидоза.

Усредненный УПП по НЭК повышен, мозг «пылает». Однако над областью постишемического рубца, кисты, особенно если этот рубец затрагивает кору, регистрируется снижение УПП.

Сразу следует сказать, что метод НЭК при диагностике опухолей головного мозга является лишь вспомогательным методом и, безусловно, уступает по своей информативности методам ПЭТ и МРТ.

Анализ УПП полезен для оценки тяжести общемозговых изменений, связанных с некробиотическими процессами и нарастанием гликолиза. Тем самым анализ УПП полезен для объективизации тяжести когнитивного снижения как одного из клинических патологических синдромов при опухолях головного мозга.

Вообще же известно, что мозговой кровоток в области опухоли в большинстве случаев повышен [31]. Уровень потребления глюкозы в области опухоли может быть повышенным или пониженным. Для злокачественных опухолей более характерен гиперметаболизм глюкозы [12]. В области некроза в опухоли обмен глюкозы снижается [17]. Существенно меняется и кислотно-щелочное равновесие мозга при опухолях. По многочисленным данным, клеточное пространство опухоли более щелочное по сравнению со здоровой тканью [21],

Паркинсонизм, как и болезнь Альцгеймера, является нейродегенеративным заболеванием, связанным с патологическим старением [7]. При паркинсонизме дегенеративные изменения выявляются прежде всего в дофаминергических нейронах нигростриарной системы и в голубом пятне. Наблюдаются атрофические изменения в корковых структурах, преимущественно в лобной области [1].

По данным многочисленных исследователей, локальный мозговой кровоток и метаболизм глюкозы при паркинсонизме повышены в хвостатом ядре, вентральном стриатуме и нижнем таламусе [16, 23]. Показано также преобладание метаболизма глюкозы на стороне, контрлатеральной более выраженным симптомам паркинсонизма (рис. 6).

В коре мозга снижение мозгового кровотока и метаболизма выявлены во фронтальных, префронтальных и премоторных областях, получающих основные восходящие проекции от стриопаллидарной системы [15, 24].

Нейроэнергетическое картирование при паркинсонизме обнаруживает повышение усредненного УПП (мозг «пылает»), а также УПП в лобной и затылочной областях.

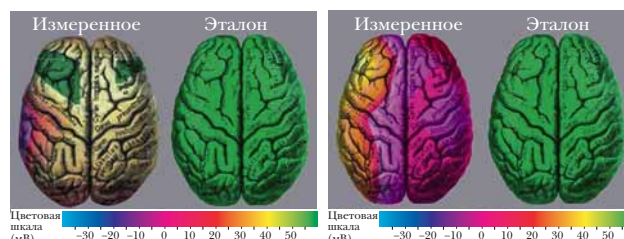


Рис. 5. Опухоль мозга в левой височной области. П-ка Г. Л., 61 год (собственное наблюдение)

Рис. 6. Паркинсонизм. Преобладание акинетико-ригидного синдрома слева. П-ка К. Т., 85 лет (собственное наблюдение)

Особенно УПП изменен в лобной области. За счет этого разность между УПП нижнелобной и центральной областями значительно повышается. Если в норме градиент УПП между нижнелобной областью и центральной отрицательный, то при паркинсонизме он положительный [8] (рис. 7).

Такое характерное локальное изменение нейрометаболизма находит отражение и в клинических проявлениях измененного когнитивного статуса. При паркинсонизме в первую очередь страдают исполнительные функции. У пациентов наблюдается скудность, бедность эмоций, снижение желаний, мотивации, у них гипомимичное, маскообразное лицо, медлительность мыслей.

Нейрометаболизм и «картинка» при НЭК исследовании меняются на фоне адекватной терапии препаратами L-допы. Это позволяет использовать НЭК для оценки эффективности терапии, а также для под-

накоплением лактата в белом веществе, развивается митохондриальная дисфункция. По данным НЭК, у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, наркотиками или анальгетиками, психотропными, токсическими средствами, регистрируется диффузное выраженное повышение УПП во всех монополярных отведениях (рис. 8). Причем такой измененный нейрометаболизм может сохраняться длительные годы после отказа от злоупотреблений.

Состояние кислотно-щелочного равновесия – жесткая константа гомеостаза. Существенные изменения рН – ситуация реанимационная. Минимальные колебания рН допустимы, но длительно сохраняющиеся даже минимальные «сдвиги» КЩР пагубны и ведут к необратимым патологическим явлениям. Как уже было сказано, при выраженном или длительном изменении функциональной активности мозга, а также при патологии происходит изменение КЩР. Длительное сохранение

ПО ДАННЫМ НЭК, У ПАЦИЕНТОВ, ЗЛУПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЕМ, НАРКОТИКАМИ ИЛИ АНАЛЬГЕТИКАМИ, ПСИХОТРОПНЫМИ, ТОКСИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ РЕГИСТРИРУЕТСЯ ДИФФУЗНОЕ ВЫРАЖЕННОЕ ПОВЫШЕНИЕ УПП ВО ВСЕХ МОНОПОЛЯРНЫХ ОТВЕДЕНИЯХ

бора и титрования целесообразной дозы препаратов L-допы.

Под влиянием токсических (в том числе и алкоголя), наркотических веществ деятельность головного мозга, его метаболизм значительно меняются [26].

Первоначально употребление героина вызывает депрессию церебрального метаболизма. При длительном применении героина возникает активация обмена веществ. Подобные изменения наблюдаются и у алкоголиков. Нерегулярное, недлительное употребление алкоголя снижает проявления тревожности, перевозбуждение мозга. Но длительное применение алкоголя в качестве «успокаивающего» средства ведет к активизации энергетических процессов, развивается недостаточное обеспечение мозга кислородом, включаются резервные механизмы метаболизма, развивается ацидоз и диффузное стойкое закисление мозга. Клинически это проявляется нарастанием психопатизации личности, повышением тревожности, подозрительности, маниакальности в поведении, аффективным поступкам, повышением судорожной готовности. У токсикоманов, алкоголиков, наркоманов развивается лейкоэнцефалопатия с преимущественным

измененного нейрометаболизма (оксидативного стресса) провоцирует многообразные изменения в организме, в том числе изменяется функциональное состояние ЦНС, происходят атрофические изменения в гиппокампе [8], нарушается работа дыхательной цепи митохондрий, усиливаются процессы свободно-радикального окисления, повышается содержание внутриклеточного кальция, являющегося фактором, способствующим апоптозу. Ацидоз способствует образованию малорастворимого амилоидного протеина, нарушая нормальный метаболизм белка-предшественника амилоида, что играет роль в патогенезе болезни Альцгеймера [4]. Таким образом, каким бы процессом ни был обусловлен измененный нейрометаболизм – органической ли патологией, функциональным ли состоянием мозга, его коррекция – патогенетически обоснованная первоочередная задача врача.

Если по данным НЭК функциональное состояние мозга перевозбуждено и регистрируется повышение УПП, ацидоз, значит, нужно снижать функциональную активность мозга. Антиоксидантами, нейролептиками, бензодиазепинами, антидепрессантами, гипнозом, психотерапией – исходя из вида и степени выраженности патологии. И, конечно же, нельзя в этой ситуации стимулировать функциональную активность мозга, на какую бы усталость, утомляемость, снижение памяти и рассеянность ни жаловался бы пациент. Нельзя «стегать загнанную лошадь» – будет еще хуже. Нельзя при повышении УПП по НЭК назначать активно ноотропы (исключение – ГАМКергические ноотропы – фенибут, пантогам), стимулирующие антидепрессанты, психостимуляторы.

Если же по данным НЭК регистрируется пониженный метаболизм, алкалоз, то при отсутствии противопоказаний (например, судорожная готовность по ЭЭГ)

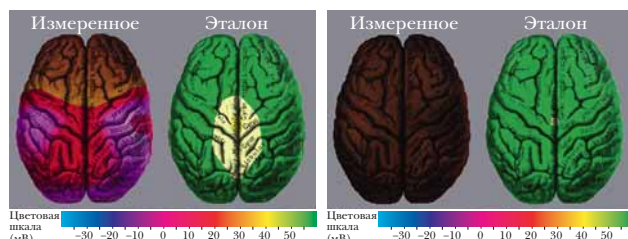


Рис. 7. Преобладание повышения УПП в лобных отделах мозга при паркинсонизме

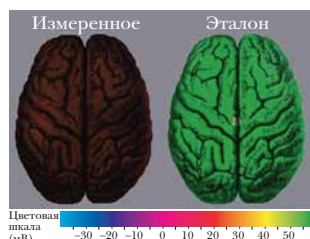


Рис. 8. Токсическая энцефалопатия. Пациентка не употребляет наркотики уже 10 лет. П-ка Ф. М., 46 лет (собственное наблюдение)

возможна и необходима стимуляция функциональной активности мозга и его метаболизма.

В этом случае целесообразно назначение ноотропов, стимулирующих антидепрессантов.

Универсальными препаратами и в случае повышения метаболизма, и в случае его понижения являются антиоксиданты, вегетотропные лекарственные средства, некоторые комбинированные препараты.

Выводы

Нейроэнергокартирование – высокочувствительный высокоинформативный функциональный метод, регистрирующий прижизненные колебания кислотно-щелочного равновесия гемато-энцефалического барьера в ответ на изменения внешней среды с учетом адаптационных способностей вегетативной нервной системы и наличия органической патологии.

Метод НЭК позволяет объективизировать степень выраженности и особенность измененного нейрометаболизма при различных вариантах органической патологии головного мозга.

Метод НЭК позволяет определять особенности нейрометаболизма и стадию развития патологического процесса при формировании когнитивного расстройства у пациентов.

Данные НЭК позволяют более точно подбирать патогенетическую терапию когнитивных расстройств с учетом особенностей измененного нейрометаболизма мозга.

Метод НЭК позволяет мониторировать состояния пациента на фоне проводимой терапии, оценивать эффективность лечения. ■

Литература

1. Вейн А. М., Голубев В. Л., Берзиньш Ю. Э. Паркинсонизм. Клиника, этиология, патогенез, лечение. – Рига, 1981.
2. Вейн А. М. Семь лекций на Россолимо /А. М. Вейн. – М., Нейромедиа, 2004. – 220 с.
3. Гаврилова С. И., Изнак А. Ф., Корсакова Н. К., Фокин В. Ф., Селезнева Н. Д., Калын Я. Б. и др. Лонгитудинальные подходы к проблеме клинической гетерогенности деменций альцгеймеровского типа // Вестник РАМН. 1992. № 8. С. 25–31.
4. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. – М., Пульс, 2003.
5. Гаврилова С. И. Врач. 2005; 1: 21–24.
6. Гусев Е. И., Боголепов Н. Н., Бурд Г. С. Сосудистые заболевания головного мозга. – М., 1979.
7. Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В., Карабань Н. В. Компенсаторные и восстановительные процессы при паркинсонизме. – Киев, 1995.

ИММУНОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЭМБРИОТРОПНЫЕ АУТОАНТИТЕЛА



Александр Борисович ПОЛЕТАЕВ, д. м. н., профессор
НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина РАМН,
МИЦ «Иммункулус»

Реферат

Является ли беременность физиологическим состоянием? Существует ли антагонизм между организмами матери и плода? Сопровождается ли развитие беременности снижением (подавлением) активности иммунной системы матери? Почему женщины живут дольше мужчин? Эти непростые вопросы рассматриваются в предлагаемой статье. Рассматриваются представления о роли и месте иммунной системы в регуляции гестационного процесса, а также эффективные способы прогноза развития беременности, основанные на анализе сыровоточного содержания материнских эмбриотропных аутоантител.

Ключевые слова: беременность, иммунорегуляция, аутоантитела.

Abstract

Is pregnancy a physiological condition? Whether there maternal and fetal organisms are antagonistic? Does the course of pregnancy is associated with decrease (inhibition) of the maternal immune system? Why do women live longer than men? These complicated issues are discussed in the suggested article. Concepts of role and place of the immune system in the gestation process control and effective methods enabling to predict the course of the pregnancy based on the analysis of serum maternal embryotrophic autoantibodies are reviewed.

Key words: pregnancy, immunoregulation, autoantibody.

Является ли беременность физиологическим состоянием? Существует ли антагонизм между организмами беременной матери и плода? Сопровождается ли развитие беременности снижением (подавлением) активности иммунной системы матери? Эти вопросы в той или иной форме неоднократно поднимались многими врачами и исследователями. И, если уж мы берем на себя смелость рассмотреть их еще раз, это свидетельствует о том, что расхожие представления не слишком согласуются с накопленными экспериментально-клиническими данными. Мы вынесли эти основополагающие вопросы в начало изложения, поскольку от ответов на них в значительной степени зависит понимание роли и места иммунной системы в регуляции гестационного процесса.

Почему женщины живут дольше мужчин? Однозначного ответа нет, однако предполагается, что важная роль здесь принадлежит способности женщин давать новую жизнь [O'Donoghue, 2008]. Считается, что беременность и роды мобилизуют биологические резервы

организма женщины, способствуют укреплению ее здоровья и долголетию, что, возможно, связано с продукцией плацентой и тканями плода больших количеств разного рода трофических факторов, стимулирующих процессы морфогенеза и дифференцировки. Напротив, бездетность приводит к сокращению продолжительности жизни. Попутно отметим, что слишком ранняя беременность (наступающая до завершения созревания организма женщины) и слишком большое количество родов с небольшими (менее 1,8 года) интервалами между ними также сокращают жизнь женщины.

Итак, если физиологически протекающая беременность позитивно влияет на организм матери и будущего ребенка, обеспечивая рост и развитие плода и способствуя долголетию женщины, понятно, что ее ни в коей мере не следует относить к патологическим состояниям. А если так – корректно ли употреблять термины, вызывающие исключительно патологические ассоциации и представляющие организмы матери

и плода противоборствующими сторонами? Такие как «инвазия плода», «агрессия матери по отношению к плоду» и другие? Такое положение нам представляется принципиально неверным, искажающим биологический смысл беременности. Мы полагаем, что нормальную беременность следует рассматривать не с позиций антагонизма, а с точки зрения взаимодействия и синергизма, как недостаточно изученную уникальную ситуацию, при которой организм матери не борется с плодом, а, напротив, помогает ему имплантироваться, расти и формироваться. На наш взгляд, идея взаимодействия организмов матери и плода должна заменить представления об их противоборстве и объяснить многие пока не объясненные феномены, связанные с беременностью.

Пытаясь понять, почему иммунологически чуждый плод не только не отторгается, но и успешно развива-

чивают ускоренное заживление ран и, вероятно, выполняют множество других полезных функций [Полетаев, 2008].

На основании этих и других фактических данных многие видные иммунологи пришли к убеждению, что активность иммунной системы связана не столько с поисками и уничтожением антигенно- или генетически чужеродных объектов, сколько с устранением и/или блокированием потенциально ВРЕДНОГО для гомеостаза – в первую очередь эндогенных факторов (продуктов общего метаболизма и отмирающих клеток тела), способных негативно влиять на общий гомеостаз. Поэтому иммунная система не воюет с большинством представителей населяющей нас естественной микрофлоры.

Формирующийся в организме женщины плод также не воспринимается организмом матери как нечто

ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ МАТЕРИ ПРОИСХОДЯТ МНОГООБРАЗНЫЕ И СЛОЖНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ, ПРИЗВАННЫЕ ПОДДЕРЖАТЬ РАЗВИТИЕ ПЛОДА, ОДНАКО ИХ СУТЬ НИКАК НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ПРИРАВНЕНА К ИММУНОСУПРЕССИИ

ется в организме матери, лауреат Нобелевской премии Питер Медавар (Peter Medawar) более полувека назад предложил три рабочие гипотезы [Medawar, 1953]. Во-первых, он предположил, что беременность может сопровождаться общим снижением активности иммунной системы матери, во-вторых, допускал, что формирующаяся плацента может обеспечивать надежный иммунологический барьер между организмами матери и плода, и, наконец, полагал, что при беременности может формироваться своеобразная иммунологическая толерантность, в результате которой мать как бы «не замечает» плод. К сожалению, недостаточно критическое отношение медицинских практиков к гипотезам Медавара со временем превратило его предположения в своеобразную догму. Парадокс в том, что ни одно из предположений Медавара экспериментального подтверждения не получило. Попробуем разобраться.

Как и любой иммунолог середины прошлого века, воспитанный в традициях микробиологической школы, Медавар полагал, что главное предназначение иммунной системы состоит в том, чтобы выявлять попадающее в организм ЧУЖОЕ и уничтожать все, что удалось выявить. Однако год от года накапливались многочисленные факты, свидетельствующие о том, что иммунная система вовсе не проявляет заинтересованности в уничтожении ЧУЖОГО. Сегодня известно, что не менее 2% генома клеток любого человека приходится на долю вирусных геномов. Количество микробных тел, постоянно присутствующих в организме человека, по крайней мере в 10 раз превышает численность клеток нашего тела, а на долю «чужого» материала приходится не менее 10% сухого веса нашего тела [Levinson, Jawetz, 2000]. Именно микробы-симбионты производят для нас некоторые витамины (например, B12), не синтезируемые собственными клетками нашего организма, обеспе-

ВРЕДНОЕ и по этой причине не становится объектом атаки, несмотря на свою антигенную и генетическую чужеродность.

Возвращаясь к гипотезе Медавара, отметим, что вопреки исходному предположению нормальное развитие беременности не сопровождается иммуносупрессией. С точки зрения логики этот вывод можно было сделать и полвека назад (видимо, Медавару помешали господствующие стереотипы), ведь снижение активности иммунной системы беременной неизбежно должно было бы сопровождаться ослаблением противомикробной резистентности в системе «мать – плод», что недопустимо с позиций эволюционного отбора. Действительно, установлено, что противои инфекционная устойчивость беременных скорее не снижается, а повышается [Sacks et al., 1999]. Показано, что при беременности в иммунной системе матери происходят многообразные и сложные перестройки, призванные поддержать развитие плода, однако их суть никак не может быть приравнена к иммуносупрессии [Entrican, 2002].



Касаясь второго предположения Медавара, отметим, что нормальная плацента не является непреодолимым барьером между организмом матери и плодом. Во всяком случае, она не препятствует обмену не только многими молекулами, но и допускает попадание в организм матери клеток плода, равно как и попадание и персистирование клеток матери (в частности, лимфоцитов) в организм плода; феномен обмена клетками в системе «мать – плод» получил наименование микрохимеризма [O'Donoghue, 2008]. Благодаря ему мать становится как бы «немножко бессмертной», передавая своим детям собственные соматические клетки, продолжающие годами существовать в их организме. За счет избирательного трансплацентарного переноса некоторых антител класса IgG мать пренатально «обучает» формирующуюся иммунную систему плода устойчивости к вредной микрофлоре, с которой приходилось встречаться матери [Lemke et al., 2008]. Та-

му поводу можно строить, например, исходя из представлений о том, что большая часть интерлейкинов, а также многие антитела (АТ) являются тканевыми трофическими факторами и регуляторами клеточного деления, развития и апоптоза [Полетаев, 2008].

Естественные аутоантитела

В 1980–1990 гг. XX века было установлено, что обеспечение противoinфекционной защиты представляет лишь одну из граней активности иммунной системы. Не менее важная сторона ее деятельности – это участие в механизмах регуляции процессов тканевой регенерации, клеточного роста и дифференцировки. Именно эта недостаточно изученная ее грань и обеспечивает вовлеченность иммунной системы в регуляцию развития беременности. К настоящему времени установлена критическая важность для нормального хода беременности и форми-

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ МАТЕРИ ПРИНИМАЮТ НЕПОСРЕДСТВЕННОЕ УЧАСТИЕ В ПОДГОТОВКЕ И ОБЕСПЕЧЕНИИ ЭМБРИО- И ФЕТОГЕНЕЗА. ДЕТАЛИ ЭТИХ МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ ОСТАЮТСЯ НЕЯСНЫМИ. ОДНАКО ЕСТЬ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РАБОЧИЕ ГИПОТЕЗЫ

ким образом, плацента не является преградой для многопланового взаимодействия матери и плода.

Наконец, вопреки третьему предположению Медавара, сегодня установлено, что вовсе не формирование толерантности, а, напротив, обязательное активное распознавание иммунной системой матери «чужих» наборов HLA/МНС, экспрессируемых клетками плода, является важнейшим условием развития беременности. Если же плод распознается матерью недостаточно эффективно, частота случаев самопроизвольного прерывания беременности повышается. Об этом свидетельствует, во-первых, повышение частоты бесплодия и невынашивания плода в парах, когда между женщиной и мужчиной имеются лишь минимальные различия по наборам HLA/МНС, что тормозит иммунный ответ матери на клетки плода [Roberts et al., 1996]. Это происходит, например, при близкородственных браках. Во-вторых, о том же говорит рост частоты невынашивания беременности у женщин с общим снижением активности иммунной системы [Нюхнин, 2007]. Понятно, что в условиях иммуносупрессии иммунная система матери существенно менее эффективно распознает плод. Характерно, что частота невынашивания оказывается пропорциональной выраженности общей иммуносупрессии матери [Poletaev, Morozov, 2000].

Все это подводит нас к парадоксальному, на первый взгляд, заключению: чем менее активна иммунная система матери по отношению к плоду (чем меньше она «обращает на него внимания»), тем хуже шансы последнего на выживание и развитие.

Это означает, что иммунные механизмы матери принимают непосредственное участие в подготовке и обеспечении эмбрио- и фетогенеза. Детали этих молекулярно-клеточных механизмов остаются неясными. Однако предварительные рабочие гипотезы по это-

рования эмбриона и плода таких параметров иммунной системы, как активность плацентарных НК-клеток, соотношения Th1/Th2-лимфоцитов, уровни продукции лимфокинов и др. Для прогноза развития беременности весьма информативным является и определение содержания в сыворотке крови беременных естественных аутоантител (ауто-АТ), синтезируемых в организме матери и поступающих к плоду. Нарушения продукции таких ауто-АТ имеют непосредственное отношение к широкому кругу проблем, связанных с патологией беременности, бесплодием неясного генеза, привычному невынашиванию беременности и порокам развития.

Отметим, что естественные аутоантитела, взаимодействующие с молекулами собственного организма, являются одним из основных молекулярных инструментов, посредством чего иммунная система участвует в контроле за антигенно-молекулярным гомеостазом организма и регуляции его функций [Полетаев, Чурилов, 2009]. Поскольку ауто-АТ производятся к любым антигенам нашего организма – они оказываются вовлеченными в молекулярную регуляцию любых проявлений его жизнедеятельности, в том числе в обеспечение репродуктивных функций.

Естественные ауто-АТ организму так же необходимы, как гормоны или нейромедиаторы. Однако в отличие от нейромедиаторов, регулирующих синаптические процессы длительностью порядка миллисекунд, и гормонов, регулирующих процессы, длительностью порядка минут/часов, ауто-АТ регулируют более медленные физиологические процессы (длительностью дни/недели). Помимо участия в регуляции физиологических функций клеток, ауто-АТ вместе с макрофагами обеспечивают клиренс организма от отмирающих клеток и других разрушающихся структур. У всех здоровых людей продукция ауто-АТ, специфически взаимодействующих с теми или иными аутоантигенами, поддерживается

в относительно узких диапазонах, и различия их сывороточных концентраций в норме весьма невелики. Если же их становится слишком много или слишком мало – это может стать причиной болезни, подобно тому, как при патологически высокой или патологически низкой продукции тиреоидных гормонов возникает характерная клиника тиреотоксикоза или гипотиреоза. Отметим, что в большинстве случаев каких-то особых патологических «аутоиммунных» АТ не синтезируется, а имеются лишь патологически измененные уровни продукции и секреции естественных ауто-АТ определенной направленности, приводящие к формированию органной патологии (почечной, печеночной и др.) [Полетаев, 2008].

Метод ЭЛИ-П-Комплекс

Для оценки сывороточного содержания ряда ауто-АТ, стойкие изменения которых негативно влияют на наступ-

3. Повышение содержания ауто-АТ к β 2-гликопротеину I (бета-ГП). Бета-ГП – это главный фосфолипидсвязывающий белок сыворотки крови. ДНК и фосфолипиды клеточных мембран являются одними из основных продуктов распада апоптотически отмирающих клеток тела. При повышении интенсивности процессов апоптоза (например, при инфекционных процессах разной локализации или при системных аутоиммунных процессах) повышается выброс ДНК и мембранных фосфолипидов, что индуцирует компенсаторное повышение синтеза антител к ДНК и бета-ГП. Повышение АТ к бета-ГП – основной и наиболее чувствительный лабораторный признак антифосфолипидного синдрома, более надежный, более ранний и более чувствительный, чем рост АТ к кардиолипину и др. фосфолипидным молекулам [Roubey, 2006].

4. Повышение содержания ауто-АТ к коллагену.

У ВСЕХ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ ПРОДУКЦИЯ АУТО-АТ, СПЕЦИФИЧЕСКИ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ С ТЕМИ ИЛИ ИНЫМИ АУТОАНТИГЕНАМИ, ПОДДЕРЖИВАЕТСЯ В ОТНОСИТЕЛЬНО УЗКИХ ДИАПАЗОНАХ, И РАЗЛИЧИЯ ИХ СЫВОРОТОЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ В НОРМЕ ВЕСЬМА НЕВЕЛИКИ

ление и развитие беременности, широко применяется метод ЭЛИ-П-Комплекс. С его помощью одновременно определяются ауто-АТ к хорионическому гонадотропину, двуспиральной ДНК, фосфолипидсвязывающему β 2-гликопротеину I, коллагену, Fc-фрагменту IgG (ревматофактор), инсулину, тироглобулину, белку S100, антигену SPR-06, антигену TrM-03, антигену ANCA, антигену KiM-05 [Полетаев, 2008]. О чем говорят изменения в сывороточном содержании соответствующих ауто-АТ?

1. Повышение содержания ауто-АТ к хорионическому гонадотропину (ХГЧ). ХГЧ – пептидный гормон, необходимый для регуляции плацентации. Избыток АТ к ХГЧ создает функциональный недостаток данного гормона, что может вести к нарушениям имплантации оплодотворенной яйцеклетки в стенку матки, затруднениям в развитии хориона и формировании плаценты. Недостаток АТ к ХГЧ сопровождается преждевременным протеолизом «незащищенного» гормона в крови и истинной недостаточности гормона (депривации организма по ХГЧ). Избыток АТ к ХГЧ встречается примерно у 15% женщин, однократно или повторно подвергавшихся процедуре ЭКО, но лишь у 0,1–0,5% женщин, не имевших ЭКО в анамнезе. Избыточная продукция АТ к ХГЧ (чаще у женщин без ЭКО в анамнезе) может быть указанием на эндокринные дисфункции, в основном центрального генеза (гипофизарно-гипоталамические).

2. Повышение содержания ауто-АТ к двуспиральной ДНК. ДНК – это компонент ядерных клеток; ее избыток в циркуляции указывает на активацию процессов апоптоза и индуцирует выработку анти-ДНК антител. Чаще всего у женщин фертильного возраста повышенное содержание АТ к ДНК указывает на активную вирусную инфекцию (либо активацию хронической инфекции), а также (редко) – на имеющееся или формирующееся аутоиммунное заболевание.

Коллаген – это основной белок соединительной ткани. Избыток сывороточного содержания антител к нему может отражать врожденные или приобретенные нарушения, затрагивающие структуры и функции соединительнотканного матрикса. Рост АТ к коллагену часто сопутствует активно идущим процессам образования рубцов и спаек разной локализации, сопровождающиеся интенсивной экспрессией основного белка межклеточного матрикса – коллагена.

5. Повышение содержания ауто-АТ к Fc-фрагменту IgG (ревматоидный фактор). Ревматоидный фактор – это антиантитела, направленные к Fc-фрагменту молекул иммуноглобулинов. Повышенная продукция ревматофактора, вероятно, используется иммунной системой в качестве одного из механизмов рестрикции (самоограничения) воспалительных процессов. Соответственно, рост содержания ауто-АТ к Fc-фрагменту IgG может рассматриваться в качестве маркерного признака хронических воспалительных процессов любой локализации.

6. Повышение содержания ауто-АТ к инсулину. Инсулин – специфический антиген бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Рост ауто-АТ к нему является индикатором хронического панкреатита. Постоянное повышение АТ к инсулину типично для лиц группы риска развития сахарного диабета типа 1. Может быть маркерным признаком гестационного диабета.

7. Повышение содержания ауто-АТ к тироглобулину. Тироглобулин – специфический антиген клеток щитовидной железы. Рост ауто-АТ к нему является индикатором хронического тиреоидита. Постоянное повышение АТ к нему типично для лиц группы риска развития гипотиреоза.

8. Повышение ауто-АТ к белку S100. Белки группы S100 принимают участие в регуляции процессов апоптоза (сопряжено с p53), регулируют миграцию нейро→

бластов головного и спинного мозга и их функциональную дифференцировку. Повышение антител к нему чаще всего бывает обусловлено активной папилломавирусной инфекцией (индуцируют повышенный синтез таких антител по механизму молекулярной мимикрии) и нередко сопровождается внутриутробной гибелью плода, а при пролонгации беременности может быть причиной дефектов развития нервной трубки плода.

9. Повышение содержания ауто-АТ к антигену SPR-06. Антиген SPR-06 – общий антиген мембран сперматозоидов и клеток предстательной железы человека. Не экспрессируется клетками организма женщины (гендерно специфичный антиген). Вызывает активную иммунную реакцию женщины (в виде повышения продукции АТ к нему), если при половых актах попадает на воспаленный субстрат. По этой причине является индикатором эндометрита и воспалительных процессов

физиологическое течение беременности. Именно поликлональная иммуносупрессия является одной из наиболее частых причин остановок развития беременности и привычных самопроизвольных выкидышей. Не менее чем 80–85% всех случаев гестозов развивается у беременных на фоне выраженной поликлональной иммуносупрессии (по показателям ЭЛИ-П-Комплекс) на сроках гестации 18–24 недели. Детали патогенеза нарушений гестации, связанных со снижением активности иммунной системы матери, не ясны, однако отчасти это обусловливается участием естественных ауто-АТ в клиренсе организма беременной женщины и плода от продуктов катаболизма. Понятно, что снижение продукции АТ-«мусорщиков» будет вести к снижению эффективности клиренса и сопровождаться избыточным накоплением токсических метаболитов в организме, что ведет к хронической, постепенно нарастающей интоксикации, осо-

НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ ПРИЧИНОЙ ПОЛИКЛОНАЛЬНОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ, КАК ПРАВИЛО, ЯВЛЯЕТСЯ ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩИЕ В ОРГАНИЗМЕ ЖЕНЩИНЫ ПРЕДСТАВИТЕЛИ УСЛОВНО ПАТОГЕННОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ФЛОРЫ ВИРУСНОЙ И/ИЛИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ

в других органах малого таза. Реже повышенный уровень АТ к SPR-06 индуцируется условно патогенной микрофлорой (предположительно – хламидиями) по механизму молекулярной мимикрии. Повышенный уровень АТ к SPR-06 у мужчин является маркерным признаком активного воспалительного процесса в предстательной железе. Повышенная продукция АТ к SPR-06 заметно снижает фертильность как у женщин, так и у мужчин.

10. Повышение содержания ауто-АТ к антигену TgM-03. Антиген TgM-03 является компонентом мембран тромбоцитов; рост сывороточного содержания АТ к нему типичен для тромбоцитопатий разного генеза. Может сопровождаться нарушениями свертываемости крови по типу гиперкоагуляции (при избыточной агрегации тромбоцитов без их лизиса) или гипокоагуляции и тромбоцитопенией (при избыточном лизисе тромбоцитов). Характерно, что значительное снижение сывороточных уровней таких АТ сопровождается патологическими кровотечениями (например, при родах).

11. Повышение содержания ауто-АТ к антигену ANCA. Антиген ANCA анионный компонент цитоплазмы нейтрофилов и клеток эндотелия сосудов; рост сывороточного содержания АТ к нему типичен для васкулитов/васкулопатий разного типа. Может сопровождаться повышенной склонностью к тромбозам сосудов.

12. Повышение содержания ауто-АТ к антигену KiM-05. Антиген KiM-05 – специфический антиген почек. Рост антител к нему сопровождает воспалительные и дистрофические процессы в паренхиме почек разного генеза. Может быть маркерным признаком пиелонефрита беременных.

Еще раз обратим внимание на то, что не только избыток, но и недостаточная продукция и снижение сывороточного содержания определяемых ауто-АТ также сопровождается эмбриотоксическими эффектами и нарушает

бенно пагубно сказывающейся на незрелом организме плода. Непосредственной причиной поликлональной иммуносупрессии, как правило (более чем в 90% случаев), является длительно существующие в организме женщины представители условно патогенной внутриклеточной флоры вирусной и/или бактериальной природы.

Выявляемые изменения служат прогностическими маркерами существенного повышения риска разного рода осложнений гестационного процесса (нарушения формирования и функционирования фетоплацентарного комплекса, нарушения нормального развития эмбриона и плода и др.). Исследование ЭЛИ-П-Комплекс рекомендуется проводить у женщин, готовящихся к беременности (особенно лицам, имевшим акушерские осложнения в анамнезе). При выявлении отклонений повторное исследование производится через две-три недели после окончания назначенных лечебно-профилактических мероприятий. Цель повторного исследования – подтвердить эффективность и достаточность проведенного лечения. Отсутствие позитивной динамики после проведенного лечения служит указанием на недостаточную эффективность использованной лечебной тактики и необходимость дополнительных мероприятий. Еще одно контрольное исследование рекомендуется проводить при уже наступившей беременности – в первом-третьем триместре (на сроках беременности 8–15 недель). Это третье дополнительное исследование призвано подтвердить, что условия развития эмбриона и плода являются вполне благоприятными. Если при этом исследовании выявляются нарушения, способные негативно повлиять на гестационный процесс (к примеру, антифосфолипидный синдром или выраженное снижение активности иммунной системы), полученные результаты будут указывать на необходимость своевременного назначения дополнительных профилактических мер.

Оценка сывороточного содержания эмбриотропных ауто-АТ с помощью метода ЭЛИ-П-Комплекс чаще всего применяется в качестве инструмента первичного скринингового исследования. В зависимости от характера выявленных изменений избирательно назначаются дополнительные (уточняющие) исследования второго уровня, в ходе которых женщин обследуют на присутствующую микрофлору, определяется гормональный профиль, проводится УЗ-сканирование органов малого таза, патоморфологическое изучение биоптата эндометрия и другие. При назначении уточняющих исследований целесообразно учитывать следующие моменты:

- 1) изменения в содержании указанных ауто-АТ не возникают самопроизвольно, но всегда являются следствием (или причиной) определенных патологических изменений в организме женщины, способных негативно влиять на наступление беременности, ход ее

плодием. Характерно, что в результате только хирургического (лапароскопического) лечения восстановления фертильности удается добиться в 20–30% случаев, в то время как при назначении комбинированного лечения, проводимого под контролем сывороточного содержания эмбриотропных антител, эффективность лечения превышает 70%.

2. По данным С. Г. Жегулиной [Жегулина, 2002], у 94% женщин с клинически значимой патологией щитовидной железы выявлялись аномалии в содержании эмбриотропных антител (в основном в виде патологической гиперпродукции). Своевременная диагностика и адекватная терапия, проводимая под контролем содержания эмбриотропных антител, в основном в период предгравидарной подготовки, позволяла снизить количество неблагоприятных исходов последующей беременности у женщин с тиреоидной дисфункцией в 2,5 раза.

ОЦЕНКА СЫВОРОТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ ЭМБРИОТРОПНЫХ АУТО-АТ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ЭЛИ-П-КОМПЛЕКС ЧАЩЕ ВСЕГО ПРИМЕНЯЕТСЯ В КАЧЕСТВЕ ИНСТРУМЕНТА ПЕРВИЧНОГО СКРИННИНГОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ИЗБИРАТЕЛЬНО НАЗНАЧАЮТСЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

развития и вызвать нарушения в состоянии здоровья будущего ребенка;

- 2) изменения в содержании ауто-АТ определенной специфичности является индикатором вполне определенных изменений в организме женщины и должно рассматриваться врачом в качестве «подсказки» для целенаправленного назначения дополнительных, более углубленных специализированных исследований;
- 3) в силу того, что изменения в сывороточном содержании ауто-АТ причинно связаны с наличием (или формированием) определенных патологических изменений в организме, устранение соответствующих организменных нарушений приводит к нормализации содержания ауто-АТ;
- 4) нормализация содержания ауто-АТ под влиянием проведенного лечения может расцениваться врачом как указание на эффективность и достаточность примененного лечения; напротив, отсутствие нормализации в содержании ауто-АТ должно расцениваться врачом как указание на малую эффективность использовавшихся корректирующих мероприятий и необходимость пересмотра лечебной тактики.

Заключение. Клинические иллюстрации

В заключение приведем результаты некоторых клинических наблюдений и выводов наших коллег, наглядно иллюстрирующих практическую важность оценки содержания эмбриотропных антител для акушерской и педиатрической практики.

1. По данным О. Г. Литвак [Литвак, 2001] и независимо от нее полученным результатам Л. В. Григоровой [Григорова, 2008], аномалии в сывороточном содержании эмбриотропных антител выявляются приблизительно у 70% женщин, страдающих трубно-перитонеальным бес-

3. По данным М. А. Нюхнина [Нюхнин, 2007], лишь у 7,4% беременных с отягощенным акушерским анамнезом содержание эмбриотропных антител соответствует нормативным значениям (в 93,6% выходит за пределы нормы). Причем для развития беременности у женщин со сниженным уровнем антител характерна угроза прерывания беременности, гестозы, плацентарная недостаточность. Повышение содержания антител связано с самопроизвольным абортom и хронической плацентарной недостаточностью. Дисбаланс аутоантител сопровождается привычным невынашиванием, неразвивающейся беременностью и гестозами. При пониженном уровне антител синдром ДВС развился у 63% беременных, при повышенном – у 59%, а при дисбалансе уровней антител – у 91%. Наиболее тяжелые изменения в системе гемостаза отмечены у женщин с дисбалансом и патологически повышенным уровнем антител.

4. По данным Н. А. Черепановой [Черепанова, 2008], нарушения в сывороточном содержании эмбриотропных аутоантител на начальных этапах беременности позволяют оценивать риски развития преждевременной отслойки плаценты, преэклампсии, маточных кровотечений, а динамика изменения уровней антител может служить критерием адекватности проведенного лечения и прогноза исхода беременности. Причем как избыток, так и недостаток продукции эмбриотропных антител сопровождается нарушениями регуляции гемостаза.

5. По данным О. В. Макарова и Н. А. Осиповой [Макаров и др., 2009], определение сывороточного содержания ряда естественных антител дает возможность доклинического выявления беременных группы высокого риска развития гестоза, что позволяет своевременно начать терапию, направленную на улучшение гемодинамики и стабилизацию состояния плода. В зависимости от уровней антител можно провести дифференциаль-

ный диагноз гестоза и хронических гипертензивных состояний, что определяет тактику терапевтических мероприятий и прогноз в отношении дальнейшего ведения беременности. Характерно, что развитию клинической картины гестоза предшествуют выраженные иммуносупрессивные изменения, проявляющиеся в патологическом снижении сывороточного содержания эмбриотропных антител.

6. По данным О. Ф. Серовой [Серова, 2000], как избыточная продукция эмбриотропных, так и их недостаток пагубно сказывается на развитии эмбриона и плода с повышенной частотой приводит к внутриутробной гибели плода или порокам развития. К патологическим изменениям продукции эмбриотропных антител может вести множество причин, так или иначе нарушающих репродуктивные функции организма женщины. Эффективное устранение основных этиологических факторов (будь то инфекционно-воспалительные процессы, эндокринные нарушения и др.) сопровождается нормализацией синтеза эмбриотропных антител и в пять-восемь раз снижает частоту неблагоприятных исходов беременности. Таким образом, нормализация выработки эмбриотропных антител может служить объективным критерием эффективности и достаточности лечебных мероприятий, проводившихся в период прегравидарной подготовки.

7. Согласно данным Р. С. Замалеевой и С. О. Ключникова [Ключников и др., 2001], интегральная оценка состояния здоровья детей, прослеженных от периода новорожденности до 4–6-летнего возраста, свидетельствует: если дети родились от женщин с нормальным содержанием эмбриотропных антител в период беременности, более 70% таких детей к 4–6 годам являются практически здоровыми. Напротив, чем более выражены иммунные нарушения в организме беременных женщин, тем в меньшем проценте случаев у них рождаются здоровые дети. Лишь 1 ребенок из 7 от женщины с умеренными нарушениями со стороны эмбриотропных антител мог быть признан практически здоровым, а среди детей, родившихся от женщин с выраженными нарушениями, здоровых детей не отмечалось.

Приведенные наблюдения, являющиеся лишь малой частью данных, накопленных за прошедшие 20 лет, наглядно отражают клиническую важность анализа особенностей иммунитета у женщин фертильного возраста. Несмотря на то, что многие аспекты иммунорегуляции беременности остаются практически не изученными, мы полагаем, что анализ содержания многих естественных ауто-АТ у женщины, готовящейся к беременности или уже беременной, позволяет дать обоснованный прогноз развития и исходов беременности, а в случае необходимости – заблаговременно назначить адекватную ситуации превентивную терапию, учитывающую индивидуальные особенности пациентки. В этой же связи отметим, что в результате лечения, проводимого с учетом данных ЭЛИ-П-Комплекс, нормализации содержания эмбриотропных ауто-АТ удается достичь у 30–35% женщин, у 60–65% отмечается существенное улучшение показателей, позволяющее планировать беременность, и лишь у 2–4% женщин заметного улучшения показателей иммунореактивности достичь не удается [Поletaев и др., 2010]. ■

Литература

1. O'Donoghue K., *Fetal microchimerism and maternal health during and after pregnancy*. *Obstetric Medicine*, 2008, 1, 2, 56–64.
2. Levinson W., Jawetz M., *Medical Microbiology & Immunology*, 3rd ed., 2000, Appleton & Lange.
3. Medawar P. B. *Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates*. *Symposia-Society for Experimental Biology* 1953, 44:320–338.
4. Sacks G., Sargent I., Redman C. *An innate view of human pregnancy*. *Immunol Today* 1999, 20:114–118.
5. Entrican G. *Immune regulation during pregnancy and host-pathogen interactions in infectious abortion*. *J Comp Pathol* 2002, 126:79–94.
6. Lemke H., Tanasa R. I., Trad A., Lange H. – Плюсы и минусы материнского иммунного импринтинга. В сб.: *Иммунофизиология: естественный аутоиммунитет в норме и патологии. Мат-лы 2-й Московской международной конференции*. М. МИЦ Иммунологус, 76–82, 2008.
7. Roberts R.M., Xie S., Mathialagan N., *Maternal recognition of pregnancy*. *Biol Reprod* 1996, 54:294–302.
8. R.A.S. Roubey. *Antiphospholipid Syndrome*. In: *The Autoimmune Diseases*, (eds. Noel R. Rose and Ian R. Mackay), 4th Edition, Elsevier, 2006, 381–392.
9. Poletaev A. B., Morozov S. G. *Changes of maternal serum natural antibodies of IgG class to proteins MBP, S100, ACBP14/18 and MP65 and embryonic misdevelopments in humans*. *Human Antibody* 2000, 9, 4, 216–222.
10. *Иммунофенотип* <http://www.moscowuniversityclub.ru/home.asp?artId=5742>.
11. Гризорова Л. В. – *Восстановление репродуктивного здоровья у больных с наружным генитальным эндометриозом*. Канд. дисс., М., 2008.
12. Жегулина С. Г. *Иммунологические аспекты перинатальных поражений у беременных с тиреоидными дисфункциями*. Канд. дисс., М., 2002.
13. Ключников С. О., Поletaев А. Б., Будыкина Т. С., Генералова Г. А. – *Новые иммунобиотехнологии в перинатологии и педиатрии*. В сб. *Лекции по педиатрии*. Том 1 (под ред. В. Ф. Демина и С. О. Ключникова), М., РГМУ, 2001. С 243–267.
14. Литвак О. Г. – *Прогнозирование исхода лапароскопической коррекции трубно-перитонеального бесплодия*. Канд. дисс., М., 2001.
15. Макаров О. В., Осипова Н. А., Поletaев А. Б. – *Клиническое значение аутоантител в диагностике гестоза*. *Медицина XXI век*, 2009, 14, 1, 28–32.
16. Нюхнин М. А. *Клиническое значение оценки содержания естественных аутоантител для оптимизации тактики ведения беременных с отягощенным акушерским анамнезом*. Канд. дисс., Казань, 2007.
17. Поletaев А. Б., Алиева Ф., Мальцева Л. И. *Иммунопатология беременности и здоровье ребенка*. *РМЖ*, 2010, 18, 4, 162–167.
18. Поletaев А. Б. *Иммунофизиология и иммунопатология*. М., МИА, 2008.
19. Поletaев А. Б., Чурилов Л. П. *Физиологическая иммунология, аутоиммунитет и здоровье*. *Вестник МЕДСИ*, 2009, 5, 6–12.
20. Серова О. Ф. – *Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности (патогенетическое обоснование, критерии эффективности)*. Докт. дисс. М., 2000.
21. Черепанова Н. А. *Клиническое значение уровней регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза*. Канд. дисс., Казань, 2008.

ТОТАЛЬНАЯ ЖЕЛУДОЧНАЯ ГРЫЖА ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

В. П. КОЧУКОВ, д. м. н., ведущий хирург
С. И. ДОРОХОВ, главный врач, заслуженный врач РФ
А. Г. КИРПИЧЕВ, А. А. ЛОЖКЕВИЧ, И. А. КАЗЬМИН,
Е. Г. ОСТРОВЕРХОВА, Е. М. БАЧУРИНА
ФГУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Реферат

Данное клиническое наблюдение посвящено актуальной проблеме – лапароскопическим технологиям в хирургии грыж пищеводного отверстия диафрагмы.

Параэзофагеальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы составляют не более 0,4–1,4% клинических наблюдений. Основная литература по грыжам пищеводного отверстия диафрагмы посвящена скользящим грыжам, последние встречаются у 98,6–99,3% больных. Основное показание для оперативного лечения при параэзофагеальных грыжах – это высокая вероятность ущемления, так как выполнение операции и при ущемленной параэзофагеальной грыже дает высокий процент летальности.

Приведенное клиническое наблюдение показывает,

что при этих грыжах иногда достаточно выполнить простое рентгенологическое исследование грудной клетки, которое позволяет заподозрить наличие параэзофагеальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (они чаще бывают фиксированными). Контрастное полипозиционное исследование только подтверждает диагноз.

Цель публикации данного клинического наблюдения – демонстрация возможности и адекватности оперативного лечения параэзофагеальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы с использованием лапароскопических технологий.

Ключевые слова: грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, лапароскопическая хирургия, рентгенологическое исследование желудка, параэзофагеальные грыжи.

Abstract

This clinical observation concerns with topical problem – laparoscopic technologies in the surgery of the hiatal hernias.

Paraesophageal hernias account for not more than 0.4–1.4% of clinical observations. The major portion of literature hiatal hernias concerns with sliding hernias, which occur in 98.6–99.3% of the patients. High probability of hernia constriction is the main indication to the surgical treatment, because of the high mortality rate when the surgery is performed for constricted hernia.

Given clinical observation demonstrates that in some cases of paraesophageal hernias routine X-ray examination of the chest is sufficient to suspect the presence of paraesophageal hernia (which are commonly in the locked position). And multiple view examination only supports the diagnosis. The goal of this clinical observation is to demonstrate the potential and adequacy of the surgical treatment of paraesophageal hernias with the use of laparoscopic technologies.

Key words: hiatal hernias, laparoscopic surgery, gastric X-ray examination, paraesophageal hernias.

С внедрением лапароскопических технологий, которые позволяют свести к минимуму травматичность оперативных вмешательств, открылись новые возможности в лечении грыж пищеводного отверстия диафрагмы на современном этапе.

Б. В. Петровский с соавторами (1965) предложил следующую классификацию грыж пищеводного отверстия диафрагмы.

- I. Скользящие (аксиальные) грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.
 1. Пищеводная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.
 2. Кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.
 3. Кардиофундальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

→

II. Параэзофагеальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

1. Фундальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.
2. Антральная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.
3. Кишечная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (тонкокишечная и толстокишечная).
4. Комбинированная кишечно-желудочная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.
5. Сальниковая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

III. Гигантские грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

1. Субтотальная желудочная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.
2. Тотальная желудочная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

IV. Короткий пищевод 1-й и 2-й степеней.

1. Приобретенный короткий пищевод.
2. Врожденный короткий пищевод.

Среди всех грыж пищеводного отверстия диафрагмы 98,6–99,3% составляют аксиальные грыжи, из которых 95,9% кардиальные, 2,3% – кардиофундальные, 0,4% случаев – субтотальные. Параэзофагеальные грыжи и врожденный короткий пищевод составляют 0,4–1,4% и 0,3% соответственно.

При параэзофагеальных грыжах кардия остается фиксированной под диафрагмой, а тот или иной орган брюшной полости смещается в средостение рядом с пищеводом. Поэтому грыжа носит название параэзофагеальной, или околопищеводной.

Скользящие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы получили свое название в связи с тем, что в образовании грыжевого мешка участвует задняя стенка верхней части кардиального отдела желудка, которая не

покрыта брюшиной. Скользящие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы иногда называют аксиальными, так как смещение происходит по оси пищевода. Скользящие грыжи могут быть фиксированными и нефиксированными. В последнем случае они самостоятельно вправляются при вертикальном положении больного.

Скользящие грыжи никогда не ущемляются, в то время как параэзофагеальные грыжи часто ущемляются.

Параэзофагеальные грыжи могут прогрессировать, по мере увеличения фундальной грыжи, расслабления пищеводно-диафрагмальной мембраны, в средостение смещается кардия с большей частью желудка и переходит в кардиофундальную.

При параэзофагеальных грыжах, учитывая их склонность к ущемлению, следует отдавать предпочтение хирургическому методу лечения. Механизм ущемления параэзофагеальных грыж представлен следующим образом: отток крови в сдавленных грыжевых воротах прекращается вначале венозный, затем артериальный приток крови, вследствие чего развивается картина истинного ущемления с вытекающими грозными осложнениями.

Имея достаточно большой опыт лапароскопических операций при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы (более двухсот), с параэзофагеальной гигантской грыжей пищеводного отверстия диафрагмы мы встретились впервые.

В литературе недостаточно описаны клинические наблюдения гигантских параэзофагеальных грыж, таких как тотальная желудочная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, по И. Литману (1970) Upside-down stomach (рис. 1).

Учитывая редкость данных грыж, сложность диагностики и оперативного лечения, на наш взгляд проводимое клиническое наблюдение представляет определенный интерес. Кроме того, нами использованы

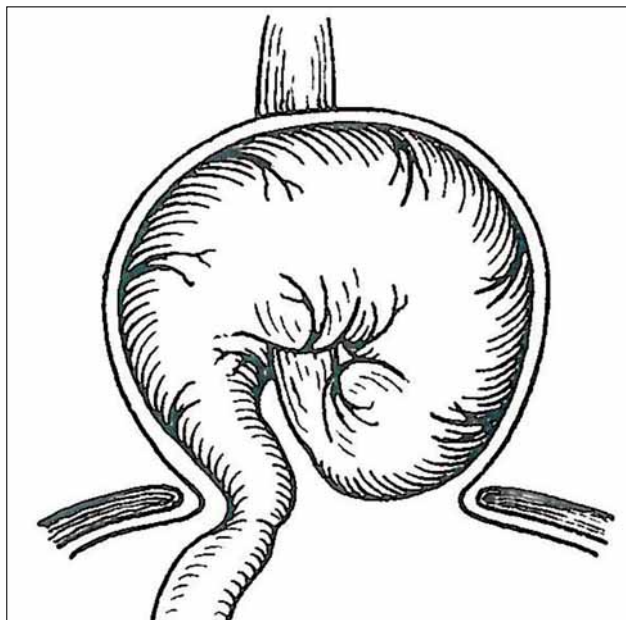


Рис. 1. Тотальная желудочная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, по И. Литману (1970) Upside-down stomach

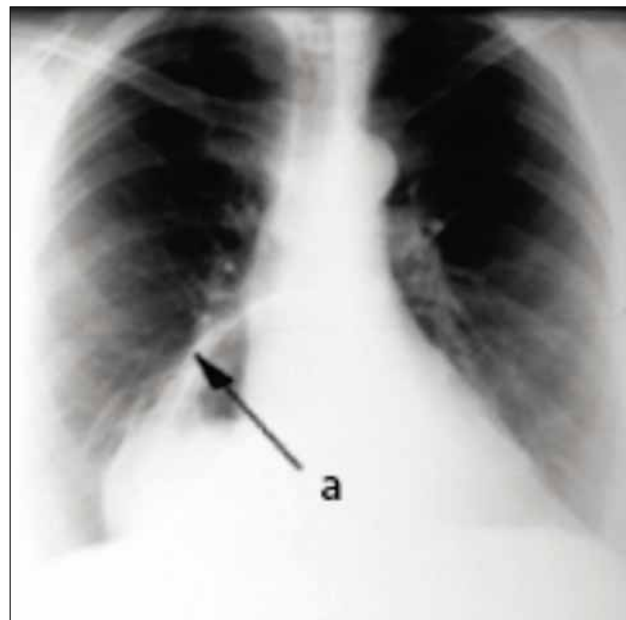


Рис. 2 Фиксированная параэзофагеальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

лапароскопические технологии в устранении данной грыжи.

Больной Х., 67 лет, поступил в плановом порядке 22.06.2010 с диагнозом гигантская параэзофагеальная грыжа пищевода отверстия диафрагмы («грудной желудок»). Из анамнеза известно, что в течение десяти лет больного беспокоят тупые ноющие боли в эпигастрии, одышка при физической нагрузке, периодические перебои в сердце, изжога, чувство быстрого насыщения. При обследовании в 1999 г. при выполнении обзорной рентгенографии органов грудной клетки и при рентгеноскопии желудка выявлена фиксированная параэзофагеальная грыжа пищевода отверстия диафрагмы (рис. 2).

От предложенного оперативного вмешательства больной отказался.

В последние годы выше перечисленные жалобы стали нарастать, при очередном исследовании желудка в мае 2010 г., отмечено, что грыжа стала увеличиваться (рис. 3), после дополнительных методов обследования, включая УЗИ брюшной полости, ФГС, УЗДГ нижних конечностей, ЭКГ, консультации кардиолога, принято решение о проведении лапароскопической операции.

При ФГС – переходная линия на 38 см, аппарат введен в свод желудка, свод широкий, развернут, провести аппарат через переходную складку в тело желудка не представляется возможным из-за сопротивления аппарата. Желудок вытягивается, в своде желудка слизистая розового цвета, дальнейшее исследование прекращено.

При выполнении рентгеноскопии желудка: пищевод свободно проходит для бариевой взвеси, в нижней трети пищевод извитой, несколько смещен вправо и кзади. Складки слизистой в нижней трети пищевода утолщены. Кардия располагается на уровне диафрагмы, в то время как проксимальная часть желудка (свод и часть желудка)



Рис. 3. Гигантская фиксированная параэзофагеальная грыжа пищевода отверстия диафрагмы

смещена в грудную полость, располагается в заднем средостении, имеет форму крючка. Дистальный отдел желудка находится в брюшной полости, расположен высоко вертикально. Участок тела желудка, находящийся на уровне пищевода отверстия диафрагмы, выглядит несколько суженным, однако стенки его сохраняют эластичность, рельеф слизистой прослеживается. В проксимальных отделах желудка складки утолщены, извиты, в дистальных отделах желудка складки слизистой продольные, среднего калибра. Патологических образований на пневморельефе и по контурам желудка не выявлено. Стенки желудка эластичные. Перистальтика активная. Начальная эвакуация своевременная. Луковица двенадцатиперстной кишки повернута кзади и книзу, заметно не деформирована. Петля двенадцатиперстной кишки оголена из-за высокого положения желудка.

Заключение: «параэзофагеальная грыжа пищевода отверстия диафрагмы. Рентгенологическая картина дистального эзофагита».

23.06.2010 больному выполнена лапароскопическая операция в объеме задней и передней крурорафии и фундопликации по Ниссену – Розетти.

Краткое описание операции. Пациент на операционном столе на спине с приподнятым головным концом и поворотом влево на 25–30 градусов. Точки введения троакаров типичные для лапароскопической фундопликации. Первый троакар 10 мм на 2–3 см выше пупка по средней линии для введения лапароскопа, затем второй 5 мм троакар в эпигастрии на 2 см ниже мечевидного отростка, третий и четвертый троакары в области левого и правого подреберья по передней подмышечной линии (10 мм), пятый 10 мм в области левого подреберья по передней подмышечной линии (рис. 4).

После введения всех троакаров и обзорной лапароскопии органов брюшной полости выявили, что желудок полностью находится в грудной полости, фиксирован, на уровне грыжевых ворот находится двенадцатиперстная кишка.

Произведена поэтапная мобилизация печеночно-желудочной связки с клипированием дополнительной ветви левой печеночной артерии. На следующем этапе, после того как ассистент с использованием зажима Бебкокка производил тракцию желудка, направляя вниз,

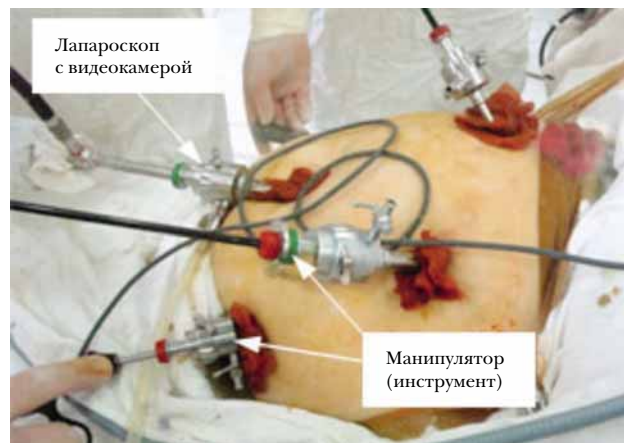


Рис. 4. Точки введения троакаров

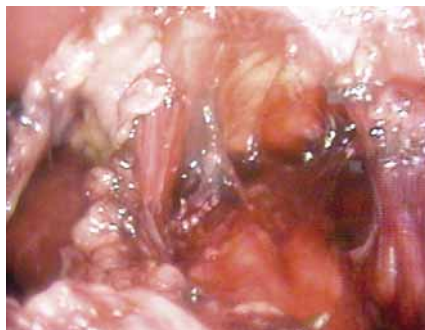


Рис. 5. Мобилизация абдоминального отдела пищевода



Рис. 6. Дефект в пищеводном отверстии диафрагмы (вид спереди)

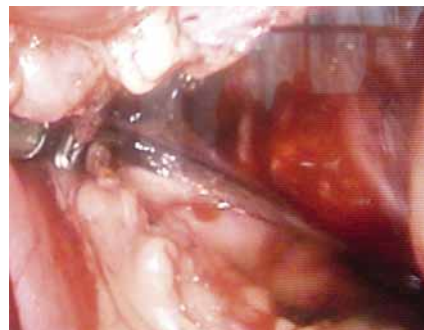


Рис. 7. Дефект в пищеводном отверстии диафрагмы (позади пищевода)



Рис. 8. Задняя крурорафия



Рис. 9. Проведение желудочной манжетки (позади пищевода)



Рис. 10. Наложение первого шва (на желудочную манжетку)

произведено разделение спаек, которыми был припаян желудок к грыжевому мешку, этот этап выполнялся крайне осторожно, чтобы не повредить плевру и перикард.

Следующим этапом выделены ножки диафрагмы и было создано окно позади пищевода, из-за выраженного периезофагита, вследствие длительности процесса этот этап был наиболее трудоемким и опасным. После завершения мобилизации дефект в пищеводном отверстии диафрагмы составил 12 x 8 см (этапы операции – рис. 5–11).

Грыжевой мешок частично иссечен. Учитывая большой дефект, нами выполнена задняя крурорафия (наложены два шва) и передняя (наложены три шва нитью этибонд 2-0), затем выполнена типичная фундопликация по Ниссену – Розетти с фиксацией манжетки к передней стенке пищевода и правой ножке диафрагмы для профилактики соскальзывания манжетки (на манжетку наложены три шва). Операция завершена дренированием брюшной полости. Послеоперационный период протекает без осложнений, на следующие сутки больной смог принимать жидкую пищу. На седьмые сутки больной в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Выше описанное клиническое наблюдение относится к редким видам параэзофагеальных грыж («грудной желудок»), высокая вероятность ущемления этих грыж побуждает хирургов к оперативному лечению в плановом порядке.

Данный клинический случай наглядно свидетельствует о возможности использования лапароскопических технологий при гигантских параэзофагеальных грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. ■



Рис. 11. Наложение второго шва (на желудочную манжетку)

Литература

1. Петровский Б. В. и соавт. Хирургия диафрагмы. – Л. Медицина. Ленинградское отделение, 1965. – 336 с.
2. Пучков К. В., Филимонов В. Б. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Медпрактика – М., 2003. – 171 с.
3. Емельянов С. И., Матвеев Н. Л., Ходос Г. В. Избранные лекции по эндовидеохирургии под редакцией академика В. Д. Федорова. – СПб., ООО «Фирма Коста», 2004. – 216 с., илл.
4. Федоров И. В., Сигал Е. И., Курбангалеев А. И. Оперативная лапароскопия в хирургии, гинекологии и урологии. Профиль. М., 2007. – 288 с.

ОЖИРЕНИЕ



Екатерина Игоревна БОРОВКОВА, к. м. н.
Клиника «МЕДСИ» – Американский медицинский центр

Реферат

В статье представлено современное определение понятиям “ожирение”, “избыточная масса тела”, “метаболический синдром”, приведена классификация ожирения. Приведены критерии постановки диагноза ожирения, алгоритм проведения клиничко-лабораторных исследований и возможности медикаментозной терапии ожирения. Отдельно представлены данные о риске нарушений репродуктивного здоровья у пациентов с избыточным весом и ожирением.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, метаболический синдром, индекс массы тела, лептин, жирные кислоты, субитрамин, орлистат, бесплодие, синдром поликистозных яичников, рациональное питание, диета.

Abstract

The article presents modern definitions of obesity, overweight, metabolic syndrome, obesity classification is given.

Criteria of obesity diagnosis, flow chart of clinical and laboratory investigations and pharmacotherapy options are set forth. Separately the risks for reproductive health disorders in the patients with overweight and obesity are discussed.

Key words: obesity, overweight, metabolic syndrome, body mass index, leptin, fatty acids, subitramin, orlistat, infertility, polycystic ovarian syndrome, sensible nutrition, diet.

Ожирение – это избыточное накопление в организме жировой ткани, приводящее к увеличению массы тела на 20% и более. Основным условием увеличения массы тела является длительное превышение поступления извне энергии, требуемой организму для поддержания основного обмена, данный избыток энергии аккумулируется в организме в виде липидов жировой ткани.

Более 30% взрослого населения России страдают избыточной массой тела, 25% – ожирением. В норме количество жира в организме женщины составляет 20–30% от массы, у мужчин – 12–20%. Увеличение его содержания до 21–25% у мужчин и 31–33% у женщин является пограничным состоянием.

Состояние подкожно-жировой клетчатки зависит от количества адипоцитов и их размера. Гиперплазия адипоцитов наблюдается у плода в периоды внутриутробного развития (с 15 нед. беременности), в течение первых двух лет жизни количество жировой ткани

увеличивается как за счет размера, так и за счет числа клеток. В пубертатный период наблюдается новый скачок увеличения жировой ткани, после чего величина и количество адипоцитов остается стабильной на протяжении жизни.

Адипоциты не являются пассивными элементами для хранения запасов энергии в виде жира. Жировая клетка метаболически активна, обладает ауто- и паракринными свойствами. В ней вырабатывается ряд цитокинов (ИЛ-6, фактор некроза опухоли-альфа), резистин, адипсин, лептин, ангиотензин, ингибитор активатора плазмина-гена-1, которые активно включены в метаболические процессы (схема 1). Жировая ткань – это не только депо энергии, способной длительное время поддерживать основной обмен в организме в условиях голодания, но и депо воды, участвует в фосфорно-кальциевом обмене (синтез витамина Д) и метаболизме половых гормонов (ароматизация андростендиола и тестостерона в эстрон).



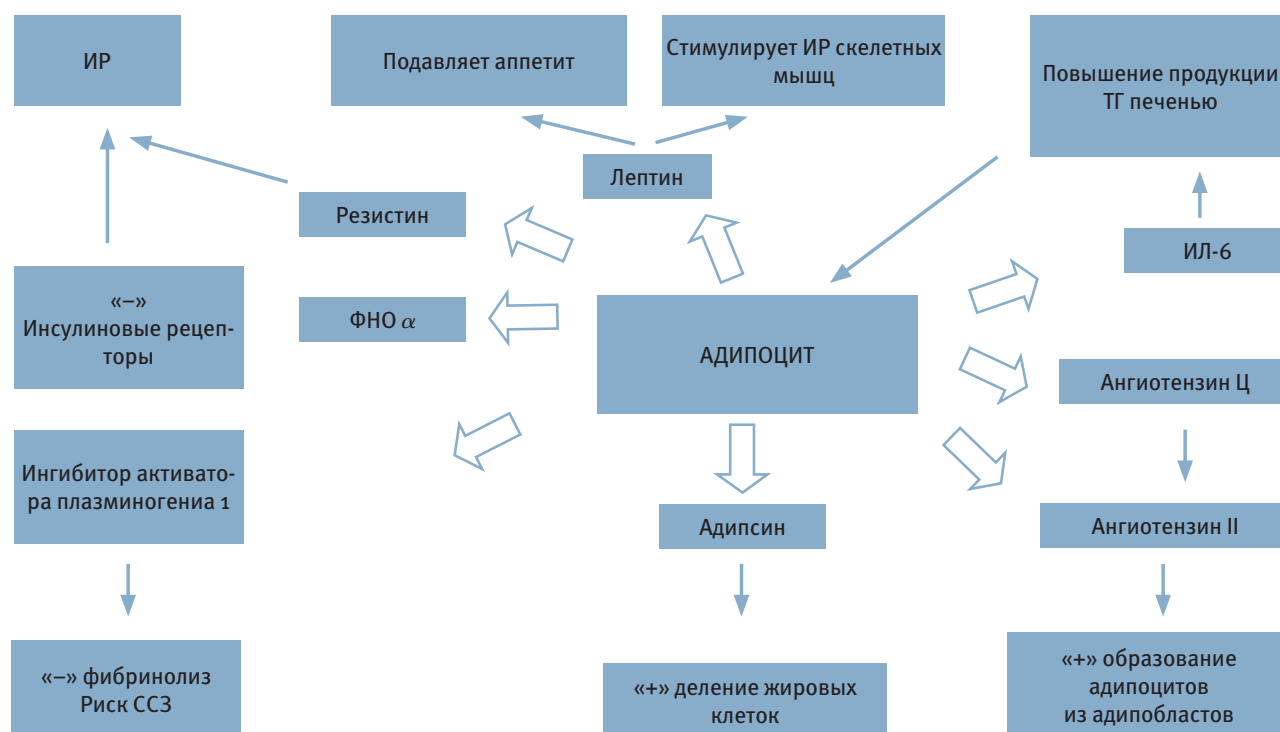


Схема 1. Метаболическая активность адипоцита

Жировая ткань подразделяется на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную. Именно повышение количества висцерального жира сочетается с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, артериальной гипертензией и липидными нарушениями. Интраабдоминальные адипоциты имеют большую плотность бета-1-адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно меньшую плотность бета-2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Это определяет высокую активность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую к антилиполитическому действию инсулина.

Для обеспечения энергетического равновесия потребление энергии должно быть равно ее затратам. Основной причиной роста распространенности ожирения является энергетический дисбаланс между избытком поступления энергии в организм с продуктами питания и объемом ее расходования. Переедание является основной причиной развития избыточного веса и ожирения, однако на обмен веществ влияют также генетические и психогенные факторы.

Этиопатогенетическая классификация ожирения

1. Экзогенно-конституциональное (первичное, алиментарное).
 - 1.1. Гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип).
 - 1.2. Андроидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип).
2. Симптоматическое (вторичное).
 - 2.1. С установленным генетическим дефектом.
 - 2.2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия).
 - 2.2.1. Опухоли головного мозга.

2.2.2. Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания.

2.2.3. На фоне психических заболеваний.

2.3. Эндокринное.

2.3.1. Гипотиреозное.

2.3.2. Гипоовариальное.

2.3.3. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы.

2.3.4. Заболевания надпочечников.

2.4. Ятрогенное (прием лекарственных средств).

По характеру течения ожирение бывает стабильным и прогрессирующим, а по распределению жировой ткани равномерным и неравномерным.

Основываясь на представленной классификации ожирения понятно, что при исключении соматической и психогенной патологии, основной причиной возникновения и развития ожирения является избыточное питание. Чрезмерное поступление энергии в организм приводит к гипергликемии, гипертриглицеридемии, которые длительное время компенсируются повышением образования в поджелудочной железе инсулина. Однако по мере увеличения объемов жировых масс в организме возрастает и величина продуцирующихся в адипоцитах цитокинов, приводящих к развитию инсулинорезистентности. ИР – это снижение биологических эффектов экзогенного или эндогенного инсулина. Именно инсулинорезистентность является пусковым моментом развития ожирения и связанных с ним осложнений (ССЗ, СД 2 типа, холелитиаз, варикозная болезнь, полиостеоартроз, подагра, бронхиальная астма, колоректальный рак, рак матки и молочной железы).

Степень избыточной массы тела определяется с учетом пола, возраста и роста обследуемого. В различных

странах мира разработаны таблицы и индексы, позволяющие рассчитать идеальную для каждого пациента массу тела.

Индекс Брока (информативен при росте 155–170 см):
идеальная масса = рост (см) – 100.

Индекс Брейтмана: рост (см) \times 0,7 – 50.

Индекс Борнгардта: рост (см) \times окружность грудной клетки (см) / 240.

В настоящее время наиболее информативным считается оценка отношения объема талии к объему бедер, позволяющая определить характер отложения жировых масс (гиноидное или андроидное ожирение): ОТ/ОБ (♀ – менее 0,8, ♂ – менее 1) и индекс Кутелера (индекс массы тела = масса (кг) / рост (м)²) (табл. 1).

Измерение объема талии производится на середине расстояния между подреберьем и тазовой костью по срединно-подмышечной линии. Объем бедер оценивается по линии, проходящей ниже больших бедренных бугров.

Примечание: ИМТ не информативен у детей с незаконченным периодом роста, у лиц старше 65 лет, у спортсменов и лиц с развитой мускулатурой и у беременных.

Метаболический синдром (синдром инсулинорезистентности, синдром – X, смертельный квартет, смертельный секстет) – это сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений.

Метаболический синдром встречается у 14–24% жителей развитых стран. Пусковым моментом его развития является первичная инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия.

Основными симптомами метаболического синдрома являются:

- абдоминальное ожирение;
- ИР и гиперинсулинемия;
- дислипидемия;
- артериальная гипертензия;
- нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 типа;
- ранний атеросклероз, ИБС;
- нарушение гемостаза;
- гиперурикемия;
- подагра;
- микроальбуминурия;
- гиперандрогения.

В 2001 году в рамках программы Adult Treatment Panel III (АТР III) были предложены критерии метаболического синдрома:

1. ИМТ более 30 и/или ОТ/ОБ более 0,88 для женщин и более 102 для мужчин.

Результат	ИМТ
Дефицит массы тела	< 18,5
Норма	18,5–24,9
Избыточная масса тела	25–29,9
Ожирение I степени	30–34,9
Ожирение II степени	35–39,9
Ожирение III степени	> 40

Табл. 1. Показатели ИМТ

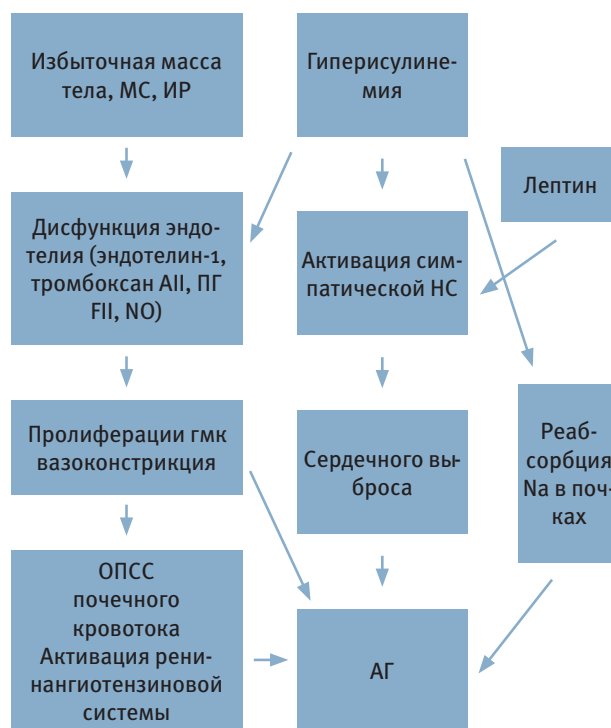


Схема 2. Патогенез развития артериальной гипертензии у пациентов с ожирением

2. ТГ более 1,79 ммоль/л.
3. ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л (для мужчин), менее 1,3 ммоль/л для женщин.
4. АД более 130/85 мм рт. ст.
5. Гликемия натощак более 6,1 ммоль/л.
6. Микроальбуминурия более 20 мкг/мин.

При наличии любых трех симптомов из перечисленных выше можно говорить о наличии у пациента метаболического синдрома и риска развития ССЗ. Артериальная гипертензия является ранним сопутствующим симптомом метаболического синдрома. Генез ее развития связан с гиперинсулинемией и повышением продукции ангиотензина в жировых клетках (схема 2).

В связи с активацией прежде всего ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с ожирением для стабилизации показателей артериального давления используют ингибиторы АПФ, однако эффект от терапии возможен только при условии снижения массы тела.

Самым диабетогенным фактором ожирения является инсулинорезистентность. Она появляется задолго до клинической манифестации сахарного диабета 2 типа, что связано с колоссальными компенсаторными возможностями β -клеток поджелудочной железы. Для определения состояния углеводного обмена у пациентов с ожирением информативным является проведение перорального глюкозо-толерантного теста с 75 г глюкозы (табл. 2). Кроме того, проведение нагрузочных проб позволяет косвенно судить о степени выраженности инсулинорезистентности.

Согласно критериям диагностики состояния углеводного обмена (ВОЗ 1999 г.) диагноз СД 2 типа ставится →

Время определения гликемии	Концентрация глюкозы ммоль/л		
	Цельная кровь венозная	Цельная кровь капиллярная	Плазма
Натощак (после 8 ч голодания)	< 6,1	< 6,1	< 7,0
Через 2 ч после нагрузки (75 г глк)	От 6,7 до 10	От 6,7 до 11,1	От 7,8 до 11,1

Табл. 2. Показатели углеводного обмена

при уровне гликемии натощак более 7 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой – более 11,1 ммоль/л. Нарушение толерантности к углеводам – при гликемии натощак менее 7 ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки более 7,8 ммоль/л. А показателями нарушения регуляции глюкозы, или высокой гликемии натощак, считается гликемия натощак от 6,1 до 7 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки – менее 7,8 ммоль/л.

Репродукция и ожирение

Еще Гиппократ в IV веке до нашей эры отметил: «И ожирение, и худобу следует осуждать. Матка не в состоянии принять семя и менструирует нерегулярно».

В настоящее время доказано, что у пациенток с ожирением значительно чаще, чем в популяции развивается ановуляция, СПКЯ, гиперандрогения, олиго- и аменорея, бесплодие, гиперпластические процессы эндометрия, рак матки и молочных желез.

Распространенность метаболического синдрома у женщин с СПКЯ составляет 43–47%. Распространенность СПКЯ у пациенток с метаболическим синдромом – 24%. При этом отмечается, что почти все (91%) женщины с синдромом поликистозных яичников имеют те или иные компоненты метаболического синдрома. Развитие гормональных нарушений у женщин с ожирением напрямую связано с действием повышенных концентраций инсулина (схема 3).

Инсулин, действуя через ИПФР-1,2 стимулирует ароматазную активность в культуре клеток гранулезы и тем самым увеличивает синтез эстрадиола. Кроме того, он повышает концентрацию рецепторов к ЛГ, усиливая ЛГ-зависимый синтез андростендиола тека- и стромальных

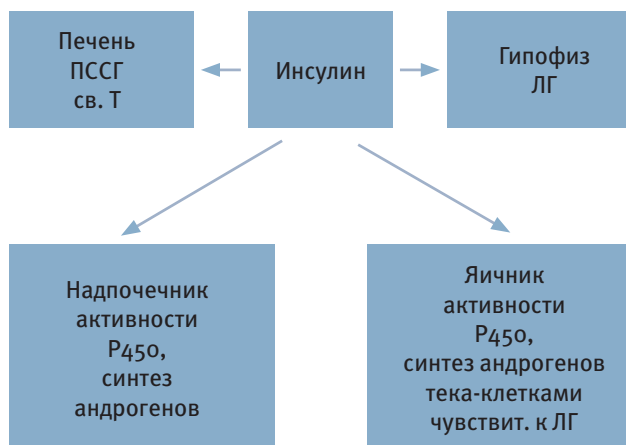


Схема 3. Патогенез развития гиперандрогении на фоне гиперинсулинемии

ми клетками. Помимо опосредованной стимуляции овариальной гиперандрогении, инсулин независимо от ЛГ усиливает секрецию андрогенов тека-клетками, а также стимулирует пролиферацию клеток стромы яичника. Возрастающая концентрация андрогенов в яичнике ведет к атрезии фолликулов и постепенной элиминации эстроген- и прогестерон-продуцирующих клеток гранулезы с последующей гиперплазией текальных клеток и лютеинизацией межфолликулярной ткани яичника. Кроме того, ГИ вызывает преждевременную чувствительность клеток гранулезы к действию ЛГ, приводя к терминальной дифференцировке 5–8 мм фолликулов (в норме чувствительность появляется только при достижении фолликула 10 мм). Этот процесс приводит к остановке роста антральных фолликулов и их атрезии.

Менопаузальный метаболический синдром

Основным источником циркулирующих эстрогенов в период менопаузы является эстрон жировой ткани, а практически весь прогестерон имеет надпочечниковое происхождение. Снижение концентрации Е2, прогестерона и ДЭА и ДЭАС приводит к снижению активности липопротеидлипазы в бедренно-ягодичной области и перераспределению жировой ткани, проявляющимся замещением мышечной ткани жировой. Эти процессы являются физиологическими, генетически детерминированными и связаны с изменением активности центральных регуляторных систем гипоталамуса и гипофиза и инсулинорезистентностью. Прибавка в весе в среднем составляет 3–4 кг в год.

На схеме 4 представлен примерный механизм развития менопаузального метаболического синдрома.

Частота некоторых форм рака, в частности рака матки и рака молочных желез у пациенток с ожирением, также значительно превышает среднепопуляционные показатели. Механизм развития данных заболеваний связан с существующей инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Повышение концентрации инсулина в крови блокирует синтез в печени половых стероидсвязывающих глобулинов – белков, являющихся переносчиками стероидных гормонов. В результате снижения их продукции в крови возрастает концентрация свободных метаболически активных гормонов, в частности эстрогенов, которые оказывают прямое стимулирующее действие на митотическую активность клеток органов-мишеней.

Терапия ожирения

Основным залогом успеха в терапии пациентов с ожирением является изменение их образа жизни. Терапия ожирения – это пожизненная терапия, требующая постоянного контроля. Целью терапии является снижение массы тела первоначально на 10% от исходной, при этом скорость похудения не должна превышать 1 кг в неделю, так как большие темпы приводят к разрушению мышечной ткани и повышают риск развития ЖКБ.

Для пациентов с ИМТ-25 показана только диета и физическая нагрузка, при ИМТ-27 – необходимо добавлять медикаментозную терапию.

Зачастую пациенты, страдающие избыточным весом или ожирением, не склонны считать, что их вес связан

с пересадением. Поэтому исключительно важным и первым этапом в терапии ожирения является ведение индивидуального дневника питания в течение 7–14 дней. В дневнике питания пациент указывает время приема пищи, наименование и количество пищи (ложка, кусок, половник), где и с кем принимается пища и причины ее приема. Анализ данных дневника позволяет выявить причины избыточного поступления энергии в организм и помочь в разработке индивидуального рациона питания.

Основной принцип терапии ожирения гласит: «Если хочешь похудеть – никогда не доводи себя до состояния сильного голода». В связи с этим после анализа дневника питания пациенту необходимо предложить перечень продуктов питания, использование которых допустимо в период терапии.

Рациональный выбор продуктов включает в себя:

I группа продуктов (потребление без ограничений):

- овощи (капуста, огурцы, помидоры, перец, редиска, редька, свекла, морковь, стручковая фасоль, зеленый горошек);
- грибы, ягоды, зелень;
- салат, шпинат, злаки;
- соевые продукты.

II группа продуктов (употребляются ежедневно, но умеренно):

- крупы, хлеб и макароны из муки грубого помола;
- картофель (запеченный), кукуруза, горох;
- мясо постное, куриная грудка, индейка без кожи, крольчатина;
- яйца, нежирные сорта сыра, обезжиренные молочные продукты;

- нежирная рыба;
- фрукты (кроме фиников, дыни, винограда, бананов).

III группа (минимум, по возможности исключить):

- сало, маргарин, масло, майонез;
- жирное мясо, рыба, икра, рыбные консервы в масле;
- колбаса, жирные сыры;
- сахар, конфеты, шоколад, варенье, мед;
- какао, алкоголь, пиво.

АБСОЛЮТНО ПРОТИВОПОКАЗАНЫ ПРОДУКТЫ FAST FOOD!

Кроме того, необходимо соблюдать следующие правила приема пищи:

- пользоваться десертными приборами;
- после каждой вилки класть ее на место и опускать руку;
- резать пищу на очень маленькие кусочки;
- медленно и тщательно пережевывать пищу;
- съев половину порции, сделать перерыв 3 мин.
- сосредоточиться на еде, получать от нее удовольствие, не смотреть ТВ и не читать;
- ужин не позднее 19 ч;
- не ходить за продуктами голодным;
- не доедать за детьми, не пробовать при готовке;
- после еды 30 мин. стоять или ходить;
- не спать и не лежать днем.

Выполнение описанных выше общих рекомендаций позволит добиться первоначального эффекта в виде снижения веса на 10% от исходного. Однако необходимо учитывать, что активное снижение веса происходит только в первые 3 мес., а далее возникает «весовое плато», связанное с переходом организма на более эконом-

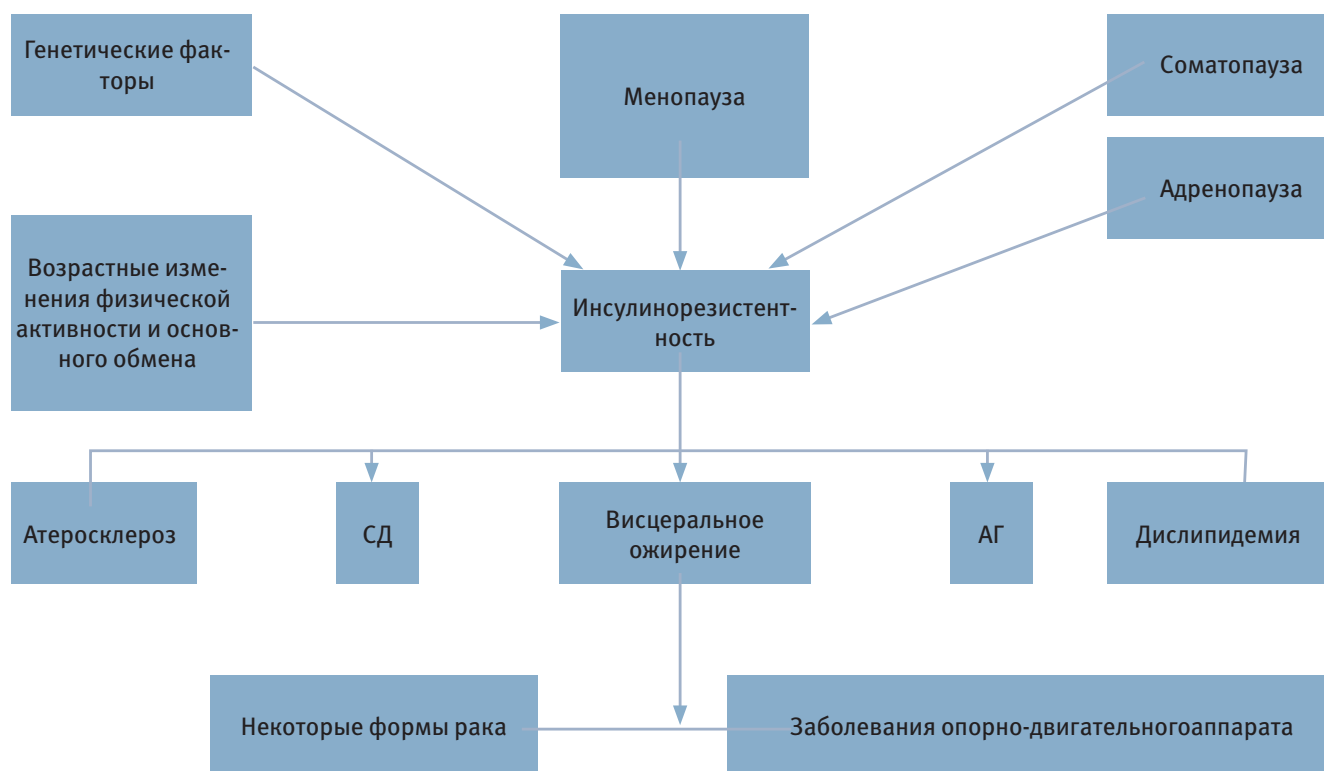


Схема 4. Патогенез менопаузального метаболического синдрома

18–30 лет	$(0,0621 \times \text{вес (кг)} + 2,0357) \times 240 \times K$
31–60 лет	$(0,0342 \times \text{вес (кг)} + 3,5377) \times 240 \times K$
Более 60 лет	$(0,0377 \times \text{вес (кг)} + 2,7545) \times 240 \times K$
К-коэффициент:	
При низкой физической активности $K=1$	
При умеренной $K=1,3$	
При тяжелой $K=1,5$	

Табл. 4. Калорийность суточного рациона

ный режим расходования энергии. В этот период крайне важно увеличить физическую активность.

Для повышения физической активности можно рекомендовать пациентам:

- не пользоваться лифтом до 5 этажа;
- проходить пешком 1 остановку;
- больше стоять (говоря по телефону, чистя картошку);
- отказаться от телевизионного пульта;
- пешие прогулки по выходным;
- занятие спортом минимум 1 раз в нед.

Для эффективного снижения веса необходимо создать отрицательный энергетический баланс, т. е. ситуацию, при которой организму для поддержания основного обмена необходимо будет тратить собственные запасы энергии. Для оценки необходимой калорийности суточного рациона согласно рекомендациям ВОЗ используют следующие формулы.

Нижний порог суточной калорийности – 1200 ккал. Иногда можно превышать свой рацион – но на следующий день устраивать разгрузочные дни по 700–800 ккал (творожные, кефирные, капустные (1 кг капусты – 200 ккал)).

В настоящее время предложено и разработано много диет, направленных на снижение веса и улучшение липидного обмена. Общими принципами диетического питания являются следующие.

1. Общее снижение калорийности рациона до 1500–1700 ккал (по рекомендациям ВОЗ) и ниже (при ожирении).
2. Ограничение в рационе соли до 8 г/сут. и менее (при наличии АГ).
3. Снижение потребления продуктов, богатых холестерином. По рекомендациям ВОЗ количество холестерина в рационе не должно превышать 300 мг/сутки.
4. Достаточное потребление белка (оптимально 80–90 г/сут. или 12–14% от общей калорийности рациона, при этом количество белков животного и растительного происхождения должно быть примерно равно).
5. Увеличение содержания в рационе пищевых волокон (до 30–50 г/сут.) и продуктов, богатых клетчаткой.
6. Употребление амега-3-кислот в составе оливкового и рапсового масел или в виде добавок.
7. Достаточное потребление витаминов и минералов.

Рацион	1. Высокожировой или низкоуглеводный рацион. Диета Аткинса	2. Низкожировой	3. С умеренным ограничением жиров и углеводов (средиземноморская диета)
Калорийность	1500 ккал		
Соль	6–8 г/сут.		
Рекомендуемые продукты	Морская рыба, курица, постное мясо, яйца, молочные продукты, растительное масло, орехи, овощи, фрукты с низким гликемическим индексом, 2,5 л жидкости в сут.	Обезжиренные сорта мяса, рыбы, молочных продуктов, фрукты, овощи, хлеб крупы, мед, вегетарианские супы. Отварные блюда, овощи – в свежем виде	Постное мясо, рыба, курица, молочные продукты 5% жирности, овощи, фрукты, вегетарианские супы. Отварное, запеченное, гриль
Не рекомендуемые продукты	Картофель, бобовые, сладкие фрукты, изделия из муки, хлеб, цельные и восстановленные соки	Сыр, масло, животные жиры, колбаса, икра, яйца, субпродукты, восстановленные соки, выпечка, орехи, жаренные блюда, гриль	Жирное мясо, животные жиры, колбасы, икра, субпродукты, восстановленные соки, выпечка, торты, орехи, жареное
Алкоголь	Водка, виски, коньяк 70–80 г в сут. или 250 г сухого вина		
Химический состав	Белки: 100–110 г (90% животного происхождения) Жиры: 100–110 г (30% растит. происхождения) Углеводы: 40–45 г (50% клетчатки)	Белки: 75–80 г (60% животные) Жиры: 55–65 г (60% растит.) Углевода: 150–160 г (40% клетчатки)	Белки: 75–85 г (70% животн. происх.) Жиры: 70–80 г (40% растит. происх.) Углеводы: 130–140 г (30% клетчатки)
Дополнения	ω -3-кислоты 1 капс. 3 раза в день, лечебные нерафинированные масла 1–2 ст. л./сут., отруби 3–4 ст. л./сут., поливитамины, обогащенные группой В		
Переносимость	Хорошая насыщаемость, легкий выбор продуктов в ресторане, нарушение моторики кишечника, склонность к запорам	Сложности при выборе блюд в общественных местах, плохая насыщаемость, возможна диарея	Сложности с выбором продуктов в общественных местах, умеренная насыщаемость
Качество жизни	Диета больше подходит мужчинам Продолжительность диеты не более 3 мес.	Сложности при адаптации, частые срывы, возможно обострение заболеваний ЖКТ	Сложная адаптация, но чувство голода меньше, чем при 2-м рационе. При малейшем несоблюдении – отсутствие эффекта. Рекомендована для длительного применения

Табл. 5. Примерные рационы питания

8. Ограничение потребления алкоголя до двух раз в нед. (не более 25 г спирта в сут. или 70 г крепких спиртных напитков).

9. Умеренные физические нагрузки.

В основе диетических рекомендаций ВОЗ и Национальной программы США по изучению холестерина лежит ограничение калорийности питания за счет снижения потребления жиров (до 30%) и белков (10–15%).

В табл. 5 представлены примерные рационы питания, рекомендованные для использования в терапии ожирения.

Медикаментозная терапия ожирения

Показанием к медикаментозной терапии является:

При ИМТ более 30:

- снижение массы тела менее 5% от исходной в течение 3 мес. диеты и физической активности;
- длительный анамнез ожирения, наследственная предрасположенность к СД 2 типа.

При ИМТ более 27:

- снижение массы тела менее 5% в течение 3 мес. диеты;
- наследственная предрасположенность к СД 2 типу;
- наличие дислипидемии, ГИ, СД 2 типа, АГ;
- фармакотерапия не проводится при беременности, лактации, лицам до 16 и старше 65 лет.

В настоящее время существует только два препарата, назначение которых считается обоснованным в терапии ожирения.

Субитрамон (миридия) – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в нервных синапсах ЦНС. Он усиливает и удлинняет чувство насыщения, что приводит к снижению количества потребляемой пищи. За счет стимуляции симпатической НС происходит дополнительное увеличение расхода энергии. Оптимальная доза – 15 мг/сут. однократно утром, прием прекращают, если в течение месяца потеря веса составила менее 2 кг, за 3 мес. лечения менее 5% массы или АД более 145/90 мм рт. ст. Препарат разрешен для использования в течение 1 года.

Орлистат (ксеникал) – местный селективный ингибитор липаз в желудочно-кишечном тракте, подавляет всасывание 30% принятого жира. При условии соблюдения диеты, ограниченной жирами, препарат позво-

ляет снизить всасывание скрытых жиров. Оптимальная доза – 360 мг в сут. (3 раза по 120 мг). Разрешен для применения в течение 1 года. На фоне терапии возможно развитие неукротимой диареи.

Инсулиновые сенситайзеры:

- ингибиторы альфа-глюкозидазы;
- бигуаниды;
- тиазолидиндионы.

К ингибиторам альфа-глюкозидазы относится акарбоза (глюкобай), миглитол, воглибоза. Механизм действия основан на способности задерживать всасывание комплексных углеводов и дисахаридов, что снижает общую абсорбцию глюкозы, снижает постпрандиальную гипергликемию и повышает чувствительность тканей к инсулину. Основным показанием для применения данных препаратов является нарушение толерантности к углеводам. Применяются по 50 мг 3 раза в сут. перед едой или с первым глотком пищи.

К бигуанидам относится метформин (глюкофаж, сияфор). Препараты снижают эндогенную продукцию глюкозы и повышают периферическую чувствительность тканей к инсулину. Применяются по 500–750–1000 мг в сут. после ужина.

Тиазолидиндиоды (триглитазон, розиглитазон, пиоглитазон) повышают чувствительность тканей к инсулину и снижают уровень гиперинсулинемии натошак. Однако препараты обладают гепатотоксичностью, чем ограничивается возможность их применения.

Хирургическое лечение, или бариатрическая хирургия (от греческого baros – «тяжелый, тучный»).

Хирургические методы применяются в случае наиболее тяжелых форм ожирения, когда ИМТ превышает 40, а избыток массы тела составляет 45 кг от идеального. К хирургическим манипуляциям, направленным на снижение веса на первом этапе относятся:

- эндоскопическое установление внутрижелудочных баллонов;
- бандажирование желудка;
- шунтирование желудка;
- билиопанкреатическое шунтирование;
- установка желудочных пейсмекеров.

Вторым этапом хирургического лечения, как правило, является пластически-эстетическая хирургия, включающая проведение липосакции и дерматопластики.

ПРОБЛЕМА АТЕРОТРОМБОЗА: МЕСТО КЛОПИДОГРЕЛА И ЕГО ДЖЕНЕРИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В СОВРЕМЕННОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ



Олег Владимирович ГАЙСЁНОК, врач-кардиолог
ФГУ «Объединенная больница с поликлиникой»
УД Президента РФ

Реферат

В статье обсуждаются актуальные вопросы профилактики атеротромбоза и оптимизации лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при использовании антитромбоцитарной терапии. Отражена роль клопидогрела как современного антиагреганта, особенно в аспекте проблемы резистентности к аспирину. Представлена хронология появления дженерических препаратов клопидогрела и перспективы их использования.

Ключевые слова: атеротромбоз, антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, дженерические препараты.

Abstract

The article discusses current issues of prevention of atherothrombosis and to optimize treatment of patients with cardiovascular diseases using antiplatelet therapy. Addressed the role of clopidogrel in a modern antiplatelet therapy, especially in the aspect of the problem of resistance to aspirin. We present a timeline of the clopidogrels generics and prospects for their use.

Key words: atherothrombosis, antiplatelet therapy, clopidogrel, generics.

Лидирующее место сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей структуре смертности во всем мире заставляет уделять огромное внимание активному внедрению профилактических мер и специальных программ, направленных на оптимизацию медицинской помощи пациентам с ССЗ. Эти меры в первую очередь направлены на снижение риска осложнений ССЗ, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, «благодаря» которым ССЗ являются основной причиной смертности населения не только в нашей стране, но и во всем мире. По обобщенным данным ряда статистических исследований в России ежегодно случается более 450 тыс. инсультов, летальность от которых достигает 35%. В 2006 г. смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений (в т. ч. ИМ) составила более 600 тыс. человек, а общее число умерших от ССЗ более 1,2 млн человек [1].

Как известно, в прогрессировании и обострении ИБС большую роль играет не только развитие атеросклеротического процесса в сосудистой стенке, но и нарушение реологических свойств крови, проявляющиеся гипервязкостью, и изменение функции эндотелия. В рамках синдрома гипервязкости повышается

вероятность развития тромбообразования. А тромбоз на разрыве нестабильной атеросклеротической бляшки является морфологической основой клинического синдрома ИБС, различающегося клинически от нестабильной стенокардии до ИМ, в зависимости от степени тромботической окклюзии коронарной артерии, прогрессирующей от пристеночного тромбоза до полного закрытия сосуда. Ангиографические исследования показали, что для нестабильной стенокардии характерен пристеночный, неокклюзирующий тромбоз, уменьшающий кровоток в бассейне пораженной артерии, на фоне которого возможны преходящие эпизоды тромботической окклюзии длительностью до 10–20 минут. При нестабильной стенокардии находят также эмболии микроциркуляторного коронарного русла тромботическими агрегатами, приводящие к микроскопическим участкам некроза миокарда. Примерно у одной трети больных, умерших внезапно от коронарной патологии, не находят разрывов в атеросклеротических бляшках, а обнаруживают лишь поверхностные эрозии в плотных фиброзных бляшках, стенозирующих просвет коронарных артерий. В этих случаях роль системных тромбогенных факторов, а также гипер-

коагуляции и собственно гиперагрегации тромбоцитов представляется особенно важной. К системным тромбогенным факторам риска относят нарушение фибринолиза, активацию тромбоцитов и факторов свертывания крови, повышение уровня фибриногена, а также повышение уровня холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеида а (Lp (a)) и др. Конечный этап агрегации тромбоцитов и собственно формирования тромба одинаков при всех возможных путях стимуляции тромбоцитов (как при циклооксигеназном пути, вследствие активизации тромбоксана A₂ – мощного индуктора агрегации тромбоцитов, так и при АДФ-индуцированном пути). Агрегация тромбоцитов завершается путем формирования мостиков между адгезивными белками (фибриноген, фактор фон Виллебранда) и активированными рецепторами P₂Y/P₃A тромбоцитов [2].

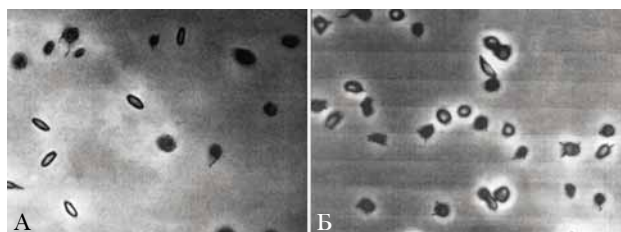


Рис. 1. Тромбоциты при фазово-контрастной микроскопии (x1600): исходно (а) и их трансформация после внутрисосудистой активации (б) [3].

ми тромбоцитов, подавляет их активацию, уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов (без их повреждения), препятствует сорбции фибриногена и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Ингибирование агрегации начинается спустя 2 ч после приема (40%

К СИСТЕМНЫМ ТРОМБОГЕННЫМ ФАКТОРАМ РИСКА ОТНОСЯТ НАРУШЕНИЕ ФИБРИНОЛИЗА, АКТИВАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ И ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ФИБРИНОГЕНА, А ТАКЖЕ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА, ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ, ЛИПОПРОТЕИДА А

В связи с тем, что основными индукторами и активаторами агрегации тромбоцитов являются тромбоксан A₂ и АДФ, с целью профилактики атеротромбоза и его осложнений стали особенно широко применять антиагреганты, влияющие на образование тромбоксана A₂ (аспирин) и блокирующие АДФ-рецепторы тромбоцитов (тиенопиридины). В последние годы большое внимание при исследовании проблем атеротромбоза стали уделять вопросу резистентности больных к антиагрегантам, в частности к аспирину (неспособность аспирина угнетать синтез тромбоксана A₂ и подавлять агрегацию тромбоцитов). По данным разных авторов, частота выявления резистентности к аспирину у пациентов может колебаться в широких пределах от 2 до 60% [4–9].

Одним из простых и надежных тестов контроля над этим состоянием, на который в будущем можно возлагать большие надежды, является исследование агрегации-деагрегации тромбоцитов. Однако в настоящее время этот тест не рекомендован для широкого применения в популяции согласно существующим стандартам и рекомендациям в связи с тем, что методики, по которым выполняется это исследование, не имеют общей стандартизации. Но если вспомнить о прогрессе, установившемся в контроле за терапией антикоагулянтами после стандартизации одного из основных показателей – протромбина, и появлении его международного нормализационного отношения (МНО – INR), то на дальнейший прогресс за контролем в терапии антиагрегантами тоже можно возлагать большие надежды.

Таким образом, основной альтернативой в случае непереносимости или резистентности к аспирину является клопидогрел.

Клопидогрел (INN – Clopidogrel, код АТХ – B01AC04) – это современный антиагрегант, который селективно и необратимо блокирует связывание АДФ с рецептора-

ингибирования), регистрируется при начальной дозе 400 мг. Максимальный эффект (60% подавления агрегации) наблюдается через 4–7 дней постоянного приема в дозе 75 мг/сутки. Антиагрегационный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7–10 дней), что при наличии атеросклеротического поражения сосуда препятствует развитию атеротромбоза, независимо от характера сосудистого процесса (при цереброваскулярных, кардиоваскулярных или периферических поражениях сосудов).

В международном исследовании CAPRIE, проводившемся в 384 клинических центрах 16 стран, сравнивали влияние терапии аспирином в дозе 325 мг/сутки и кло-

Антиагрегант	Механизм действия
1. Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	Блокирует циклооксигеназу, предотвращая образование тромбоксана A ₂
2. Дипиридамол	Блокирует фосфодиэстеразу, увеличивает концентрацию циклических нуклеотидов и влияет на концентрацию АДФ, тромбина, арахидоновой кислоты
3. Тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел)	Необратимо ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, блокируя аденозиновые рецепторы тромбоцитов
4. Антагонисты рецепторов GP P ₂ Y/P ₃ A	Предотвращают образование межтромбоцитарных фибриногеновых мостиков

Табл. 1. Классификация антиагрегантов по их механизму действия

пидогрелом 75 мг/сутки на прогноз у 19 185 больных, недавно перенесших ишемический инсульт или ИМ, а также у пациентов с синдромом перемежающейся хромоты. Результаты исследования CAPRIE показали, что лечение 1000 больных клопидогрелом в течение 1 года позволяет предотвратить 24 сердечно-сосудистых осложнения, а терапия аспирином – 19. При лечении клопидогрелом в сравнении с аспирином относительный суммарный риск ишемического инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти снижается на 8,7% [10].

В 2006 г. в США Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA), основываясь на результатах исследований COMMIT и CLARITY (50 тыс. пациентов), одобрило использование клопидогрела (совместно с аспирином) в лечении пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, которым не планируется выполнение ангиопла-

На симпозиуме «Острый коронарный синдром: теория и практика», который прошел в рамках Российского национального конгресса кардиологов в Москве 8 октября 2009 г., первый заместитель генерального директора ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ», профессор Бойцов С. А. сказал следующее: «Эффективность клопидогрела проверялась рядом международных клинических исследований (CLARITY, COMMIT, CAPRI), включавших почти 70 тыс. больных с инфарктом миокарда, которые доказали снижение риска осложнений инфаркта, включая риск смерти. Исследования наглядно показывают эффект сочетанной антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом, включая инфаркт миокарда. На каждую тысячу больных, получивших аспирин, удается предотвратить около 40 смертельных исходов. Присое-

КОМБИНАЦИЯ АСПИРИНА И КЛОПИДОГРЕЛА В ОСТРОЙ СИТУАЦИИ (ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ (ОКС), ОСТРЫЙ ИМ) МОЖЕТ ОБЕСПЕЧИТЬ БОЛЕЕ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ СЕРЬЕЗНЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ, ЧЕМ МОНОТЕРАПИЯ АСПИРИНОМ

стики. Таким образом, комбинация аспирина и клопидогрела в острой ситуации (острый коронарный синдром (ОКС), острый ИМ, выполнение баллонной ангиопластики с последующим стентированием коронарных артерий) может обеспечить более высокую эффективность в предупреждении серьезных кардиоваскулярных событий, чем монотерапия аспирином. В отсутствие острых клинических ситуаций наиболее обоснованным представляется использование комбинации клопидогрела и аспирина в тех случаях, когда имеется выраженное атеросклеротическое поражение сонных и других мозговых артерий у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, при сочетанном поражении артерий, а также при возникновении повторных сердечно-сосудистых событий на фоне приема аспирина [11].

динение к лечению клопидогрела позволяет предотвратить еще 5 смертельных исходов на каждую тысячу больных, получивших препарат. Этот эффект клопидогрела вполне объясним его основным фармакологическим действием – уменьшением агрегации тромбоцитов» [12].

Однако стоит заметить, что в России процент пациентов, страдающих ССЗ и строго приверженных к рекомендованной медикаментозной терапии, крайне низок. Поданным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, что касается пациентов с АГ, эффективно лечатся не более 18% женщин и 6% мужчин [13]; если обсуждать вопрос касающихся приверженности к лечению современными дорогостоящими препаратами, которым, в частности, является оригинальный препарат клопидогрел, то, безусловно,

№ п/п	Наименование производителя	Страна	Кол-во серий забракованных ЛС	Кол-во ТН забракованных ЛС
1	Здоровье, фармацевтическая компания, ООО	Украина	12	2
2	Новартис Фарма АГ, произведено Р. П. Шерер ГмбХ и Ко.КГ, упаковано ЗАО «Скопинский фармацевтический завод»	Германия	7	1
3	Сагмел Инк	США	5	4
4	Варшавский фармацевтический завод Польфа АО	Польша	5	1
5	Шрея Лайф Сайенсиз Пвт. Лтд	Индия	4	3
6	Сишуй Ксирканг Фармасьютикал Ко. Лтд	Китай	4	2
7	Лаборатория Роза-Фитофарма	Франция	4	1
8	Белмедпрепараты РУП	Республика Беларусь	2	2
9	Борисовский завод медпрепаратов РУП	Республика Беларусь	2	2
10	Ипка Лабораториз Лимитед	Индия	2	2
11	Фармак, ОАО	Украина	2	2

Табл. 2. Рейтинг зарубежных производителей лекарственных средств по объему забракованной продукции за период с 01.01.2009 по 30.06.2009 [17]

в общей отечественной популяции вряд ли этот процент будет выше.

Бремя международного и национального экономического кризиса подтверждает важность правильной оценки медико-экономических аспектов в реальной врачебной практике в направлении ССЗ. Эти заболевания – основная причина смертности, инвалидизации и причин нетрудоспособности населения, в связи с чем общество и государство несет колоссальные потери, в т. ч. финансовые. Как же минимизировать затраты при сохранении максимальной точности диагностики и эффективности лечения и в связи с этим оптимизировать затраты на них?

Ежегодно во всем мире на службы здравоохранения расходуется 4,1 трлн долларов США [14], из которых 750 млн тратится на глобальном рынке фармацевтических препаратов [15]. Однако 10–25% расходов на государственные закупки (включая закупки фармацевти-

за боязни встретиться с некачественным и недостаточно эффективным препаратом (табл. 2–3).

В условиях реальной клинической практики вопрос идентичности действия и взаимозаменяемости дженерических препаратов по сравнению с оригинальными встает достаточно остро как у врачей, так и у пациентов, поскольку неодинаковая эффективность и безопасность разных версий одного и того же препарата подтверждается в ряде случаев проведенными клиническими исследованиями.

Что касается клопидогрела, то как у востребованного представителя своего класса, у него появился ряд дженерических форм его оригинального препарата Плавикса (Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb (Франция)). К настоящему моменту количество препаратов клопидогрела, зарегистрированных в РФ, достигло уже 10.

УЧИТЫВАЯ, ЧТО ВСЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СТОЯТ ДОРОГО, В БОЛЬШИНСТВЕ РАЗВИТЫХ СТРАН МИРА С ЦЕЛЬЮ УМЕНЬШЕНИЯ ЗАТРАТ ГОСУДАРСТВА И НАСЕЛЕНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ БОЛЬШОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЯЮТ ПРИМЕНЕНИЮ ДЖЕНЕРИКОВ

ческих средств) теряется из-за коррупции [16]. Прежде чем попасть к потребителю, лекарства несколько раз переходят из одних рук в другие. Из-за многочисленных звеньев в лекарственной цепи возникает множество возможностей для неэтичной практики.

Учитывая, что все оригинальные препараты стоят дорого, в большинстве развитых стран мира с целью уменьшения затрат государства и населения на лекарственное обеспечение большое внимание уделяют применению дженериков. Однако требования к экспертизе дженериков должны оставаться на высоком уровне, чтобы в погоне за снижением стоимости лекарственного препарата не страдало его качество. В то же время немало фармацевтических фирм добились высокого качества производства дженериков.

Несмотря на это, многие врачи назначают пациентам оригинальные препараты. Почему? В том числе из-

Проблема эквивалентности дженерических лекарственных средств стоит достаточно остро ввиду большого количества доступных препаратов и явного переизбытка зарегистрированных наименований. Все дженерики должны иметь доказанную биоэквивалентность, поскольку теоретически только биоэквивалентные лекарственные препараты могут обладать сходными клинической эффективностью и профилем безопасности. Однако до настоящего времени остается немало нерешенных вопросов, связанных с этой проблемой.

Несомненно, совместные усилия врачей, ученых, пациентов, регуляторных органов должны быть направлены на создание таких требований к регистрации, внедрению и мониторингу дженерических лекарственных средств, которые будут обеспечивать уверенность в качестве, безопасности и терапевтической эквивалентности дженериков.

№ п/п	Наименование производителя	Количество серий забракованных ЛС	Количество ТН забракованных ЛС
1	Сотекс ФармФирма, ЗАО	100	3
2	Флора Кавказа, ОАО	10	4
3	Новосибхимфарм, ОАО	9	4
4	Государственный завод медицинских препаратов ГУП, дочернее предприятие ГУП «ГосНИИОХТ»	9	1
5	Йодные технологии и маркетинг, ООО	9	1
6	Вифитех, ЗАО	6	5
7	Дальхимфарм, ОАО	5	5
8	Татхимфармпрепараты, ОАО	5	5
9	Мосхимфармпрепараты им. Н. А. Семашко, ФГУП	4	4
10	Ростовская фармфабрика, ЗАО	4	4
11	Ярославская фармфабрика, ЗАО	4	1

Примечание: ЛС – лекарственное средство; ТН – торговое наименование.

Табл. 3. Рейтинг отечественных производителей лекарственных средств по объему забракованной продукции за период с 01.01.2009 по 30.06.2009 [17]

Дата регистрации	Торговое название	Производитель
05.08.2005	Зилт	КРКА-РУС, ООО (Россия)
14.03.2008	Агрегаль	Оболенское – фармацевтическое предприятие, ЗАО (Россия)
02.09.2008	Лопирел	Actavis Group hf (Исландия)
02.09.2008	Листаб 75	Replekpharm AD (Румыния)
30.10.2008	Трокен	Laboratorios Bago S.A. (Аргентина)
02.04.2009	Эгитромб	Эгис, фармацевтический завод, ОАО (Венгрия)
19.06.2009	Клопидогрел	Канонфарма продакшн, ЗАО (Россия)
17.07.2009	Плагрил	Dr.Reddy's Laboratories Ltd (Индия)
07.09.2009	Детромб	Vizag Pharmaceuticals (P) Ltd. (Индия)

Табл. 4. Хронология появления дженериков клопидогрела

Заключение

Залогом успешной терапии является приверженность пациента к фармакотерапии. Для большинства населения мира, включая Россию, большую роль в приверженности к назначенному лечению играет цена лекарственного средства. Однако доступная цена должна сочетаться с высоким качеством препарата. Для фармацевтического рынка России и стран СНГ, где около 80% всех лекарств – воспроизведенные лекарственные средства, проблема качества весьма насущна. При этом крайне важно, чтобы дженерическое лекарственное средство было произведено по стандартам GMP (Good Manufacturing Practice), а эффективность и безопасности его были подтверждены в клинических исследованиях, в т. ч. по биоэквивалентности оригинального и дженерического препаратов. Немаловажным является факт, зарегистрирован ли данный препарат в США и странах Евросоюза, где контролирующие организации и регуляторы рынка строго следят за этим (что можно проверить на сайтах FDA и EMEA). Доступная цена и высокое качество – основные достоинства дженерических препаратов, которые позволяют оптимизировать профилактику сердечно-сосудистых заболеваний. ■

Литература

1. Айнетдинова Д. Х. Резистентность к пероральным антитромбоцитарным препаратам у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; №2, с. 23–39.
2. Барышникова Г. А. Роль клопидогрела в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Consilium Medicum том 11 / № 10. – 2009.
3. Гайсёнов О. В., Коновалов Г. А. Клиническое и прогностическое значение реологических свойств крови у больных с ИБС. Актуальные вопросы клинической медицины. 2001. – С. 19.
4. Гайсёнов О. В., Лишута А. С. Итоги Российского национального конгресса кардиологов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6 (1), с. 117–121.
5. Ельчанинов А. П., Чайковский Ю. Н., Саморукова Е. М., Фофанова М. А. Влияние антиагрегантов на ряд параметров системы гемостаза у пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью. Болезни сердца и сосудов. 2007, №3, с. 33.
6. Отчет Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств в Северо-Западном федеральном округе РФ и городе Санкт-Петербурге (рейтинг отечественных и зарубежных лидеров среди фармацевтических производителей по объемам недоброкачественной продукции по данным Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития за первое полугодие 2009 года) Mueller MR, Salat A, Stangl P et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. Thromb Haemostasis 1997; 78: 1003–7.
7. Ощепкова Е. В. Пятилетние итоги реализации федеральной целевой программы Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации (2002–2006 годы). Атмосфера. Новости кардиологии. 2007. № 1. – С. 36.
8. Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирова О. В. и др. Распространенность АГ в России: информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
9. Ушкалова Е. А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. Фарматека. 2006; 13: 35–41.
10. Eikelboom J. W., Hirsh J., Weitz J. I. et al. Aspirin resistance and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk of cardiovascular outcomes. Circulation 2002; 105: 1650–5.
11. Bhatt D. L., Topol E. J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. Nature Reviews. 2003, 2, 15.
12. Gum P. A., Kottke-Marchant K., Welsh P. A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 961–5.
13. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996; 348: 1329–39.
14. WHO Fact Sheet: spending on health: a global overview. 2007.
15. IMS Health lowers 2009 global pharmaceutical market forecast to 2.5–3.5 percent growth. IMS New Releases.
16. Transparency International (2006). Handbook for curbing corruption in public procurement. 2007.

МУКОЦЕЛЕ. ЛИЧНЫЙ ОПЫТ НАБЛЮДЕНИЯ

Виолетта Евгеньевна КОНОВАЛОВА, зав. кабинетом
семейной медицины
Марина Игоревна ЩЁКИНА, к. м. н., зав. отделением
гастроэнтерологии
Медицинский центр «МЕДСИ»

Реферат

В статье приводятся два случая наблюдения врачами Медицинского центра «МЕДСИ» в 2009 году больных с мукоцеле органов брюшной полости, описываются клинические симптомы этого редкого вида кист у разных пациенток и этапы обследования.

Ключевые слова: мукоцеле, слепая кишка, червеобразный отросток, субфебрилитет, болевой синдром, колоноскопия, диагностическая лапароскопия.

Abstract

The article concerns with two cases of the follow-up of the patients with abdominal mucocoele by Medsi ZAO physicians; clinical symptoms of this rare cyst type in various patients and examination stages are described.

Key words: mucocoele, cecum, cecal appendage, low-grade fever, pain syndrome, colonoscopy, explorative laparoscopy.

Мукоцеле (mucocoele; от лат. mucus – слизь и греч. kele – опухоль) – ретенционная слизистая киста, чаще всего локализующаяся в червеобразном отростке или придаточных пазухах носа. Описание мукоцеле встречается в литературе начиная с XVII века.

По данным современных авторов, мукоцеле червеобразного отростка встречается в 0,02–0,5% всех аппендэктомий.

По вопросу о патогенезе кист существует довольно единое мнение. Все сходится на ретенционной теории. Причины обтурации просвета аппендикса могут быть весьма разнообразны. Иногда это рубцовая облитерация, возможно, вследствие перенесенного воспаления, всегда ограниченная определенными сегментами, чаще проксимальными. Другой причиной закупорки просвета являются различные опухоли и специфические воспалительные процессы, изредка ущемленный камень, эндометриоз и пр. Известны случаи, когда мукоцеле было вызвано сдавлением основания отростка кистой яичника; в двух случаях причиной обтурации был карциноид, в одном – метастатический рак, а в двух случаях причиной облитерации просвета явилось инородное тело – некротизированная, замурованная в рубце косточка. У остальных больных облитерация носила рубцовый характер.

Согласно номенклатуре опухолей Международного противоракового союза (1965) мукоцеле развивается из остатков примитивной мезенхимы и относится к доброкачественным опухолям, иногда склонным к озлокачествлению.

Диаметр кисты может быть от 0,5 до 10–12 см. Кисты размером до 3 см считаются малыми, до 6 см – средними и более 9 см – гигантскими. Различают полные кисты, которые занимают весь просвет отростка, за исключением основания, где облитерирован просвет, и неполные, при этом киста располагается интрамурально или занимает часть просвета [1, 2, 3].

Осложнениями мукоидных кист являются перитонит, кишечная непроходимость, возникновение аденокарциномы аппендикса, массивным обсеменением брюшной полости в случае разрыва кисты и образования псевдомиксоматоза, имеющего злокачественное течение. В этих случаях больные погибают в течение 1–2 лет [1, 4, 5].

Клинически мукоцеле обычно протекает под видом хронического аппендицита или неопределенного желудочно-кишечного дискомфорта, иногда имитирует клинику кисты яичников, опухоли брюшной полости или прямой кишки. Точную дооперацион-

ную диагностику этого редкого заболевания затрудняет отсутствие патогномичных клинических признаков, свойственных исключительно мукоцеле аппендикса. В основном диагноз устанавливается или уточняется лишь во время операции. В литературе имеются лишь единичные сообщения о дооперационной диагностике мукоцеле аппендикса [6, 7].

В 2009 году нами наблюдались и обследовались две пациентки с различными клиническими симптомами, у которых в результате были выявлены мукоцеле органов брюшной полости. В связи с тем, что этот вид кист встречается весьма редко, тем более редким является наблюдение двух таких больных практически одновременно в одном лечебном учреждении, мы посчитали возможным представить вниманию коллег данные клинические случаи.

120/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Физиологические отправления в норме. Периферических отеков нет.

Предварительный диагноз: «длительный субфебрилитет». Назначено обследование по программе длительного субфебрилитета.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования:

- ОАК, ОАМ – в пределах нормы. Биохимические анализы крови, ревмапробы, гормоны щитовидной железы – в пределах нормы;
- маркеры инфекций отрицательные. Половые гормоны – обращает внимание повышение уровня пролактина;
- УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовид-

КЛИНИЧЕСКИ МУКОЦЕЛЕ ОБЫЧНО ПРОТЕКАЕТ ПОД ВИДОМ ХРОНИЧЕСКОГО АППЕНДИЦИТА ИЛИ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ДИСКОМФОРТА, ИНОГДА ИМИТИРУЕТ КЛИНИКУ КИСТЫ ЯИЧНИКОВ, ОПУХОЛИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ИЛИ ПРЯМОЙ КИШКИ

Клинический случай № 1

Пациентка Ш. 38 лет обратилась с жалобами на умеренную слабость, быструю утомляемость, повышение температуры тела до 37,2–37,3°C.

Подобные жалобы в течение нескольких месяцев, когда стала отмечать повышение t тела до 37,2–37,3°C без видимой причины.

Анамнез жизни: росла и развивалась по возрасту. Перенесенные заболевания: ОРВИ, острый пиелонефрит, хронический тонзиллит, тератома правого яичника (оперативное лечение в 1999 г.), мастопатия узловатая форма (оперативное лечение 2001 г.). Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез, эпиданамнез не отягощены.

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное, t тела 37,2°C.

Кожные покровы обычной окраски. Телосложение нормостеническое. Лимфатические узлы не пальпируются. Щитовидная железа не пальпируется. Зев – умеренная гиперемия. Миндалины гипертрофированные, в спайках. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД = 12 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС = 74 в мин. Систолический шум на верхушке. АД =

ной железы – патологии не выявлено. УЗИ органов малого таза – признаки миомы матки малых размеров;

- рентген органов грудной клетки, придаточных пазух носа, плоских костей – патологии не выявлено;
- ЭКГ, ЭХОКГ – патологии не выявлено;
- МРТ головного мозга – косвенные признаки микроаденомы гипофиза;
- аспиринная проба отрицательная.

Консультации специалистов

ЛОР-врач – диагноз: «хр. тонзиллит». Инфекционист – данных за инфекционный процесс нет. Эндокринолог – данных за патологию щитовидной железы, надпочечников – нет. Невролог – диагноз: «микроаденома гипофиза?»

Гинеколог – диагноз: «миома матки малых размеров; гиперпролактинемия (подозрение на микроаденому гипофиза). Гипертермия».

Пациентке был назначен курс Достинекса 0,5 мг – 2 р./нед. Явка на прием через 1 месяц – сохранялись жалобы на слабость, субфебрилитет.

При повторной сдаче общего анализа крови обращает внимание снижение гемоглобина до 116 г/л (в 1-м анали-

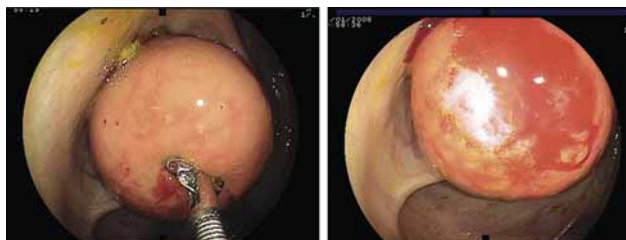


Рис. 1. Объемное образование в куполе слепой кишки, выявленное при колоноскопии.

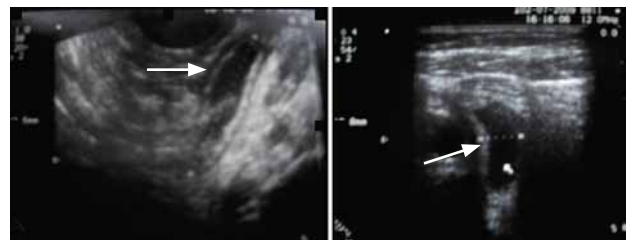


Рис. 2. Ультразвуковая картина образования червеобразного отростка

зе: гемоглобин – 126 г/л, эритроциты – 3,6, гематокрит – 35 (остальные показатели крови в пределах нормы).

Показатели обмена железа, фолаты, витамин В12 – в норме. Назначено дообследование желудочно-кишечного тракта.

Данные ЭГДС:

- признаки хронического гастродуоденита. Гастродуоденальный рефлюкс;
- тест на *H. pylori* отрицательный.

Фиброколоноскопия: аппарат проведен в купол слепой кишки. В области баугиниевой заслонки обнаружено подслизистое образование шарообразной формы, плотнo-эластической консистенции при инструментальной пальпации, до 2 см в диаметре. Слизистая над образованием обычной окраски, гладкая, блестящая, не плотно связанная с ним. Биопсия. Остальные отделы толстого кишечника без особенностей.

Диагноз (окончательный): «мукоцеле червеобразного отростка (оперативное лечение – резекция купола слепой кишки с аппендэктомией); хронический тонзиллит, ст. субкомпенсации; гиперпролактинемия (подозрение на микроаденому гипофиза)».

Вывод: пациенты с длительным субфебрилитетом должны обследоваться всесторонне, с обязательным эндоскопическим исследованием желудочно-кишечного тракта (независимо ни от возраста, ни от пола).

Клинический случай № 2

Больная С., 1970 г. р. Считает себя больной с июня 2008 г., когда после курса голодания с целью снижения веса впервые появились схваткообразные боли в различных отделах живота, не купирующиеся самостоятельным приемом спазмолитиков и анальгетиков. Болевые приступы сопровождалась учащенным оформленным сту-

ПАЦИЕНТЫ С ДЛИТЕЛЬНЫМ СУБФЕБРИЛИТЕТОМ ДОЛЖНЫ ОБСЛЕДОВАТЬСЯ ВСЕСТОРОННЕ, С ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ ЭНДОСКОПИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА НЕЗАВИСИМО НИ ОТ ВОЗРАСТА, НИ ОТ ПОЛА

Заключение: «эндоскопическая картина образования купола слепой кишки; липома? купола слепой кишки» (рис. 1).

Результаты биопсии – неизмененный эпителий толстого кишечника, без атипии.

Пациентка была направлена на консультацию в Институт колопроктологии. После повторной фиброколоноскопии диагноз: «образование слепой кишки (липома? лейомиома?)». Рекомендовано оперативное лечение.

Пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение, где после предоперационной подготовки произведена операция лапаротомия, резекция купола слепой кишки с аппендэктомией. Во время операции обнаружено, что опухолевидное образование расположено внутри червеобразного отростка и не переходит на слепую кишку.

Гистология: в отростке имеется мукоцеле с зоной перифокального гранулематозного воспаления по типу инородных тел. Дивертикул проксимального отдела отростка с передивертикулитом.

лом в большом объеме и мочеиспусканием. В анамнезе: хр. гастрит, дискинезия желчевыводящих путей, МКБ, железодефицитная анемия, периодически принимает препараты железа.

В июне 2008 г. впервые госпитализирована в стационар с выраженным абдоминальным болевым синдромом. При поступлении острое хирургическое заболевание было исключено, приступ купирован в/м введением но-шпы и димедрола. Проведено обследование: лабораторные клинические и б/х анализы крови, мочи, кала, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, колоноскопия, экскреторная урография, консультирована хирургом, урологом, гинекологом. На основании полученных результатов был выставлен ДЗ: «МКБ, почечная колика. Хр. бескаменный холецистит вне обострения. Стеатогепатоз».

Затем подобные приступы стали повторяться регулярно с интервалом в 2–3 месяца. Боли в животе сопровождалась учащением стула, оформленной консистенции, без патологических примесей, вздутием живота. По «03» неоднократно госпитализировалась в городской

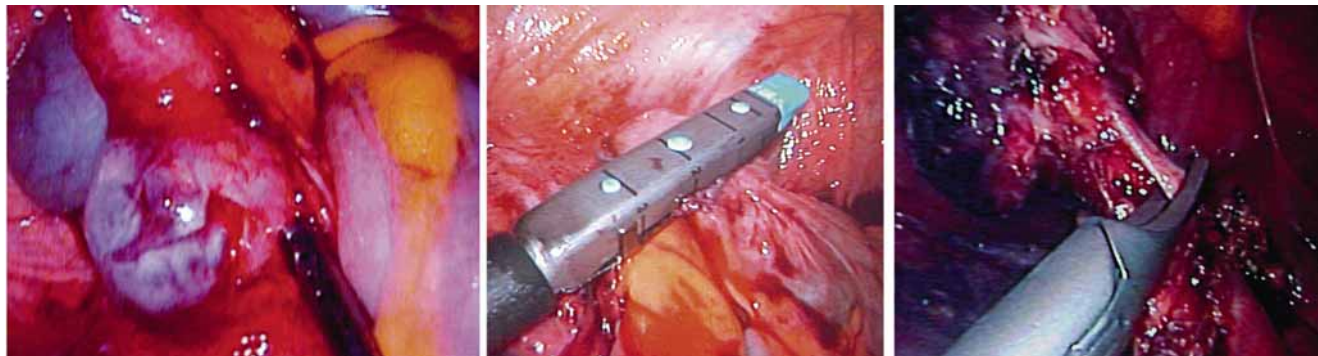


Рис. 3. Этапы операции

стационар по месту жительства, в приемном покое проводился осмотр специалистов, регистрировалось повышение лейкоцитов крови до 16–18 тыс. Но в связи с тем, что абдоминальный болевой синдром сравнительно быстро купировался в/м введением но-шпы и димедрола, от дальнейшего стационарного наблюдения отказывалась и самостоятельно покидала приемный покой.

В промежутках между приступами беспокоил дискомфорт в правой подвздошной области, возникающий после еды, вздутие живота. Дефекация всегда сопровождалась болями, которые проходили сразу после дефекации и отхождения кишечных газов. Стул был оформленный или кашицеобразный, т. тела не повышалась.

В январе 2009 г. характер болей изменился. Приступ начался с тяжести внизу живота, затем боли распространились по всему животу и постепенно локализовались в правой подвздошной области. Была госпитализирована

через 10 дней после операции вновь развился приступ болей в правой подвздошной области, который купировался в/м введением димедрола. Консультирована терапевтом, хирургом, выписана с рекомендациями приема пробиотиков.

В апреле 2009 г. впервые обратилась к гастроэнтерологу Медицинского центра «МЕДСИ» с жалобами на в/о боли, с-мы кишечной диспепсии, похуданием за последний год (с момента начала приступов) на 10 кг. При осмотре живот был умеренно болезненный в проекции сигмовидной кишки. По результатам обследования: в клиническом анализе крови признаки нормохромной нормоцитарной анемии. Б/х анализ крови (в том числе показатели печеночного и панкреатического профиля) в норме, амилаза мочи в норме, в копрограмме умеренная стеаторея, амилорея. УЗИ органов брюшной полости – размеры органов в норме, желчные протоки

В СТАЦИОНАРЕ ПРОВЕДЕН РЯД ИССЛЕДОВАНИЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ МРТ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ, РЕНТГЕНОГРАФИЯ ЖЕЛУДКА С ПАССАЖЕМ Ва ПО ТОНКОЙ КИШКЕ, УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ДУПЛЕКСНОЕ СКАНИРОВАНИЕ СОСУДОВ ЧРЕВНОГО СТВОЛА

на по «03» в ГКБ, при обследовании выявлен лейкоцитоз крови, в течение суток наблюдалась хирургом. Острый аппендицит был исключен, лейкоциты нормализовались, больная была выписана.

В марте 2009 г. гинекологом Медицинского центра «МЕДСИ» было диагностировано неполное выпадение матки, несостоятельность мышц тазового дна, направлена на госпитализацию в стационар Медси-Центросоюз для оперативного лечения. Перед госпитализацией была обследована. В клиническом анализе крови Нb 10,5 г/дл, Ht 11,1%, анизоцитоз, полихроматофилия, сывороточное железо в норме, ОЖСС 74,4 мкмоль/л. Б/х анализ крови – незначительная гипербилирубинемия до 23 мкмоль/л за счет непрямой фракции, умеренное повышение трансаминаз порядка 60–70 ед/л, умеренная гиперхолестеринемия до 226 мг/дл. Амбулаторно осмотрена проктологом – грубой органической патологии не выявлено, геморрой I ст. 24.03.09 в стационаре МЕДСИ-Центросоюз больной была проведена высокая ампутация шейки матки, переднезадняя пластика влагалища, леваторопластика. Во время данной госпитализации

не расширены, портальная и селезеночная вены не расширены, свободной жидкости в брюшной полости нет. Умеренные диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Желчный пузырь деформирован, стенки его уплотнены, но не утолщены, в полости полип 3,5 мм в Д. По данным ЭГДС признаки хронического гастрита, умеренного дуодено-гастрального рефлюкса, БДС без особенностей. Выявлена Нр в высокой степени обсеменения. После дообследования на прием повторно не явилась.

В июне 2009 г. вновь возникли боли в эпигастриальной области, которые приобрели затем опоясывающий характер, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, повышением температуры до субфебрильных цифр. Мочеиспускание, стул не нарушались. Обратилась к хирургу Медицинского центра «МЕДСИ». При осмотре выявлена тахикардия до 92 уд в 1 мин. АД 130/80 мм рт. ст. Живот болезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины положительные. Лейкоциты крови 17 тыс. Амилаза крови в норме. Амбулаторно была проведена в режиме СТО обзорная рентгенография и УЗИ органов брюшной полости. Острая кишечная непроходимость исключена. По данным УЗИ – диффузные изменения хвоста поджелудочной железы. Больная была госпитализирована в стационар МЕДСИ-Центросоюз с диагнозом: «хр. панкреатит, обострение».

В стационаре проведен ряд исследований, в том числе МРТ органов брюшной полости, рентгенография желудка с пассажем Ва по тонкой кишке, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов чревного ствола для исключения ишемического колита. Лейкоциты нормализовались в первые часы поступления в стационар. Существенных отклонений в анализах, а также грубой органической патологии со стороны органов ЖКТ, сосудов брюшной полости, которая могла бы явить-



Рис. 4. Мукоцеле червеобразного отростка. Макропрепарат

ся причиной в/о абдоминального болевого с-ма, не выявлено.

После выписки из стационара 10 июня 2009 г. вновь обратилась к гастроэнтерологу Медицинского центра «МЕДСИ». При осмотре состояние больной удовлетворительное, живот мягкий, безболезненный. В беседе с больной врачом было высказано недоумение по поводу того, что пациентке ни разу за истекший год не была проведена диагностическая лапароскопия, несмотря на неоднократные госпитализации в связи с регулярно повторяющимся абдоминальным болевым синдромом, генез которого до сих пор остается до конца не ясен. С учетом анамнеза, гастроэнтерологом проведен дифференциальный диагноз между синдромом раздраженного кишечника, неспецифическим воспалительным заболеванием кишечника, карциноидом ЖКТ, хр. аппендицитом. Назначено дообследование: колоноскопия (пред-

на протяжении 4 см отросток утолщен до 1,2 см, с расширенным просветом, в котором негетерогенное жидкое содержимое. При бимануальной компрессии верхушка отростка умеренно подвижна, лоцируется между боковой стенкой малого таза и правым яичником. Стенка купола слепой кишки не утолщена, с дифференциацией слоев, перистальтика отчетливая. Регионарные л/узлы не увеличены. Инфильтратов в правой подвздошной области не выявлено. Заключение: «эхографическая картина червеобразного отростка может соответствовать изменениям при хроническом аппендиците, вероятно, с формированием мукоцеле в проекции верхушки за счет облитерации просвета в проекции с/3 отростка» (рис. 2).

После получения результатов ТВ УЗИ ОМТ больная была переведена в хирургическое отделение стационара для проведения лапароскопической аппендэктомии,

НЕОБХОДИМО ПОЛНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С АБДОМИНАЛЬНЫМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ И ПРОВЕДЕНИЕ КОЛОНОСКОПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ СУБФЕБРИЛИТЕТОМ, ПРИЧИНУ КОТОРЫХ НЕ УДАЕТСЯ ЗАПОДОЗРИТЬ ПРИ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДАХ ОБСЛЕДОВАНИЯ

ыдущая в 2008 г.), исследование 5-гидрокситриптамина в крови и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче для исключения карциноида. Лабораторных данных за карциноид не получено. Колоноскопию больная сделать не успела, так как 25 июня вновь развился приступ острых болей в животе с локализацией в правой подвздошной области, и больная была госпитализирована в НМХЦ им. Пирогова.

В связи с тем, что к моменту поступления в стационар интенсивность болевого синдрома значительно уменьшилась (живот оставался умеренно болезненным в правой подвздошной области и чувствительным по ходу толстой кишки), больную госпитализировали изначально не в хирургическое, а в гастроэнтерологическое отделение, где она находилась с 25.06.09 по 7.07.09 г. Была полностью обследована. Проведены стандартные клинические и б/х анализы крови и мочи, копрограмма, РНГА на кишечные инфекции (сальмонеллез, дизентерия, иерсиниоз), коагулограмма, ЭКГ, УЗИ ОБП, осмотр проктологом, колоноскопия. Также была проведена эрадикационная антигеликобактерная терапия с учетом выявленной амбулаторно Нр-инфекцией. В полученных анализах крови и мочи реактивных сдвигов не выявлено. Грубой органической патологии при инструментальных исследованиях не обнаружено. Однако больная настаивала на дообследовании, в частности – проведении диагностической лапароскопии.

2.07.09. больной было проведено трансвагинальное УЗИ полости малого таза. Описание результатов цитируется из предоставленной пациенткой выписки: «Визуализировался червеобразный отросток 7–8 см, у основания и до середины не изменен, не утолщен, Д 2,5 мм, подвижен при компрессии, просвет его не расширен, стенка не утолщена. Верхушка отростка и прилежащая треть его расположены в области малого таза,

которая успешно проведена 4.07.09 (рис. 3, 4). Диагноз «мукоцеле» был подтвержден. Послеоперационное течение было удовлетворительным, выписана 13.07.09. После выписки получала пробиотики, болей в животе за прошедший год не возникало, вес стабилизировался. Больной предоставлены фотографии, сделанные специалистами НМХЦ им. Пирогова, печатаются с разрешения пациентки.

В заключение хотелось бы подчеркнуть необходимость полного обследования больных (вплоть до проведения лапароскопического исследования брюшной полости с диагностической целью, не говоря уже о колоноскопии) с абдоминальным болевым синдромом и проведение колоноскопии у пациентов с длительным субфебрилитетом, причину которых не удастся заподозрить при неинвазивных методах обследования. ■

Литература

1. Большая медицинская энциклопедия, том 16, стр. 35, 1981 г.
2. Имналишвили Б. Е., Коркелія А. А., Джвбенава А. Г. Гигантское мукоцеле червеобразного отростка // Хирургия. – 1973. – № 1. – С. 133–138.
3. Калитеевский П. Ф. Болезни червеобразного отростка. Издательство «Медицина», М., 1970 г.
4. Корень Н. Н., Каширенков В. Ф. Миксома червеобразного отростка // Хирургия. – 1975. – № 7. – С. 105–106.
5. Марков С. Н. Мукоцеле червеобразного отростка в связи с его перекрутом // Хирургия. – 1980. – № 7. – С. 92.
6. Athey R.A., Hacken J.B., Estrada R. Sonographic appearance of mucocele of the appendix // J. Clin. Ultrasound. – 1984. – Vol. 12. – № 6. – pp. 333–337.
7. Horgan J.G., Chow P.P., Richter J.O. etc. CT and sonography in the recognition of mucocele of the appendix // Amer. J. Roentgenol. – 1984. – Vol. 143. – № 5. – pp. 959–962.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГФА – БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА У ДЕТЕЙ СО СРЕДНЕТЕЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ



Николай Александрович СМИРНОВ, к. м. н.,
врач аллерголог-иммунолог
Клиника «МЕДСИ» – Американский медицинский центр

Реферат

У детей с астмой, длительно получавших терапию средними дозами ИГК, применение БДП на основе ГФА способно привести к более значимой редукции поддерживающей дозы ИГК при сохранении контроля над заболеванием, чем использование БДП-ХФК. Однако превосходства в клинической эффективности препарата БДП-ГФА все же недостаточно для того, чтобы рекомендовать одномоментное двукратное сокращение поддерживающей дозы ИГК всем больным при переводе с фреонового на бесфреоновый пропеллент.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, беклометазон дипропионат, гидрофлюороалкалин, хлорфлуорокарбон.

Abstract

In children with asthma receiving long-term therapy with moderate IGC administration of HFA-BDP can result in more significant reduction of the IGC maintenance dose with retained control over the disease compared with the use of CFC-BDP. However, superiority in clinical efficacy is not sufficient enough to recommend single-step two-fold reduction of IGC maintenance dose to all patients switching from Freon to Freon-free propellant.

Keywords: bronchial asthma, children, beclomethasone dipropionate, hydrofluoroalkane, chlorofluorocarbon.

В последнее десятилетие ингаляционные кортикостероиды (ИГК) стали средством первого выбора в лечении бронхиальной астмы [1, 2, 5]. Эффективность терапии ИГК во многом зависит от уровня их депозиции в легких [7, 13]. Создание способов доставки ИГК, обеспечивающих адекватное поступление ингалируемого препарата в легкие, является важным условием эффективного лечения этого заболевания у взрослых и детей.

Одним из наиболее перспективных бесфреоновых пропеллентов, созданных в последнее время, является гидрофлюороалкалин-134а (ГФА), применение которого позволило значительно улучшить депозицию лекарственных средств в легочной ткани [9, 10]. Ранее проведенные радиоизотопные исследования показали, что назначение беклометазона дипропионата (БДП) совместно с ГФА в качестве пропеллента приводит к более значительному отложению ИГК в легких при снижении орофарингеальной депозиции [11]. Депозиция БДП в легких у здоровых добровольцев и больных астмой

достигает 51–60% при использовании в качестве пропеллента ГФА, по сравнению с <10% – при применении ХФК [11, 16]. Увеличение легочной депозиции ИГК предполагает более высокую клиническую эффективность этих препаратов и достижение контроля над астмой при использовании более низких доз [7].

В России БДП является наиболее часто назначаемым ИГК при бронхиальной астме [4]. Перевод больных со стабильной астмой, длительно получавших терапию БДП-ХФК, на БДП-ГФА ставит перед врачом вопрос о целесообразности снижения дозы. В настоящее время имеются противоречивые рекомендации, касающиеся этого вопроса. Так, в исследовании, выполненном Pedersen S. et al., предлагается двукратная редукция поддерживающей дозы ИГК при переводе больного с БДП-ХФК на БДП-ГФА [14]. В рекомендациях польских исследователей содержатся данные о равной эффективности БДП, назначенного в форме ХФК или ГФА [12]. Наконец, Британское руководство по лечению бронхиальной астмы (2003) не рекомендует сразу сокращать

поддерживающую дозу ИГК при смене пропеллента [6].

Цель настоящего исследования – доказать, что у детей с астмой, длительно получавших терапию средними дозами ИГК, применение БДП на основе ГФА способно привести к более значимой редукции поддерживающей дозы ИГК при сохранении контроля над заболеванием, чем использование БДП-ХФК.

Материалы и методы

В работу были включены 42 ребенка со среднетяжелой (по классификации GINA 2002) бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 16 лет при соблюдении следующих условий:

- получение информированного согласия ребенка и его родителей на участие в исследовании;
- подтвержденная обратимость бронхиальной обструкции (прирост ОФВ₁ > 12% при проведении

После начального обследования, включавшего определение выраженности симптомов заболевания, показателей легочной функции и уровня бронхиальной гиперреактивности, больные случайным образом были отнесены к одной из двух групп (дизайн – простое слепое рандомизированное исследование в параллельных группах).

Пациентам 1-й группы был назначен БДП-ГФА (Beclazone Eco EasyBreath, IVAX) в дозе 400 мкг/сутки, 2-й группе – БДП-ХФК (Beclazone EasyBreath, IVAX) в эквивалентной дозе. Все больные имели возможность дополнительно применять симптоматическую терапию (сальбутамол по необходимости).

Длительность исследования составляла 16 недель. В течение 1-го месяца все больные получали исходную дозу БДП (400 мкг/сутки). В дальнейшем, каждые 4 недели предпринимались попытки снижения поддержива-

СОЗДАНИЕ СПОСОБОВ ДОСТАВКИ ИГК, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ АДЕКВАТНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ ИНГАЛИРУЕМОГО ПРЕПАРАТА В ЛЕГКИЕ, ЯВЛЯЕТСЯ ВАЖНЫМ УСЛОВИЕМ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

пробы с b2-агонистом) в течение предшествующих 12 месяцев;

- долговременная терапия (не менее 6 месяцев) ИГК в средних дозах (БДП 400–800 мкг в сутки, будесонид 400–800 мкг в сутки, флутиказона пропионат 200–400 мкг в сутки);
- достижение критериев хорошо контролируемой астмы на протяжении последних 3 месяцев:
 - дневные симптомы в течение ≤ 2 дней в неделю,
 - ночные симптомы ≤ 1 в месяц,
 - потребность в ингаляциях сальбутамола ≤ 4 применения в неделю,
 - отсутствие обострений астмы в течение последних 3 месяцев,
 - ОФВ₁ > 80% от должностного значения,
 - суточная лабильность бронхов ≤ 20%,
 - отсутствие нежелательных явлений на фоне терапии ИГК;
- средний уровень бронхиальной гиперреактивности (кумулятивная доза метахолина, приводящая к снижению ОФВ₁ на 20% и более (ПД₂₀) от 0,03 до 0,24 мг);
- подтвержденная способность правильно пользоваться ингалятором, пикфлоуметром, адекватно оценивать свое состояние.

В работу не включались дети, которые в течение предшествующих 3 месяцев получали терапию системными кортикостероидами или были госпитализированы из-за обострения астмы. Критерии исключения препятствовали участию в исследовании лиц с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, имеющих анамнез курения, гиперчувствительность к изучаемым препаратам, получавших лечение методом специфической иммунотерапии, одновременно участвовавших в других клинических исследованиях.

ющей дозы ИГК на 100 мкг/сутки (рисунок 1). Доза ИГК снижалась в случае, если:

- течение заболевания соответствовало всем критериям хорошо контролируемой астмы (см. выше);
- величина бронхопровоцирующей дозы метахолина (ПД₂₀) значимо не изменялась (допускалось снижение ПД₂₀ ≤ 10% по сравнению с исходным уровнем).

В случае развития обострения астмы рекомендовались следующие мероприятия:

- при легком обострении (снижение утреннего ПСВ на 20–30% и/или появление ночных приступов астмы на протяжении ≥ 2 дней подряд) ребенок увеличивал частоту применения сальбутамола;
- при среднетяжелом обострении (снижение утреннего ПСВ > 30% и/или возрастании потребности в сальбутамоле > 3 ингаляций в сутки на протяжении ≥ 2 дней подряд) больной начинал прием преднизолона в дозе 15–30 мг в сутки на протяжении 5–7 дней и увеличивал дозу БДП до 400 мкг/сутки в течение последующего месяца;
- при тяжелом обострении астмы (любом обострении, потребовавшем госпитализации / интенсивной терапии), после оказания необходимой помощи ребенок исключался из исследования.

Во время каждого планового визита (исходно, через 4, 8, 12 и 16 недель после начала терапии) проводилось обследование детей, включавшее оценку выраженности дневных и ночных симптомов астмы, потребности в бронхолитической терапии, проведение суточной пикфлоуметрии, исследование функции внешнего дыхания, выполнение бронхопровокационной пробы с метахолином с определением кумулятивной дозы [3], оценку частоты развития нежелательных явлений методом стандартного открытого вопроса.

Исходно и по завершении исследования проводилась оценка качества жизни (КЖ) детей с использованием специфического вопросника Paediatric asthma quality of life questionnaire (PAQLQ) [8].

Статистическая обработка проводилась с использованием методов описательной статистики, реализованной в пакете статистической программы SPSS 12.0. Межгрупповые значимые различия определялись с помощью дисперсионного анализа. Статистически значимый уровень различий принимался при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 42 ребенка со среднетяжелой бронхиальной астмой (26 мальчиков и 16 девочек). У всех больных отмечалась atopическая форма заболевания (сенсibilизация к домашней пыли – у 40 де-

дилось с мая по июль, что совпадало с обострением астмы у части пациентов с пылевой сенсibilизацией). Таким образом, к 4-й неделе лечения попытка дальнейшего снижения поддерживающей дозы была проведена у 14 (66,7%) детей.

В группе пациентов, которым был назначен БДП-ГФА, 4-недельный курс этого препарата также привел к некоторому ухудшению течения астмы. В определенной степени это также может быть связано с некоторым снижением поддерживающей дозы топического кортикостероида (с 514 до 400 мкг/сутки) и сезонным колебанием выраженности симптомов. При этом статистически значимого изменения частоты дневных ($0,36 \pm 0,06$ и $0,43 \pm 0,08$) и ночных ($0,04 \pm 0,01$ и $0,04 \pm 0,01$) проявлений астмы не отмечалось. Потребность в симптоматической бронхолитической терапии возросла до $2,76 \pm 0,62$ ингаляции в месяц. Все критерии хорошо контро-

В ТЕЧЕНИЕ 1-ГО МЕСЯЦА ВСЕ БОЛЬНЫЕ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ, ПОЛУЧАЛИ ИСХОДНУЮ ДОЗУ БДП (400 МКГ/СУТКИ). В ДАЛЬНЕЙШЕМ, КАЖДЫЕ 4 НЕДЕЛИ ПРЕДПРИНИМАЛИСЬ ПОПЫТКИ СНИЖЕНИЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗЫ ИГК НА 100 МКГ/СУТКИ

тей, пыльце растения – у 32). Средний возраст пациентов составил $13,2 \pm 0,5$ года. Длительность заболевания варьировала от 5,4 до 7,5 года. Все дети ранее получали долговременную терапию ИГК (БДП – 2 ребенка, флутиказона пропионат – 40 человек), средняя поддерживающая доза топических кортикостероидов составила 522 ± 12 мкг/сутки (по БДП-ХФК). Длительность предшествующей терапии ИГК была равна в среднем $9,4 \pm 1,3$ месяца.

Сформированные группы пациентов были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям (табл. 1). У всех детей отмечалось контролируемое течение заболевания. Исходные показатели качества жизни детей свидетельствовали об умеренном ограничении повседневной активности ($4,8 \pm 0,16$ баллов) и незначительном нарушении эмоционального функционирования пациентов ($5,5 \pm 0,15$ балла). Общий показатель качества жизни составил $5,1 \pm 0,14$ балла.

Назначение больным БДП-ХФК в суточной дозе 400 мкг/сутки в течение 4 недель привело к некоторому возрастанию клинических проявлений бронхиальной астмы. Так, частота дневных приступов возросла с $0,37 \pm 0,06$ до $0,52 \pm 0,11$ балла, ночных симптомов – с $0,03 \pm 0,01$ до $0,05 \pm 0,01$ ($p > 0,05$). Средняя потребность в симптоматической терапии увеличилась до $4,26 \pm 0,86$ ингаляции в месяц. При этом всем критериям хорошо контролируемого течения заболевания спустя 4 недели от начала исследования соответствовало 14 детей (66,7%). У этих больных также не отмечалось значимого снижения кумулятивной дозы метахолина при проведении бронхопровокационного теста.

Ухудшение контроля над астмой у части больных (7/21, 33%) могло быть связано с некоторым уменьшением поддерживающей дозы БДП (с 530 до 400 мкг/сутки), а также с сезонной вариабельностью симптомов заболевания (включение детей в исследование прово-

лируемой астмы к окончанию 4 недель исследования присутствовали у 18/21 (85,7%) детей.

Таким образом, начальное снижение дозы ИГК на 114–130 мкг в сутки привело к ухудшению контроля над астмой у 33,3% детей, получавших БДП-ХФК, и у 14,3% больных, которым был назначен бесфреоновый БДП.

В течение последующих 12 недель в каждой группе больных продолжалась терапия ингаляционным кортикостероидом, при этом каждые 4 недели в случае сохранения контроля над симптомами заболевания и исходного уровня бронхиальной гиперреактивности доза БДП снижалась на 100 мкг/сутки.

За этот период было зарегистрировано 37 обострений астмы. При этом на фоне лечения БДП-ХФК отмечалось 5 среднетяжелых и 16 легких обострений, при назначении БДП-ГФА – 2 среднетяжелых и 14 легких обострений. Случаев развития тяжелых обострений заболевания, потребовавших госпитализации пациента или необходимости проведения интенсивной терапии, отмечено не было.

К моменту завершения исследования в группе детей, получавших БДП-ХФК, 13 пациентов получали БДП в дозе 400 мкг/сутки, 1 – 300 мкг/сутки, 1 – 200 мкг/сутки, 6 детям удалось снизить дозу препарата до 100 мкг/сутки. Среди детей, получающих дозу 400 мкг/сутки, попытка снижения дозы (до 200–300 мкг) была произведена у 5 человек. Однако развитие среднетяжелых обострений астмы потребовало назначения системной стероидной терапии и возвращения к исходной дозе ИГК. Средняя поддерживающая доза БДП в этой группе больных к завершению исследования составила 300 мкг/сутки (рис. 2).

Титрование дозы ингаляционного кортикостероида в группе детей, получавших БДП с бесфреоновым носителем, привело к следующим результатам. К 16-й неделе

исследования 7 детей продолжали получать 400 мкг БДП в сутки, 2 ребенка – 300 мкг/сутки и 12 детей – 100 мкг/сутки. Среди пациентов, продолжающих получать исходную дозу ингаляционного кортикостероида, у 2 из 7 производились попытки редукции дозы до 200 мкг/сутки, однако развитие среднетяжелых обострений астмы обусловило необходимость возвращения исходной дозы препарата. Течение астмы у 5 пациентов из этой группы не позволило предпринять попытки снижения дозы препарата в течение периода исследования (в 3 случаях – из-за высокой частоты дневных/ночных симптомов, в 2 случаях – из-за снижения PD_{20} метахолина). Средняя поддерживающая доза ингаляционного кортикостероида в группе детей, получавших БДП-ГФА, к 16-й неделе исследования составила 219 мкг/сутки ($p < 0,001$ по сравнению с группой БДП-ХФК).

К моменту завершения исследования всем крите-

неделе исследования, $p > 0,05$). Не было зарегистрировано достоверного изменения величины PD_{20} у детей, получавших БДП с фреоновым пропеллентом (исходно $0,06 \pm 0,02$ мг, к 16-й неделе исследования – $0,09 \pm 0,02$ мг, $p > 0,05$).

Показатели качества жизни детей, получавших БДП в сочетании с ГФА, к 16-й неделе терапии практически не изменились: параметр «активность» возрос с $4,7 \pm 0,2$ до $4,8 \pm 0,3$ балла, «эмоциональное функционирование» – с $5,5 \pm 0,2$ до $5,6 \pm 0,2$, значение шкалы «симптомы» снизилось с $5,0 \pm 0,3$ до $4,9 \pm 0,3$. Показатель «общее качество жизни» не претерпел существенных изменений по сравнению с исходным значением. У больных, применявших фреон-содержащий БДП, была зарегистрирована некоторая тенденция к снижению показателей специфического качества жизни: «активность» – с $4,9 \pm 0,2$ до $4,5 \pm 0,3$ ($p > 0,05$), «симптомы» – с $4,8 \pm 0,2$ до $4,4$

В ИССЛЕДОВАНИЕ БЫЛО ВКЛЮЧЕНО 42 РЕБЕНКА СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (26 МАЛЬЧИКОВ И 16 ДЕВОЧЕК). У ВСЕХ БОЛЬНЫХ ОТМЕЧАЛАСЬ АТОПИЧЕСКАЯ ФОРМА ЗАБОЛЕВАНИЯ (СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ – У 40 ДЕТЕЙ, ПЫЛЬЦЕ РАСТЕНИЯ – У 32)

риям хорошо контролируемого течения астмы соответствовало 12 (57,1%) детей из группы БДП-ХФК и 15 (71,4%) детей, получавших БДП-ГФА. Отсутствие контроля над симптомами и проявлениями астмы было связано с высокой частотой дневных симптомов (у 6/9 и 4/6 детей соответственно), ночных проявлений астмы (у 2/9 и 2/6), более значительной потребностью в бронхолитиках (у 5/9 и 3/6), а также с возрастанием суточной лабильности бронхов $> 20\%$ (у 2/9 и 1/6).

У детей с астмой на фоне титрования дозы ИГК не отмечалось существенного и статистически значимого изменения скоростных параметров легочной функции. Однако показатель $ОФВ_1$ на 8-й и 12-й неделях исследования был несколько выше в группе пациентов, получавших БДП-ГФА, чем у детей на фоне лечения БДП-ХФК. Среднесуточная лабильность бронхов, начиная со 2-го визита, существенно не изменялась на фоне терапии БДП-ГФА. Однако к 16-й неделе лечения была зарегистрирована тенденция к увеличению показателя СЛБ на фоне терапии фреон-содержащим БДП (с $15,4 \pm 3,5\%$ до $22 \pm 4,7\%$, $p > 0,05$).

Проведение бронхопровокационной пробы с метахолином на фоне титрования дозы ИГК позволяет определить возрастание степени воспаления дыхательных путей и может служить дополнительным показателем недостаточной эффективности проводимой противовоспалительной терапии (рис. 3). Величина кумулятивной дозы метахолина, приводящей к 20% снижению $ОФВ_1$ (PD_{20}) была определена по завершении исследования у 14 детей, получавших БДП-ХФК и у 17 пациентов, принимавших БДП-ГФА. Анализ полученных данных показал, что уровень бронхальной гиперреактивности имел тенденцию к снижению на фоне терапии БДП с использованием гидрофлюороалкалина в качестве пропеллента (PD_{20} – $0,08 \pm 0,02$ мг исходно и $0,14 \pm 0,05$ мг к 16-й

$\pm 0,3$ ($p > 0,05$), «эмоциональное функционирование» – с $5,4 \pm 0,2$ до $5,2 \pm 0,3$ ($p > 0,05$), общее КЖ – с $5,0 \pm 0,2$ до $4,7 \pm 0,3$ ($p > 0,05$).

Терапия БДП с использованием в качестве пропеллента гидрофлюороалкалина или хлорфлюорокарбона не приводила к возникновению таких нежелательных лекарственных реакций, как ротоглоточный кандидоз, першение в горле, дисфония и приступообразный кашель после ингаляции.

Таким образом, назначение бесфреонового БДП позволяет снизить поддерживающую дозу ИГК у большего числа детей с исходно контролируемым течением астмы (у 66,7% против 38%, получавших БДП-ХФК). Средняя поддерживающая доза БДП к моменту завершения исследования была также достоверно ниже у детей, получавших БДП-ГФА (219 мкг/сутки против 300 мкг/сутки на фоне приема БДП-ХФК, $p < 0,05$). Число детей с хорошо контролируемой астмой при завершении исследования было выше на фоне приема БДП-ГФА, чем при использовании БДП-ХФК (71,4% против 57,1%). Кроме того, в период титрования дозы ИГК на фоне приема БДП-ГФА отмечалось более редкое развитие обостре-



ний астмы, чем при назначении БДП с фреоновым пропеллентом (среднетяжелые обострения – 2 и 5, легкие – 14 и 16 соответственно). При этом выраженность дневных и ночных симптомов заболевания, потребность в бронхолитиках, значение ОФВ₁, СЛБ и величина бронхопровоцирующей дозы метахолина в обеих группах больных достоверно не различались. Показатели, характеризующие качество жизни, на фоне снижения поддерживающей дозы ИГК, также существенно не изменились.

Полученные данные подтверждают более высокую клиническую эффективность БДП-ГФА по сравнению с БДП-ХФК у больных астмой. Более значительное снижение поддерживающей дозы БДП при сохранении стабильного уровня бронхиальной гиперреактивности и контроля над астмой может косвенно свидетельствовать о более выраженном противовоспалительном действии БДП-ГФА, что связано с увеличением респираторной фракции ИГК.

Однако, по нашему мнению, превосходство в клинической эффективности препарата БДП-ГФА все же недостаточно для того, чтобы рекомендовать одномоментное двукратное сокращение поддерживающей дозы ИГК всем больным при переводе с фреонового на бесфреоновый пропеллент. Этот аргумент подтверждается тем фактом, что у трети детей на фоне титрования дозы бесфреонового БДП отмечалось возрастание частоты симптомов заболевания, увеличение показателя СЛБ или развитие различных по выраженности обострений астмы. Более резкая редукция дозы противовоспалительного препарата у этих больных может привести к развитию тяжелого обострения астмы.

При переводе больного с фреонового на бесфреоновый БДП, наверное, более целесообразно следовать осторожным рекомендациям Британского руководства по лечению астмы [6], не предполагающим резкого одномоментного сокращения поддерживающей дозы ИГК при смене пропеллента. Однако спустя 1-3 месяца при контролируемом течении бронхиальной астмы необходимо предпринять попытку снижения дозы топического кортикостероида на 25–50%.

Выводы

- Применение беклометазона дипропионата с пропеллентом в виде гидрофлюороалкалина позволяет снизить поддерживающую дозу ИГК у большего числа больных, чем применение фреон-содержащего БДП (у 66,7% и 38% соответственно).
- Назначение БДП с гидрофлюороалкалином приводит к более существенной редукции поддерживающей дозы ингаляционного кортикостероида у детей с хорошо-контролируемой среднетяжелой астмой, чем назначение БДП с хлорфлюорокарбоном (до 219 и 300 мкг/сутки, соответственно).
- При переводе больного с фреонового на бесфреоновый БДП целесообразно использовать ту же суточную дозу препарата. При сохранении контролируемого течения астмы, через 1-3 месяца необходимо уменьшить поддерживающую дозу препарата на 25–50%. Этот подход позволяет добиться значи-

мого снижения поддерживающей дозы ИГК у большинства больных без риска утраты эффективного контроля над симптомами и проявлениями бронхиальной астмы. ■

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Перевод 2002 г. – Москва: Атмосфера. – 2002. – 160 с.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». – М.: Артисфо Паблишинг, 1997. – 93 с.
3. Стандартизация тестов легочной функции. Официальный отчет Европейского респираторного общества // Пульмонология. – 1993 (Приложение). – 92 с.
4. Чучалин А. Г., Смоленов И. В., Огородова Л. М. и др. Фармакоэпидемиология детской астмы: результаты многоцентрового российского ретроспективного исследования (ФЭДА-2000) // Пульмонология – 2001. – Приложение – С. 3–20.
5. Barnes P. J., Pedersen S., Busse W. W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998 – Vol. 157. – N. 3, March – S1S53.
6. *British Guideline on the Management of Asthma* // *Thorax* – 2003 – 58 (Suppl 1): P. 1 – i92.
7. Jackson C., Lipworth B. Optimizing inhaled drug delivery in patients with asthma // *Br. J. Gen. Pract.* – 1995 – 45, P. 683-687.
8. Juniper E. F. Quality-of-life considerations in the treatment of asthma // *PharmacoEconomics.* – 1995. – Vol. 8, N 2. – P. 123–138.
9. Leach C. L. Approaches and challenges to use freon propellant replacements // *Aerosol Sci. Technol.* – 1995 – N. 22 – P. 328-334.
10. Leach C. L. Enhanced drug delivery through reformulating MDIs with HFA propellants – drug deposition and its effect on preclinical and clinical programs. Dalby, RN Bryon, PR Farr, SJ eds. *Respiratory drug delivery V proceedings* – 1996 – P. 133-144. Interpharm Press Buffalo Grove, IL.
11. Leach C. L., Davidson P., Heilman J., et al. Improved lung deposition and decreased oropharyngeal deposition with a new CFC-free beclomethasone metered dose inhaler. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997 – N. 155 – A667.
12. Milanowski J., Quattrone J., Perrin V. L. Inhaled beclomethasone (BDP) with non-CFC propellant (HFA 134a) is equivalent to BDP-CFC for the treatment of asthma // *Respir Med.* – 1999. – Apr; 93 (4): 245-51.
13. Newman S. P., Pavia D., Clarke S. W. Improving the bronchial deposition of pressurized aerosols. // *Chest* – 1981. – N. 80 – P. 909-914.
14. Pedersen S., Warner J., Wahn U., Staab D. et al. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children // *Pediatrics.* – 2002. – Vol. 109. No. 6, P. e92.
15. Warren S. J., Rowe A. M., Taylor G. Efficient lung deposition of beclomethasone dipropionate via a novel multidose dry powder inhaler compared to a conventional pressurized metered dose inhaler // *Pharm. Res.* – 1997 – N14(suppl), P131-132.

НОВОСТИ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ ПОВЫШАЮТ РИСК ИНФАРКТА

Группа ученых из разных стран обнаружила, что препараты кальция могут почти на треть повысить риск инфаркта миокарда.



Пищевые добавки на основе кальция назначаются для профилактики и лечения остеопороза – распространенного заболевания, сопровождающегося снижением плотности костной ткани. Исследователи из Новой Зеландии, Великобритании и США провели метаанализ 11 рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний кальцийсодержащих препаратов с участием 12 тысяч пациентов. После введения поправок на различный дизайн испытаний выяснилось, что регулярный прием добавок с каль-

цием повышает риск развития инфаркта в среднем на 30%. Эта связь прослеживалась во всех проанализированных отчетах и не зависела от вида препарата, а также от пола и возраста участников.

Предыдущие исследования не выявили взаимосвязи между содержанием кальция в пищевых продуктах и риском сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому полученные результаты относятся только к кальцийсодержащим биодобавкам. Исследователи подчеркнули, что, учитывая весьма умеренный эффект препаратов кальция на плотность костной ткани и частоту переломов при остеопорозе, рекомендации по его назначению нуждаются в пересмотре.

BMJ-British Medical Journal

АЛЬТЕРНАТИВА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Исследователи из Университета Сан-Франциско показали первый в мире прототип искусственной имплантируемой почки. Устройство состоит из тысяч микроскопических фильтров и берет на себя функции поддержания

водно-солевого баланса настоящей почки. Оно было разработано в сотрудничестве инженеров, биологов и врачей, возглавляемых д-ром Шуво Роем (Shuvo Roy) из отделения биоинженерии и терапевтических наук.

Система ранее доказала свою эффективность, но первая использовавшаяся модель была размером с... комнату. Цель д-ра Роя – создать устройство, поместить в него живые клетки почки и уменьшить его размер до чашки кофе. В последующем устройство будет имплантировано в организм без необходимости проводить иммуносупрессивную терапию и позволит пациентам жить более нормальной жизнью. Команда исследователей уже провела исследования на животных и готова приступить к клиническим испытаниям через пять-семь лет.

Устройство создается как альтернатива трансплантации почки, ведь число доноров почек всегда ограничено. Искусственная почка уменьшит смертность от почечной недостаточности и снизит затраты на здравоохранение. Хроническая почечная недостаточность поражает в США более 500 тысяч людей →

каждый год и вылечивается исключительно трансплантацией почки. Заболеваемость растет примерно на 5–7% в год, так как заболевания почек напрямую связаны с диабетом и гипертонией. Трансплантат почки очень сложно получить: лишь 17 тысяч донорских почек были доступны в прошлом году, в то время как в очереди стоят 85 тысяч человек (данные донорской сети США).

Примерно 350 тысяч пациентов находятся на диализе, который отнюдь не панацея. Его стоимость – почти \$75 тысяч на пациента в год. Сеансы диализа обычно проводятся три раза в неделю по три-пять часов, в процессе диализа кровь циркулирует через внешние фильтры и очищается. Эта изнурительная процедура способна заменить функцию почки лишь на 13%. В результате только 35% пациентов выживают в течение пяти лет.

Постоянная нехватка доноров означает, что тысячи пациентов умирают каждый год в ожидании трансплантата. Имплантируемое устройство призвано решить данную проблему. Двухуровневая система использует гемофильтр для удаления токсинов из крови, здесь применяются последние достижения тканевой инженерии в выращивании почечных тубулярных клеток для обеспечения других биологических функций здоровой почки. Движение в фильтре осуществляется под воздействием собственного кровяного давления, тем самым исключая необходимость в насосе и источнике питания.

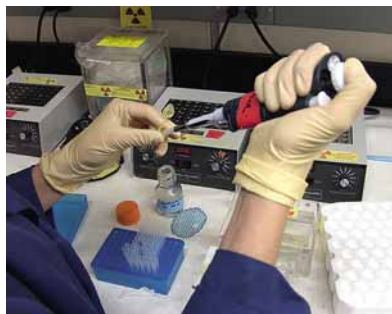
На первом этапе проекта, который можно считать завершенным, работа фокусировалась на технологиях, способствующих уменьшению размеров устройства и проведении исследований на животных. На втором, текущем этапе, проводится сложная работа по приспособлению устройства для человека.

Source: University of California – San Francisco

Posted in: Device / Technology News | Medical Condition News

СОЗДАНО НОВОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ФИЛЬТРАЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ

Команда, возглавляемая учеными из Центрального госпиталя Массачусетса (Massachusetts General Hospital), разработала новый микрогидродинамический аппарат для быстрой и точной фильтрации нейтрофилов – наиболее распространенного типа лейкоцитов – из небольших образцов крови. Устройство поможет в сборе информации о работе иммунной системы в ответ на травматическое повреждение. Устройство, описанное в журнале *Nature Medicine*, может быть приспособлено для фильтрации почти любого типа клеток.



«Нейтрофилы представляют большой интерес для исследователей и клиницистов, но их сбор и обработка является трудной задачей. С помощью устройства будет возможно провести ряд новых исследований, основанных на клеточно-специфичных геномах», – говорит глава исследования д-р. Кеннет Коц (Kenneth Kotz), из Центра медицинской инженерии госпиталя Массачусетса. Нейтрофилы – первая линия обороны против инфекции и травм, ранее им отводилась простая роль: например, высвобождать антибактериальные протеины и поглощать патогены. Но результаты недавних исследований показали, что нейтрофилы играют несколько более важную комплексную роль как при хроническом, так и при остром воспалении, особенно в активации иммунной системы

в ответ на повреждение.

Изучение особенностей экспрессии генов и синтеза протеинов в нейтрофилах поможет собрать информацию об иммунном ответе. Стандартная процедура сбора клеток для анализа – трудная задача и занимает более двух часов. Для ее осуществления требуется достаточно большой объем крови. При этом нейтрофилы весьма чувствительны к транспортировке, тряске и легко активируются, меняя молекулярную структуру. В них содержится очень мало РНК, которая необходима для исследований в области экспрессии генов.

Базируясь на опыте, полученном в предыдущих исследованиях, по созданию устройств для фильтрации CD4 T для диагностики ВИЧ или выделения циркулирующих опухолевых клеток, команда д-ра Коца создала систему, которая собирает нейтрофилы из микролитрового объема менее чем за пять минут и уменьшает риск активации клеток в процессе. Благодаря усилиям соавторов устройство было протестировано в шести клинических центрах, занимающихся изучением иммунного ответа на травму. Анализируя образцы от 26 пациентов с серьезными ожогами или другой травмой, была обнаружена комплексная экспрессия генов, которая смешалась спустя 28 дней после травмы, возможно, отражая сложные взаимодействия между различными компонентами иммунной системы.

По этому поводу д-р Коц сказал: «До сих пор было практически невозможно изучать нейтрофилы на таком уровне, какого добились мы. Новая технология по фильтрации клеток намного быстрее и точнее, чем любая другая, она может быть использована для фильтрации любого типа клеток».

Source: Massachusetts General Hospital

Posted in: Device / Technology News | Medical Science News | Medical Condition News



ПЕРВЫЙ ПРОТЕЗ, УПРАВЛЯЕМЫЙ МОЗГОМ

Кристиан Кандбауэр (Christian Kandlbauer), потерявший обе свои руки в результате электротравмы, использует в повседневной жизни первый в своем роде протез руки, управляемый исключительно силой разума.

В 2008-м Отто Бок (Otto Bock) представил публике прототип первого в мире протеза конечности, управляемого мозгом. Теперь компания выпустила первый протез, подходящий для ежедневного использования. Эту уникальную разработку Кристиан Кандбауэр носит на левой стороне. Благодаря протезу он стал более самостоятельным, может самостоятельно добраться до места работы на машине.

Протезируя пациентов, ученые из Института реабилитации Чикаго и Центрального госпиталя Вены работают вместе. Они используют технологию целевой мышечной реиннервации (Targeted Muscle Reinnervation) от д-ра Тода Куйкена (Todd Kuiken). Данная процедура включает перемещение резидуальных нервов на грудные мышцы так, чтобы сигналы, поступающие из мозга, контролировали протез.

Успеху также способствует уменьшение веса протеза на 2,5 кг и ощущение «настоящей руки». В лабораторных условиях с помощью микросенсоров, интегрированных в указательный палец, Кристиан Кандбауэр, по его словам, получил те же ощущения в конечности, как до ава-

рии. Для усовершенствования данной технологии потребуется время. Появление сенсорного протеза на рынке ожидается приблизительно через четыре года.

Source: OTTO BOCK HEALTHCARE
Posted in: Device / Technology News | Medical Condition News

КОХЛЕАРНЫЙ ИМПЛАНТАТ НА ОБА УХА

Операция по вживлению кохлеарного имплантата, способного проводить звук в оба уха, выполнена в Центре кохлеарной имплантации Южной Англии (SOECIC), расположенном в Университете Саутгемптона.

Кохлеарный имплантат – это прибор, позволяющий вернуть слух некоторым пациентам с выраженной или тяжелой потерей слуха сенсоневральной этиологии. Кохлеарный имплантат состоит из внешней и внутренней (имплантируемой) части.

Во внешней части находятся: микрофон, микропроцессор для преобразования звука в электрические импульсы, радиопередатчик. Звуковой процессор – это электронное устройство, функция которого заключается в улавливании звуков от микрофона, кодировании их в последовательные электрические импульсы и передаче этих импульсов непосредственно на кохлеарный имплант. Имплантируемая часть содержит: радиоприемник-дешифратор сигналов, цепочку электродов, которые вживляются в улитку. Цепочка электродов – самая сложная часть имплантата. Прибор воздействует слабыми токами прямо на слуховой нерв,

который затем посылает сигналы мозгу, где они интерпретируются как звук.

Джулия Бритон, один из руководителей центра, комментирует: «За 20 лет работы в SOECIC было проведено вживление более 500 разных типов имплантатов. Некоторым пациентам проведена установка сразу двух имплантатов, по одному в каждое ухо. Разница между такими имплантатами и устройством, описанным в статье, в том, что последнее проводит звук в оба уха одновременно».

Операция по вживлению кохлеарного имплантата способного проводить звук в оба уха, проведена в SOECIC Майком Принглом (Mike Pringle), консультантом-отоларингологом, работающим в Госпитале королевы Александры в Портсмуте. Он сказал: «Данный имплантат отличается от остальных тем, что он один на оба уха. У него две цепочки электродов; одна идет непосредственно сразу во внутреннее ухо, а другая под скальпом по поверхности черепа в другое ухо. Преимущество данного устройства в двустороннем звуке. Имея два слышащих уха, легче ориентироваться в шумных местах и локализовать источники звука. В данном устройстве лишь один процессор и один радиоприемник, и оно значительно дешевле, чем два отдельных имплантата».

SOURCE South of England Cochlear Implant Centre, University of Southampton

Posted in: Device / Technology News | Medical Procedure News | Medical Condition News

ХИРУРГИЧЕСКИЕ РОБОТЫ МОГУТ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ДЛЯ ТЕЛЕАНЕСТЕЗИИ

Существующие хирургические роботизированные системы могут быть использованы для комплексной региональной анестезии, позволяя анестезиологам осуществлять роботизированные манипуляции в удаленных локациях. Таковы результаты исследования, →



опубликованного в журнале *Anesthesia & Analgesia*, официальном журнале Международного научно-исследовательского сообщества анестезиологов (International Anesthesia Research Society).

Хотя проведение региональной анестезии с помощью роботизированных систем пока остается строго в экспериментальных рамках, по мнению д-ра Патрика Тиже (Patrick J. Tighe) и его коллег из Университетского медицинского колледжа Флориды (University of Florida College of Medicine), данное исследование демонстрирует, что многоцелевые хирургические системы могут быть адаптированы для блока нервов. Исследователи провели несколько операций для оценки возможности осуществления региональной анестезии с помощью роботизированных систем. Для этого использовали существующую роботизированную систему «Да Винчи», состоящую из четырех манипуляторов вкуче с камерой высокого разрешения, которая используется для осуществления различных видов хирургических вмешательств.

Процедуры не производились на живых людях, использовался ультразвуковой фантом, симулирующий изображение, наблюдаемое анестезиологом в процессе проведения манипуляций под контролем ультразвука. Анестезиолог присутствовал в операционной, но располагался спиной к манипуляторам и условному пациенту, используя пульт управления системы «Да Винчи». После установления ультразвукового датчика, анестезиолог успешно проводил условную процедуру блока нерва, включающую определение расположения нерва, введение иглы и инъекции. Роботизированная система в дальнейшем была использована для выполнения технически более сложной процедуры региональной анестезии: помещения перинеурального катетера для длительного блока нерва. Хотя



некоторые этапы необходимо осуществлять вручную, большинство действий данной сложной процедуры были выполнены оператором «Да Винчи».

«Симуляция показала, что роботизированная региональная анестезия возможна с использованием существующего технического и клинического оборудования. Целью дальнейшей работы в данном направлении является оптимизации интерфейса с оснащением для блока нерва», – написал д-р Тиже. В будущем роботизированные технологии, возможно, будут использоваться для проведения «телеанестезий». «Квалифицированных региональных анестезиологов, которые удовлетворяют требованиям, очень немного. И если будущие исследования покажут практическую ценность данной технологии, один высококвалифицированный анестезиолог сможет осуществить десятки специализированных блоков нервов пациентам по всему свету в один день. При этом присутствие анестезиолога в операционной все же обязательно в связи с необходимостью наблюдать за пациентом, следить за возможностью появления осложнений и осуществить анестезию в случае неудачи при проведении телеанестезии», – прокомментировал главный редактор *Anesthesia & Analgesia* д-р. Стивен Шафер

(Steven L. Shafer) из Университета Колумбии.

Source : Anesthesia & Analgesia
Posted in: Device / Technology News | Medical Procedure News

НОВЫЙ ТЕСТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Диагностика туберкулеза с появлением нового теста максимально упрощается. С помощью теста можно не только диагностировать заболевание, но и определять лекарственноустойчивые формы менее чем за два часа, причем более точно, чем позволяющие существующие тесты. Результаты исследования опубликованы в журнале *New England Journal of Medicine*.

В июле 2008 – марте 2009 года в исследовательских центрах, расположенных в Лиме, Баку, Кейптауне, Дурбане и в Мумбаи, было проведено исследование взрослых людей с симптомами, схожими с симптомами легочного туберкулеза или лекарственноустойчивого туберкулеза. Все пациенты были набраны из разных групп людей, среди которых туберкулез, ВИЧ и лекарственноустойчивые формы распространены по-разному. Ученые исследовали образцы мокроты 1730 пациентов с подозрением на туберкулез.

«В настоящее время наиболее часто используется тест, разработанный 125 лет назад.

Он может занять несколько дней в связи с необходимостью выращивания посева, при этом его точность составляет около 50% и для его проведения необходимы квалифицированные кадры. Более того, он не работает у ВИЧ-положительных людей. По результатам исследования, точность диагностики туберкулеза MTB/RIF-теста составила 93,9% у ВИЧ-положительных пациентов и 98,4% – у ВИЧ-негативных пациентов. Xpert MTB/RIF-тест, разработанный Cepheid Inc., использует GeneXpert автоматический процессор для анализа образцов. В тесте используется известная технология ПЦР для создания многих копий бактериальной ДНК в образце для анализа. Интересно, что эта технология первоначально создана для Почтовой службы США в помощь при диагностике сибирской язвы в почте, а затем была адаптирована для диагностики туберкулеза», – отмечает Los Angeles Times.

Новый тест может выполнить специалист без особой подготовки, что чрезвычайно ценно. Предполагается, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) скоро рекомендует к использованию подобные тесты в странах – участницах исследования. Полученные результаты, вероятно, произведут революцию в лечении туберкулеза.

Скорость, точность и чувствительность, с которыми производится тест, впечатляют. В течение двух часов можно установить не только диагноз, но и спектр лекарств, которые необходимо использовать.

Однако у теста имеются ограничения. До настоящего времени он использовался только в сравнительно хорошо оборудованных лабораториях и еще не был испытан в местах с большим количеством пыли или проблемами с электропитанием, которые могут вызвать затруднения. Другим важным аспектом является цена, по по-

воду которой до сих пор ведутся дебаты. Даже с большой скидкой она, скорее всего, будет составлять около 8 долларов США за несколько обычных тестов.

Автор исследования Марк Перкинс (Mark Perkins), главный научный сотрудник Организации за инновационные новые диагностики (Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND)), утверждает, что его команда, кроме первого исследования, провела еще шесть демонстративных исследований, чтобы посмотреть, как работает тест в реальных условиях, пишет Reuters. Результаты новых исследований, включавших почти 7 тысяч пациентов, показали, что тест сохраняет свою эффективность в диагностике туберкулеза в разных условиях (эти данные еще не опубликованы). Глава FIND Джорджо Росиньо (Giorgio Roscigno) говорит: «Как только ВОЗ рекомендует данный тест к использованию, FIND готова приступить к сотрудничеству с интернациональными партнерами и национальными программами здоровья с целью обеспечения доступа к данной жизненно-важной технологии».

Posted in: Device / Technology News | Disease/Infection News

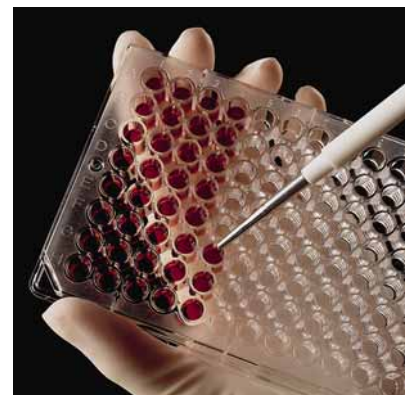
ПРОТИВ ВИЧ

Дендритные клетки являются основными часовыми иммунной системы. 24 часа в сутки и семь дней в неделю они охраняют человека от вирусов и бактерий, сообщая иммунной системе о любой атаке. Однако эти часовые почти всегда неадекватно реагируют на ВИЧ – вирус, вызывающий СПИД. Недавно команда ученых из Медицинского центра Лангон (Langone Medical Center), расположенного в Нью-Йорке, обнаружила рецептор, распознающий ВИЧ, что позволит стимулировать более выраженный иммунный ответ. Об этом сообщено в журнале Nature.

«Это первое сообщение об обнаружении системы, распознающей ретровирусы вроде

ВИЧ. Возможность создавать защитный иммунный ответ против ВИЧ весьма значительна при создании терапевтической или профилактической вакцины против вируса», – говорят д-р Дэн Литтман и глава исследования, профессор молекулярной иммунологии в отделении патологии и микробиологии в Медицинском центре Лангон д-р Мартин Киммел (Martin S. Kimmel). Дендритные клетки, названные так за их древовидную форму, считаются дирижерами иммунной системы, поскольку они управляют иммунным ответом. Этим клеткам уделяется много внимания исследователями из разных областей медицины за их способность противодействовать болезни и предотвращать отторжение трансплантата. Когда дендритные клетки ловят опасный патоген, они передают информацию другим клеткам иммунной системы, называемым Т-клетками, которые в свою очередь формируют иммунный ответ. Но дендритные клетки не распознают ВИЧ как опасность. Вместо этого ВИЧ использует их для проникновения в Т-клетки. «Вирус как раз поражает клетки, ответственные за защиту от него», – объясняет соавтор исследования д-р Дерья Унатмаз (Derya Unutmaz).

ВИЧ проникает и в дендритные клетки, но некий механизм блокирует их от инфицирования. Исследователи обнаружили, что в момент проникновения ВИЧ в ядро дендритной клетки клетка неожиданно распознает вирус



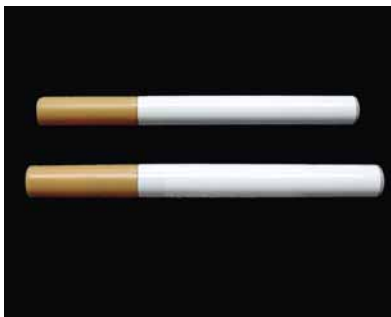
и запускает программу, стимулирующую Т-клетки к иммунному ответу. Что запускает данный механизм? Ученые обнаружили белок, названный капсид, который окружает генетический материал ВИЧ. «Удивительно, но чувствительный механизм дендритной клетки распознает капсид вируса, а не его генетический материал. Добавив элементы капсида в вакцину, можно помочь иммунной системе тех, кто заражен ВИЧ, или сформировать иммунитет здоровым людям», – говорит соавтор д-р Николас Манел (Nicolas Manel). «Мы до сих пор не знаем, почему этот механизм действует только при попытке интегрировать генетический материал ВИЧ в дендритную клетку. Существует вероятность, что данный загадочный механизм распознавания ретровирусов появился давно, в то время, когда они инфицировали нас в прошлом, а сейчас составляют 10% нашего генома. Вполне возможно, что дендритные клетки сохранили данный механизм на случай пробуждения одного из вирусов. Тем не менее эта находка весьма значительна, так как способна помочь в создании вакцины не только против ВИЧ, но и против других вирусов», – говорит д-р Унатмаз.

*Source NYU Langone Medical Center
Posted in: Medical Science News |
Disease/Infection News*

ПОПУЛЯРНОСТЬ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ РАСТЕТ

Популярность и объемы продаж электронных сигарет растут с каждым днем, несмотря на попытки представить их как небезопасный и неопробованный продукт. Все это бурно обсуждается в средствах массовой информации. Участники дискуссии утверждают, что данный продукт, хотя и не был протестирован, априори менее вреден, чем традиционные сигареты.

Американское раковое общество (The American Cancer Society) недавно заявило, что они будут проводить политику,



основываясь на лозунге «Брось или умри», относительно как электронных сигарет, так и сигарет из табака. ACS продолжает использовать лозунг «Брось или умри», отстаивая свои интересы и, по всей видимости, интересы фармацевтических компаний в продвижении определенных продуктов, не считаясь с другими альтернативами на рынке.

В то время как все больше и больше терапевтов и медицинских работников советуют тем курильщикам, кто не в состоянии бросить традиционное курение, перейти на электронные сигареты, другие высокоспециализированные специалисты продолжают настаивать на утверждении, что единственный верный путь – это полный отказ от курения. Однако для курильщиков исчезновение электронной сигареты будет означать возрождение привычной альтернативы: бросить «подтвержденными» способами или продолжать испытывать удачу, уживаясь с одной из самых пагубных привычек.

*Source: World of E Cigarettes
Posted in: Device / Technology News |
Healthcare News*

ТРАНСОРАЛЬНАЯ РОБОТИЗИРОВАННАЯ ХИРУРГИЯ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Роботизированная хирургическая техника дает возможность удалять опухоли головы и шеи без видимых шрамов, сохраняя речевую функцию, а также способность есть и пить.

Первая трансоральная роботизированная хирургия (TransOral Robotic Surgery (TORS)) проведена с использо-

ванием хирургической системы «Да Винчи» в госпитале Генри Форда (Henry Ford Hospital) в Детройте. В отличие от традиционных хирургических подходов к опухолям головы и шеи, пациенты после TORS возвращаются к нормальной жизни через несколько дней после операции без выраженного болевого синдрома и косметического дефекта.

«TORS обеспечивает более короткий восстановительный период, чем при стандартной технике, дает пациенту возможность быстро и полноценно вернуться к нормальной жизни», – говорит д-р Тамер Ханем (Tamer A. Ghanem), директор подразделения онкологии головы и шеи и реконструктивной хирургии в отделении оториноларингологии и хирургии головы и шеи в госпитале Генри Форда.

TORS позволяет хирургам полностью удалять опухоли головы и шеи, не нарушая акт глотания, речевую функцию и другие ключевые жизненные функции, такие как способность есть. К тому же нет видимых шрамов и косметических дефектов.

В госпитале Генри Форда выполнено более дюжины TORS-операций с момента получения разрешения от FDA на удаление злокачественных и доброкачественных опухолей в полости рта, языка, небных миндалин и глотки. Обычно пациенты традиционно начинают лечение с лучевой терапии или комбинации лучевой и химиотерапии, в зависимости от стадии заболевания. Побочных эффектов облучения – сухость в полости рта, потеря вкуса и трудности с глотанием – мож-



но избежать с помощью TORS. Традиционной хирургии также необходим значительный хирургический доступ вокруг губ и челюсти для доступа к опухоли. В результат такого подхода удлиняется постоперационный период восстановления, повреждаются соседние структуры, а также возникают проблемы с речью и глотанием. С TORS хирург осуществляет доступ к опухоли через рот, используя тонкие манипуляторы «Да Винчи», таким образом, не требуется разрез кожных покровов.

«Хирурги, используя подход TORS, оперируют с особой точностью, минимизируя боль и уменьшая риск повреждения нерва и тканей, связанный с большим разрезом», – говорит д-р Ханем. Вот преимущества TORS: значительно меньшая потеря крови, нет видимых разрезов, есть возможность избежать трахеотомии, минимальная необходимость в химиотерапии, сокращение сроков госпитализации, быстрый период восстановления, акт глотания и речь не нарушены.

Source: Henry Ford Health System
Posted in: Device / Technology News | Medical Procedure News | Medical Condition News

БЕРЕМЕННОСТЬ, ЛИШНИЙ ВЕС И ГЕСТАЦИОННЫЙ ДИАБЕТ

По результатам нового исследования, опубликованного в журнале Американского колледжа хирургов (Journal of the American College of Surgeons), у женщин с избытком веса, согласившихся на бариатрическую операцию перед беременностью, в три раза реже при последующем наблюдении диагностировался гестационный диабет, чем у подвергшихся хирургическому лечению ожирения после родов. При ретроспективном анализе также выявлено, что роды после бариатрической хирургии уменьшают необходимость кесарева сечения.



Гестационному диабету подвержены как минимум 7% всех беременных в США, среди некоторых групп населения его вероятность может достигать 14%. Распространенность гестационного диабета увеличивается среди женщин репродуктивного возраста параллельно с увеличением массы тела и заболеваемостью диабетом второго типа. В настоящее время 33% женщин в возрасте более 19 лет подходят под критерии ожирения (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) и 7% – под критерии экстремального ожирения (индекс массы тела $> 40 \text{ кг/м}^2$). Бариатрическая хирургия – единственная хирургическая процедура, доказавшая свою эффективность на протяжении длительного периода времени для большинства таких пациентов.

«Основным выводом нашего исследования стало то, что у женщин, сбросивших лишний вес в результате бариатрической операции перед родами, снижался риск развития гестационного диабета, по сравнению с женщинами, прооперированными после», – сказала д-р Анна Бёрк (Anne E. Burke), доцент кафедры акушерства и гинекологии в Медицинской университетской школе Джона Хопкинса (Johns Hopkins University School of Medicine).

Source: Weber Shandwick Worldwide
Posted in: Medical Procedure News | Women's Health News

НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕРАКОВЫХ ФИБРОМ

Репродуктивный научный центр (The Reproductive Science Center) в Сан-Франциско планирует провести исследование с участием 150 женщин, страдающих от фибромы матки, доброкачественных опухолей, вызывающих сильную боль и бесплодие.

Фибромы – неоплазмы новообразования, растущие в стенке матки. Причина их появления неизвестна. Фибромы образуются у 50% женщин. Кстати, фиброма матки – самая частая причина удаления матки (гистерэктомии).

Д-р Дональд Гален (Donald I. Galen), исследовательский директор Репродуктивного научного центра, является ведущим специалистом в клинической работе по оценке эффективности и безопасности нового минимально инвазивного хирургического способа лечения. Недавно его разработчики получили разрешение от Управления по контролю над качеством продуктов и лекарств (Food and Drug Administration) на использование в устройстве радиочастотной системы для лечения мягких



тканей. Врачи, обладающие соответствующей квалификацией, вводят Halt System в намеченную область фибромы под ультразвуковым контролем. Смысл процедуры заключается в коагуляции сосудов, питающих фиброму, таким образом уменьшается размер новообразования и последующий дискомфорт. Эту процедуру можно использовать как альтернативу для амбулаторного лечения пациентов с коротким восстановительным периодом. Для ее выполнения необходима лишь небольшая пункция, а не большой разрез. Это намного менее инвазивная процедура с меньшим риском и ценой, чем гистерэктомия», – говорит д-р Гален.

Source: Reproductive Science Center of the San Francisco Bay Area

Posted in: Device / Technology News | Medical Procedure News | Women's Health News

ГОРЫ ПРОВОЦИРУЮТ ИНФАРКТ

В результате исследования, проведенного кардиологами из Медицинского института Инсбрука (Medical University of Innsbruck), установлена повышенная вероятность инфаркта миокарда среди туристов, занимающихся зимними видами спорта в Тирольских Альпах. Неадекватная физическая подготовка в сочетании с эффектом высоты и низкой температурой способствует увеличению числа сердечных атак, особенно в первые два дня отпуска.

«Каждый год миллионы туристов посещают Тирольские Альпы, чтобы заняться зимними видами спорта, при этом каждый из них рискует попасть в неприятную ситуацию или получить травму. Ранее было известно, что на внезапные остановки сердца приходится 40% (!) всех смертей, произошедших среди людей, занимающихся зимними видами спорта в Австрийских Альпах, и инфаркт миокарда – ведущая причина. Нам было особенно интересно обследовать пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с симптомами сердеч-



ных атак, чтобы в последующем изучить запускающий механизм и разработать меры профилактики», – объясняет автор статьи д-р Бернхард Метцлер (Bernhard Metzler), доцент кафедры кардиологии в университете.

Исследовательская команда просмотрела истории болезни 1500 пациентов, поступавших в госпиталь с сердечными заболеваниями в 2006–2010 годах. 170 пациентов, преимущественно из Германии и Нидерландов, пострадавших от сердечного приступа во время зимнего отпуска, стали основой для детального изучения. В первую очередь исследователей интересовал анамнез, место проживания, персональные данные, медицинский анамнез, обстоятельства, при которых впервые возникли симптомы. Дальнейшее исследование преследовало цель определить, возникли ли симптомы сердечной недостаточности при физической нагрузке.

В результате исследования выяснилось, что среднее число дней пребывания туристов в Альпах – восемь. Интересно, что большинство острых инфарктов миокарда (около 56%) случается в первые два дня в момент начала интенсивной физической нагрузки, но только у 19% больных проблемы с сердцем были отмечены ранее. Также стало известно, что более 50% пациентов были физически менее активны, чем во время отпуска. Высота над уровнем моря, вероятнее всего, является основным фактором сердечных атак. И наконец, у 70% исследованной группы были выявлены по меньшей мере два классических фактора риска заболевания сердечных артерий вроде курения, диабета

или гиперхолестеринемии.

Первый автор исследования, д-р Герт Клюг (Gert Klug) из Медицинского университета Инсбрука, предлагает следующее объяснение частым инфарктам: «То, что большинство инфарктов происходит в начале отдыха, наводит на мысль о наличии связи между недостаточной физической подготовкой, воздействием большой высоты и низкой температуры. Из предыдущих исследований также известно, что любой из этих факторов может вызвать инфаркт миокарда».

В заключение авторы статьи советуют туристам физически не перегружаться в начале отпуска и регулярно заниматься спортом в течение года, даже при отсутствии в анамнезе заболеваний сердца.

Posted in: Medical Research News | Medical Condition News

ОТ РАКА ВЫЛЕЧИТ ГЕРПЕС

Новый способ борьбы с раком изобрели британские ученые. Оказывается, опасная болезнь лечится с помощью модифицированного вируса герпеса.

Исследователи модифицировали герпес таким образом, чтобы он мог размножаться только внутри раковых клеток. Расплодившись, вирусы убивают раковые клетки, не трогая при этом здоровые, и стимулируют иммунную систему с помощью белка.

Результаты экспериментального лечения показали, что в сочетании с традиционными видами терапии вирус герпеса справляется со злокачественными опухолями гораздо эффективнее. Испытания нового метода борьбы с раком головы и шеи были проведены на 17 пациентах в одной из лондонских больниц.

В ходе эксперимента вирус герпеса вводился больным в лимфатические узлы, пораженные раком. Затем участники эксперимента проходили радио- и химиотерапию. После удаления опухоли хирургическим



путем у 93% не было обнаружено никаких следов рака. Лишь у двоих наблюдался рецидив.

По словам руководителя группы исследователей д-ра Кевина Харрингтона, который работает в Институте раковых исследований в Лондоне, существующие методы лечения эффективны лишь при условии раннего диагностирования рака, однако у многих болезнь обнаруживается уже на поздней стадии. «От 35 до 55% пациентов, получающих стандартное лечение с использованием химио- и радиотерапии, заболевают раком повторно в течение двух лет, и поэтому наши результаты являются весьма обнадеживающими», – добавляет он.

Использование герпеса оказалось безопасным, побочные эффекты от нового вида терапии незначительны, да и возникают в основном из-за облучения и приема лекарств. В связи с этим ученые надеются применить в будущем этот метод для лечения других видов рака, таких как рак кожи.

Напомним, недавно ученые также выяснили, что каждый 30-й случай появления опухоли связан с хроническим алкоголизмом. К неизлечимой болезни и печальному исходу может привести злоупотребление не только водкой или ликером, но и пивом.

Как утверждают специалисты, если ежедневно выпивать по 50 г чистого спирта (пол-литра вина), то риск образования злокачественных опухолей в ротовой полости, горле и пищеводе возрастает в три раза.

Если же человек ежедневно потребляет более 80 г алкоголя, то этот показатель достигает 18, а при совокупности таких вредных привычек, как пристрастие к горячительным напиткам и сигаретам, риск умереть от онкологического заболевания увеличивается даже в 44 раза.

Текст: Виктор ПОСПЕЛОВ

НОВЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ АЛЛЕРГИЮ КОЖИ

Ученые сообщили о создании быстрого, простого и дешевого метода определения химических веществ и соединений в продуктах потребления и на рабочих местах, вызывающих аллергию у людей, который не требует участия животных. О результатах исследования написано в ежемесячном журнале «ACS' Chemical Research in Toxicology».

Мыло, шампунь и пр., способны вызвать кожную сенсибилизацию или контактный дерматит. Химические вещества вызывают дерматит, соединяясь с белками кожи, впоследствии раздражают иммунную систему и вызывают покраснение, раздражение, зуд и т.д. «В существующих химических тестах используются вещества вроде глутатиона, но ни одно из них не подходит для определения сенсибилизации на критически ранних стадиях», – говорят ученые.

Вместо глутатиона, Др. Чипинда (Itai Chipinda) и его коллеги предлагают использовать нитробензенэтиол (nitrobenzenethiol), как суррогат кожи. В эксперименте с 20 различными веществами, вызывающими раздражение кожи, тест показал положительный резуль-



тат. Он также показал отрицательный результат с веществами не вызывающими раздражение. Это изобретение – подарок общественным движениям, выступающим против использования животных для определения аллергенов в продуктах массового потребления.

«Простой, быстрый, недорогой метод, основанный на абсорбции, обладает большим потенциалом для использования как предварительный скрининговый тест для выявления аллергии кожи» – говорится в сообщении.

Source: American Chemical Society
Posted in: Medical Science News | Medical Condition News

МИКРОМАНИПУЛЯТОР ДЛЯ ОПЕРАЦИЙ НА СРЕДНЕМ И ВНУТРЕННЕМ УХЕ

Группа инженеров из технологического центра CEIT-IK4 и врачи из университетского госпиталя города Наварра (University Hospital of Navarra) спроектировали уникальный инструмент для операций на внутреннем ухе. Риск повреждения слуховой функции во время операции теперь минимизирован.

Устройство является первым микроманипулятором, разработанным специально для проведения операций по установке имплантов в среднее и внутреннее ухо. В настоящее время подобные операции сотнями проводятся в Госпитале Университета. В создании нового устройства приняли участие четыре инженера CEIT и пять оториноларингологов из Университетского госпиталя города Наварра. Новое устройство было продемонстрировано на XI международном Симпозиуме по кохлеарной имплантации, организованном отделением оториноларингологии Университета города Наварра. В симпозиуме приняли участие 200 специалистов со всего мира.

Микроманипулятор, запатентованный Университетом города Наварра, является

→

хирургическим инструментом, созданным в помощь хирургу для манипуляций в малых пространствах, где необходима максимальная точность. Пространство внутреннего уха по объему меньше, чем ноготь указательного пальца. Работать в столь малом пространстве и с такой деликатной структурой как внутреннее ухо чрезвычайно сложно. Микроманипулятор же позволяет работать с большой точностью и при этом использовать микроинструменты, предназначенные для операции на ушах. Он состоит из двух частей. Одна из них крепится к височной кости пациента, ее функция заключается в поддержке нескольких элементов, соединенных с фрезой. Хирург перфорирует височную кость фрезой, формируя доступ к внутреннему уху. В центре второй части располагается изгибающаяся струна, направляющая фрезу и позволяющая максимально ее контролировать.

С появлением микроманипулятора открывается новая эра в исследовании и хирургии внутреннего уха. До сегодняшнего дня хирургия внутреннего уха представляла большую техническую сложность. Следует отметить, что подобное уже не раз бывало в медицинской истории – были времена, когда, например, сердце считалось неприкосновенным органом, любые манипуляции с которым неизбежно приведут к смерти. То же самое случилось с внутренним ухом – доступ к нему чрезвычайно сложен, а операция сопровождается большой вероятностью осложнения в виде повреждения его функции. В последние годы с накоплением опыта и развитием кохлеарной имплантации, хирургия внутреннего уха стала намного менее травматичной процедурой. Микроманипулятор позволяет работать на внутреннем ухе еще более аккуратно. Именно поэтому он используется для установки имплантов в среднее и внутреннее ухо. В будущем эта техника

может быть использована для введения лекарств и стволовых клеток с целью восстановления внутреннего уха.

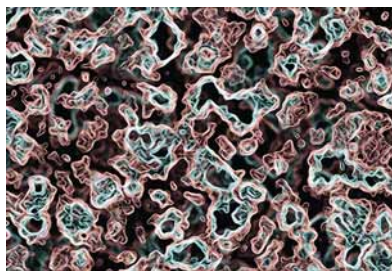
*Source: University Hospital of Navarra
Posted in: Device / Technology News |
Medical Procedure News*

«АХИЛЛЕСОВА ПЯТА» ГЕПАТИТА С

Ученые из Института вирусологии и иммунологии Глэдстоуна (Gladstone Institute of Virology and Immunology) выявили фермент, ответственный за обмен липидов в печени, необходимый для активности вируса гепатита С (HCV). Эта находка может быть использована для создания нового способа лечения инфекции.

Гепатитом С инфицированы более 160 млн человек по всему миру, и на данный момент не существует вакцины, способной остановить распространение заболевания. Существующие способы лечения неэффективны против большинства генотипов. В результатах исследования, опубликованного в журнале *Nature Medicine*, рассказывается, что фермент DGAT1 является ключевым звеном в патогенезе вируса гепатита С. В настоящее время несколько потенциальных ингибиторов DGAT1 находятся в стадии разработки, это значит, что лекарство может стать доступным в скором будущем.

«В процессе исследования мы обнаружили потенциально слабое место, «Ахиллесову пяту» гепатита С. Несколько DGAT1 ингибиторов уже проходят клинические испытания, для лечения заболеваний, связанных с ожирением. Вполне возможно, они способны помочь и в лечении гепатита», – сказал автор статьи д-р Мелани Отт (Melanie Ott).



На первый взгляд, жизненный цикл гепатита достаточно простой. Вирус проникает в клетку. Вирусная РНК копируется, в результате новая РНК и структурные белки используются для создания частиц вируса, попадающих в кровотоки. Предполагалось, что данный процесс происходил на специальных мембранах внутри клетки. Однако недавно обнаружено, что огромная роль в процессе отведена жировым каплям, располагающимся в клетках. Эти капли, хранящие жир в клетках, стали чрезвычайно актуальным предметом обсуждения в биологии. DGTA1 является одним из ферментов, формирующих жировую каплю. Команда исследователей из Глэдстоуна, возглавляемая д-ром Евой Херке (Eva Herker), обнаружила, что репликация HCV в клетках с недостаточной активностью DGTA1 сильно нарушена. «Ферменты DGTA1 продуцируют жир, хранящийся в каплях, который необходим для репликации HCV, таким образом, мы предположили, что, ингибировав ферменты, можно разорвать жизненный цикл вируса. Мы также обнаружили, что HCV полагается только на один фермент, а именно DGTA1. В момент подавления активности DGTA1 лекарством печень продолжала формировать жировые капли, но они уже не могли быть использованы вирусом», – сказала д-р Ева Херке.

Команда исследователей попыталась найти этап в жизненном цикле вируса, когда ему необходим DGTA1. Они обнаружили, что DGTA1 взаимодействует с одним из белков вируса (нуклеокапсидным белком), необходимым для сборки вирусных частиц. Белок ядра в норме взаимодействует с поверхностью жировых капель, но этого не происходит, если DGTA1 ингибирован или отсутствует в инфицированной клетке.

*Source: Gladstone Institutes
Posted in: Medical Science News |
Disease/Infection News*