

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.

№ 29'2013

Альманах клинической медицины

Almanac of Clinical Medicine

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.И. Шумский

Ответственный редактор

И.В. Троянский

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

П.В. Астахов

Е.А. Белоусова

А.В. Ватазин

М.В. Вишнякова

В.П. Волошин

А.В. Древал

А.П. Калинин

В.И. Краснопольский

Е.Е. Круглов

Н.Е. Кушлинский

В.С. Мазурин

С.Р. Мравян

Г.А. Оноприенко

Н.Р. Палеев

Ф.Н. Палеев

М.Ф. Трапезникова

С.И. Федорова

В.Н. Шабалин

С.Н. Шатохина

Н.М. Шахова

EDITOR-IN-CHIEF

V.I. Shumsky

Editorial Manager

I.V. Troyansky

EDITORIAL BOARD

P.V. Astakhov

E.A. Belousova

A.V. Vatazin

M.V. Vishnyakova

V.P. Voloshin

A.V. Dreval

A.P. Kalinin

V.I. Krasnopolsky

E.E. Kruglov

N.E. Kushlinsky

V.S. Mazurin

S.R. Mravyan

G.A. Onoprienko

N.R. Paleyev

F.N. Paleyev

М.Ф. Трапезникова

S.I. Fiodorova

V.N. Shabalin

S.N. Shatochina

N.M. Shakhova

Подписной индекс 81988

«Газеты. Журналы» ОАО Агентства «Роспечать»

Учредитель – ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

E-mail: pio@monikiweb.ru

www.monikiweb.ru

ISBN 978-5-98511-220-7

ISBN 5-9900012-1-5



Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

При частичном или полном использовании материалов ссылки на журнал «Альманах клинической медицины» обязательны.

С 2001 г. журнал включен в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» ВАК.

СОДЕРЖАНИЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ИНВАЗИВНЫЕ И НЕИНВАЗИВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

<i>Гегенава Б.Б., Вишнякова М.В., Киселев А.М., Ващенко А.В., Демидов И.Н., Вишнякова М.В. (мл.)</i>	
Эндоваскулярное лечение артериовенозных мальформаций сосудов головного мозга с применением технологии трехмерного наведения	3
<i>Мравян С.Р., Шугинин И.О., Пронина В.П., Терпигорев С.А.</i>	
Беременность при синдроме Эйзенменгера: всегда ли она противопоказана?	8
<i>Хомякова Е.Н., Сергушев С.Г., Рябцева А.А., Андрюхина О.М.</i>	
Определение оптической плотности макулярного пигмента у повторнобеременных	14
<i>Мисникова И.В., Древаль А.В., Лакеева Т.С.</i>	
Влияние метформина и пиоглитазона на факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, установленным во время скрининга	23
<i>Стадник С.Н.</i>	
Особенности клинического течения хронической ишемии мозга у пациентов с фибрилляцией предсердий	29
<i>Митина Т.А., Голенков А.К., Барышников А.Ю., Караулов А.В., Трифонова Е.В., Черных Ю.Б., Катаева Е.В., Луцкая Т.Д., Высоцкая Л.Л., Дудина Г.А., Захаров С.Г., Фомин А.М., Любимова Н.В., Когарко И.Н.</i>	
Оценка остаточной опухоли у больных с множественной миеломой на основании анализа свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови	33
<i>Никитин А.А., Чукумов Р.М., Ильин М.В., Егорова М.В., Никитин Д.А.</i>	
Замещение дефектов суставного отростка нижней челюсти у детей и подростков эндопротезом мышечкового отростка с изменяемой высотой головки	37

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Козьяйкин В.В., Котов С.В., Исакова Е.В., Кель Н.В., Белова Ю.А.</i>	
Распространенность артериальной гипертензии как одного из ведущих факторов риска развития инсульта в Московской области на примере малого городского поселения	45
<i>Корецкая Л.Р., Шаповалова М.А.</i>	
Стационарная медицинская помощь в неврологической практике как медико-экономическая проблема	52

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ЛЕКЦИИ

<i>Лапик И.А.</i>	
Особенности микронутриентного статуса у больных сахарным диабетом 2-го типа	56
<i>Крстич М., Зулъкарнаев А.Б., Ватазин А.В., Прокопенко Е.И.</i>	
Патогенетические механизмы развития септической нефропатии ренального трансплантата и поиск путей решения данной проблемы с помощью использования современных селективных экстракорпоральных методов	61
<i>Когония Л.М., Корнилова А.Г.</i>	
Метастатический рак желудка: новое в лекарственной терапии	65
<i>Русанова Е.В., Ниязматов А.Г., Протас И.М.</i>	
Роль эндотоксина в развитии гнойно-септических заболеваний и методы его выявления в крови	70
<i>Дасаева Л.А.</i>	
Трудности в диагностике хронического пиелонефрита	75
<i>Ватазин А.В., Зулъкарнаев А.Б., Дмитриева Н.Г., Яковчик О.Н., Федулкина В.А.</i>	
Роль системы HLA в отторжении почечного трансплантата	79

ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ ТРЕХМЕРНОГО НАВЕДЕНИЯ

Б.Б. Гегенава, М.В. Вишнякова, А.М. Киселев, А.В. Ващенко, И.Н. Демидов, М.В. Вишнякова (мл.)

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Представлен опыт применения технологий трехмерного наведения в лечении артериовенозных мальформаций сосудов головного мозга. Использование этого метода увеличивает эффективность и безопасность вмешательств: по сравнению с двухмерной навигацией сокращается время суперселективной катетеризации афферентной артерии, возрастает доля операций, выполненных радикально, уменьшается объем используемого во время эмболизации контрастного вещества.

Ключевые слова: артериовенозная мальформация, 3D-наведение, эмболизация.

ENDOVASCULAR TREATMENT OF CEREBRAL ARTERIOVENOUS MALFORMATION USING THREE-DIMENSIONAL NAVIGATION

B.B. Gegenava, M.V. Vishnyakova, A.M. Kiseliov, A.B. Vashchenko, I.N. Demidov, M.V. Vishnyakova (jnr.)

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Our experience of the endovascular embolization of AVM with 3D-roadmapping convincingly showed that usage of this technique is possible and effective. In comparison with two-dimensional navigation, greater amount of radical operations were performed. Reduction of the time of catheterization of AVM-feeding arteries as well as the volume of required contrast agent was also observed.

Key words: arteriovenous malformation, 3D-roadmapping, embolization.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения сосудистых заболеваний головного мозга, в частности, артериовенозных мальформаций (АВМ), имеет важное медико-социальное значение. Разрыв АВМ является второй по частоте (10%) причиной субарахноидальных кровоизлияний (САК), составляющих, в свою очередь, половину всех спонтанных нетравматических внутримозговых кровоизлияний [2, 3]. Частота разрыва АВМ достигает своего пика во втором и третьем десятилетии жизни [4] и носит чаще интрапаренхиматозный характер, значительно реже отмечаются изолированные САК.

Наиболее грозным осложнением интракраниального кровоизлияния у таких больных являются повторный разрыв и кровоизлияние, поэтому все усилия должны быть направлены на максимальное снижение соответствующих рисков. На сегодняшний день эндоваскулярная эмболизация стала неотъемлемым инструментом для оказания специализированной по-

мощи больным с АВМ как на этапе первичного выявления заболевания, так и на фоне состоявшегося интракраниального кровоизлияния.

Для более эффективного проведения эндоваскулярных вмешательств необходимо не только предоперационное изучение сложной анатомии церебральных сосудов в зоне поражения, но и использование этой крайне важной информации непосредственно во время операции. Такие условия появляются благодаря применению технологии трехмерного наведения (3D-roadmapping). Она заключается в создании композитных изображений, на которых двухмерное рентгеноскопическое изображение в реальном времени накладывается на виртуальную трехмерную модель сосуда, полученную тем или иным способом (КТ-ангиография, 3D-ротационная ангиография – 3DRA).

В зарубежной литературе в последние годы опубликованы лишь единичные работы, показывающие актуальность использования и необходимость опти-

мизации технологии 3D-roadmapping в интервенционной нейрорадиологии. Представляем свой опыт применения навигационных технологий в лечении АВМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты обследования и рентгеноэндоваскулярного лечения (эмболизация АВМ), осуществленного в отделении ангиографии рентгенологического отдела МОНИКИ в течение 2010-2013 гг. Под наблюдением были 27 пациентов, которым выполнено 34 эндоваскулярных лечебных вмешательства. В 8 случаях (24%) операция проводилась после состоявшегося внутримозгового кровоизлияния. У всех больных САК сопровождались паренхиматозным, а в некоторых случаях и вентрикулярным кровоизлиянием. Средний возраст больных составлял 36 лет (от 22 до 72). Эндоваскулярные вмешательства были выполнены у 19 женщин (56%) и 15 мужчин (44%). Для эмболизации АВМ использовалась композиция гистаакрила и липиодола.

Были изучены особенности техники навигации, которые применялись для продвижения эндоваскулярного инструментария по сосуду в необходимом направлении для суперселективной катетеризации артерии, питающей узел мальформации и последующей эмболизации. Выполненные нами вмешательства были разделены на две группы в зависимости от того, какая использовалась технология навигации.

Группа I включала 16 вмешательств (47%), во время которых проводилась эмболизация АВМ сосудов головного мозга с применением традиционной технологии двухмерного наведения (2D-roadmapping).

Группа II – 18 (53%) эмболизаций АВМ сосудов головного мозга с применением трехмерного наведения (3DRA-roadmapping, 3DRA-наведение). Технология этого метода включает выполнение трехмерной ротационной ангиографии церебральных сосудов и использование этих данных при создании композитного изображения для трехмерного наведения. Оно состоит из трехмерной модели церебральных сосудов, совмещенной с рентгеноскопическим изображением в режиме реального времени.

В качестве сравнительных критериев двух различных технологий навигации учитывались следующие параметры:

- продолжительность вмешательства;
- продолжительность навигации;
- продолжительность рентгеноскопии;
- эффективная доза облучения пациента;
- объем используемого рентгеноконтрастного средства.

Продолжительность вмешательства – это время от его начала до полного завершения, которое фиксировалось в операционном журнале при каждой опе-

рации. Время рассчитывалось с момента пункции общей бедренной артерии и включало длительность проведения суперселективной катетеризации питающей артерии, самой эмболизации и завершения операции.

Продолжительность навигации рассчитывалась следующим образом:

– в группе I учитывалось время от начала навигации до суперселективной катетеризации. В тех случаях, когда в течение одной операции проводилась многократная суперселективная катетеризация (например, при эмболизации нескольких афферентных артерий), мы рассчитывали продолжительность только первой навигации. Началом навигации считалось время первой активизации двухмерного наведения, которое отражено на серии ангиограмм;

– в группе II учитывалось время от начала проведения трехмерной ротационной ангиографии до выполнения суперселективной ангиографии из микрокатетера. При эмболизации АВМ мы выполняли суперселективную ангиографию из дистальных отделов артерий, питающих мальформацию.

Продолжительность рентгеноскопии определялась как суммарное время рентгеноскопии за весь период операции, которое фиксировалось на мониторе ангиографа после завершения операции.

Эффективная доза облучения пациента, значение которой (Е) определялось с помощью выражения:

$$E = \Phi \cdot K_d,$$

где Φ – измеренная величина произведения дозы на площадь, $\text{сГр} \cdot \text{см}^2$, которая также фиксировалась на мониторе ангиографа после завершения операции;

K_d – коэффициент перехода от значения произведения дозы на площадь к эффективной дозе у пациента данного возраста с учетом вида проведенного рентгенологического исследования, проекции, размеров поля, фокусного расстояния и анодного напряжения на рентгеновской трубке, $\text{мкЗв}/(\text{сГр} \cdot \text{см}^2)$ [1].

Объем рентгеноконтрастного средства определялся его суммарным количеством, которое вводилось пациенту на всех этапах эндоваскулярного вмешательства.

Пол и возраст пациентов обеих групп был идентичен, что позволило провести сравнительную оценку полученных результатов. Рентгенохирургические вмешательства выполнялись на универсальном ангиографическом комплексе Philips Allura Xper FD 20 с использованием специальной трехмерной рабочей станции и пакета программного обеспечения. В качестве рентгеноконтрастных средств использовались неионные гипо- и изоосмолярные препараты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 27 больных с АВМ выполнено 34 эмболизации композицией гистаакрила и липиодола: в плановом

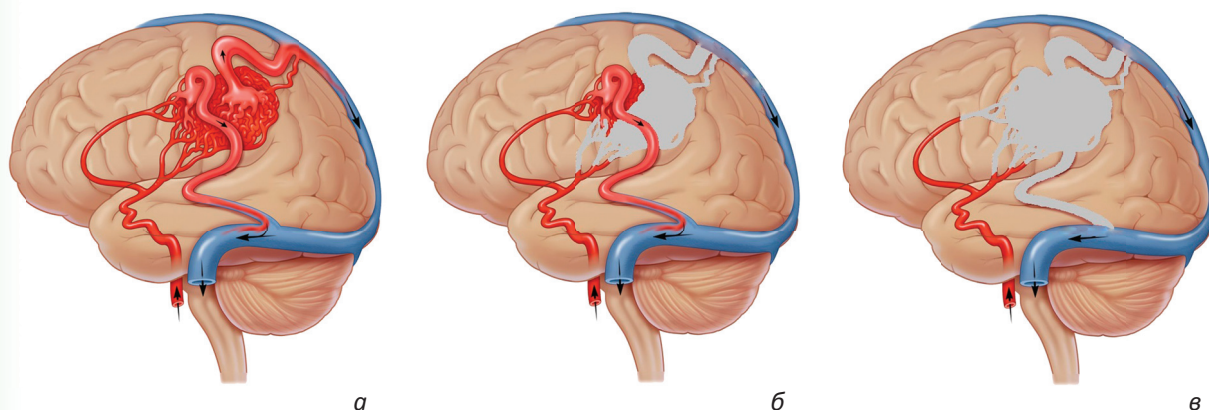


Рис. 1. Степени радикальности эндоваскулярной эмболизации АВМ:
а – схема АВМ; б – частичная эмболизация; в – радикальная эмболизация

порядке – 28 вмешательств (82%), по экстренным показаниям – 6 (18%).

Для определения адекватности эндоваскулярного лечения АВМ оценивали степень эмболизации мальформации. Радикальной считалась эмболизация, при которой все афферентные артерии были облитерированы, узел мальформации – полностью выключен из кровотока, и не отмечалось преждевременного контрастирования венозного компонента. В тех случаях, когда после эмболизации оставалось контрастирование даже малого компонента АВМ, эмболизация расценивалась как частичная (рис. 1).

В 71% наблюдений (24 случая) АВМ имели плексиформное строение узла, в 32% (11) – имелись две крупные афферентные артерии, в 35% (12) – три и более крупных афферента; 11 (32%) мальформаций кровоснабжались из бассейнов двух церебральных артерий и 3 (9%) – посредством трех церебральных бассейнов. Радикальная эмболизация в нашей серии вмешательств была достигнута в 6 случаях (18%), частичная – в 28 (82%). Следует отметить, что сложная анатомия поражения, плексиформное строение узлов, значительные размеры АВМ и большое количество источников кровоснабжения определяли выбор многоэтапной стратегии, что и обусловило высокий процент частичной эмболизации. Эндоваскулярная эмболизация использовалась также как первый этап лечения перед открытой хирургической операцией или радиохирургией (гамма-нож).

При вмешательствах с применением двухмерного наведения (группа I) полная эмболизация была достигнута в одном случае (6%), частичная – в 15 (94%). При изучении сравнительных параметров оказалось, что продолжительность процедуры составила 131 минуту, продолжительность навигации – 59 минут, длительность рентгеноскопии – 32,5; эффективная доза облучения – 11 мЗв. В среднем за время выполнения эндоваскулярной эмболизации с применением двух-

мерного наведения использовалось 183 мл рентгеноконтрастного средства.

При применении трехмерного наведения полная эмболизация АВМ была достигнута в 5 наблюдениях (28%), в 13 (72%) она была частичной. Продолжительность процедуры составила 132 минуты, продолжительность навигации – 27 минут, продолжительность рентгеноскопии – 34, эффективная доза облучения – 18 мЗв. За время выполнения вмешательств с применением 3DRA-наведения использовалось 99 мл рентгеноконтрастного средства.

В качестве примера использования технологии трехмерной навигации при эмболизации АВМ у крайне тяжелого пациента приводим наше клиническое наблюдение.

Пациент Л., 35 лет, в феврале 2012 г. поступил в отделение нейрохирургии МОНИКИ с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения, геморрагический инсульт с паренхиматозным субкортикальным кровоизлиянием левой височной области, артериовенозная мальформация с проявлениями сенсомоторной афазии. По данным анамнеза, больной был найден дома без сознания. Госпитализирован в неврологическое отделение по месту жительства. Проводилась сосудистая, гемостатическая терапия по поводу геморрагического инсульта в бассейне левой среднемозговой артерии (СМА). При МРТ от 10.02.2012 обнаружена внутримозговая гематома левой височной области. Направлен в МОНИКИ для дальнейшего обследования и лечения.

В МОНИКИ была выполнена КТ-ангиография, при которой определялась АВМ, кровоснабжающаяся из ветвей левой СМА. Отток из АВМ осуществляется в систему поверхностных вен левой теменной области (рис. 2). В этой области обнаружена внутримозговая гематома диаметром до 31 мм, окруженная зоной перифокального отека с признаками масс-эффекта. Правый боковой желудочек компенсаторно расширен, IV желудочек мозга – без особенностей, базальные цистерны сужены, наружные субарахноидальные пространства не дифференцируются.

Было принято решение о выполнении эндоваскулярной эмболизации АВМ с применением технологии трехмерного



Рис. 2. КТ-ангиография: 3D-реконструкция. АВМ (стрелка) кровоснабжается из ветвей левой СМА, отток из АВМ осуществляется в систему поверхностных вен левой теменной области

наведения. С помощью 3DRA-наведения в афферентную артерию заведен проводник 0,01 дюйма, затем микрокатетер, через который суперселективно введена смесь Б-бутилакрилата и липиодола. При контроле контрастирования АВМ не отмечено, преждевременного артериовенозного сброса не получено (рис. 3). Во время операции было использовано 50 мл рентгеноконтрастного вещества (ультравист 370).

В связи с наличием внутримозговой гематомы левой височно-теменной области больному было выполнено оперативное лечение: костно-пластическая трепанация, удаление внутримозговой гематомы. После операции отмечена положительная динамика: сознание восстановилось до ясного, сенсорная афазия была купирована. Сохранилась моторная афазия, правосторонний глубокий гемипарез. Больной встал с постели, в дальнейшем направлен на реабилитацию.

При сравнении эффективности эмболизации по группам можно отметить, что радикальность процедуры была выше при применении технологии трехмерной навигации: при двухмерном наведении радикальная эмболизация была достигнута в 6% вмешательств, при трехмерном – в 28%.

При сравнении технологий навигации по параметрам отмечается следующее.

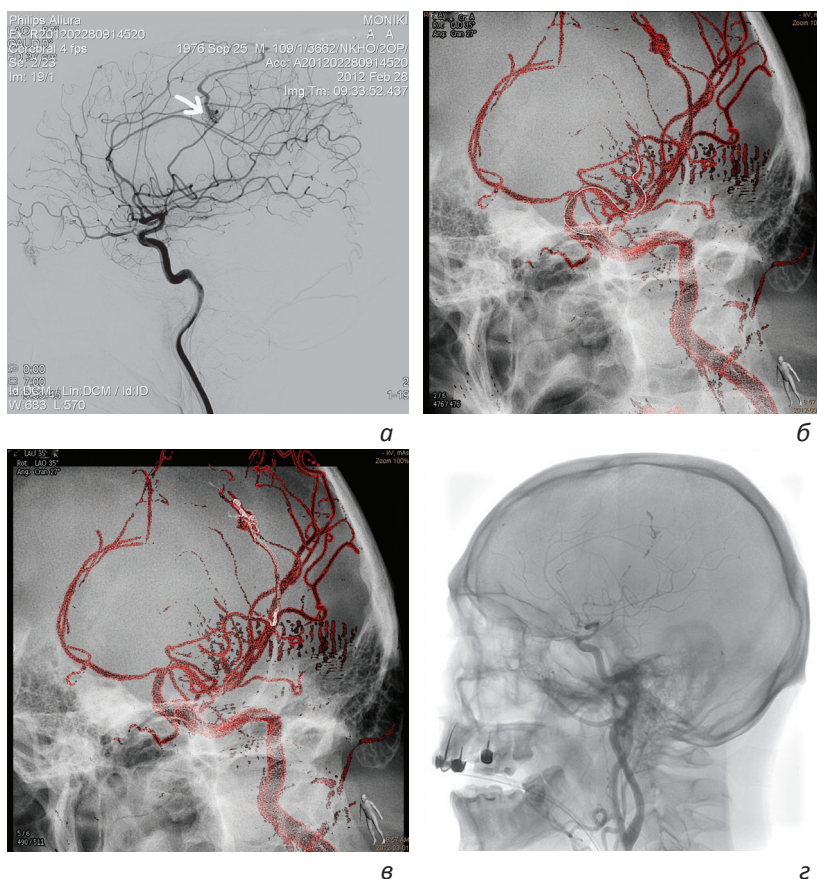


Рис. 3. Церебральные ангиограммы: а – до эмболизации (мелкая АВМ левой теменной области, кровоснабжающаяся из ветвей левой СМА (стрелка), дренаж из АВМ осуществляется в систему поверхностных вен левой теменной области); б – при активизации 3DRA-навигации в афферентную артерию проводится микрокатетер; в – при 3DRA-навигации суперселективно вводится смесь Б-бутилакрилата и липиодола; г – контроль: АВМ не контрастируется, в проекции АВМ – тени эмболизата

1. Продолжительность вмешательства для обеих групп практически не различалась, несмотря на то, что для активизации трехмерного наведения требуется выполнение определенной последовательности дополнительных действий. Для группы I она составила 130 минут, для группы II – 132.

2. Продолжительность навигации при эмболизации АВМ с применением двухмерного наведения была в 2 раза больше, чем с использованием трехмерного (59 и 27 минут соответственно).

3. Продолжительность рентгеноскопии в группах не различалась: в группе I она составила 33 минуты, в группе II – 34.

4. Эффективная доза облучения была незначительно выше в группе II, чем в группе I: соответственно 18 и 11 мЗв.

5. Объем рентгеноконтрастных средств значимо различался между группами: 183 мл в группе I и 99 – в группе II.

Заключение. Наш опыт применения технологий трехмерного наведения в лечении АВМ убедительно

показал, что их использование увеличивает эффективность и безопасность вмешательств. По сравнению с двухмерной навигацией отмечается большая доля радикальности выполненных операций, сокращение времени суперселективной катетеризации афферентной артерии АВМ, а также значимое уменьшение объема используемого во время эмболизации контрастного вещества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований / Методические указания 2.6.1.2944-11.
2. Крылов В.В., Природов А.В., Петриков С.С. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние: диагностика и лечение // Consilium Medicum / Болезни сердца и сосудов. 2008. №1. С.14-18.
3. Becske T., Jallo G.I. Subarachnoid Hemorrhage. Chief Editor: H.L. Lutsep. <http://www.emedicine.medscape.com>.
4. Tonnis W., Schiefer W., Walter W. Signs and symptoms of supratentorial arteriovenous aneurysms // J. Neurosurg. 1953. V.15. P.471-480.

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ СИНДРОМЕ ЭЙЗЕНМЕНГЕРА: ВСЕГДА ЛИ ОНА ПРОТИВОПОКАЗАНА?

С.Р. Мравян¹, И.О. Шугинин¹, В.П. Пронина², С.А. Терпигорев²

¹ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии (МОНИИАГ)

²ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Описано ведение беременности и родов у женщины с синдромом Эйзенменгера, обусловленным множественными дефектами межжелудочковой перегородки. Обсуждается возможность пролонгирования беременности при этой патологии, предлагаются опорные клинико-лабораторные и инструментальные критерии объективного состояния пациентки, выработанные коллегиально и основанные на индивидуальных особенностях течения заболевания и беременности.

Ключевые слова: беременность, синдром Эйзенменгера, дефект межжелудочковой перегородки.

GESTATION OF PATIENTS WITH EISENMENGER'S SYNDROME: IS IT ALWAYS CONTRAINDICATED?

S.R. Mravyan¹, I.O. Shuginin¹, V.P. Pronina², S.A. Terpigorev²

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

The management of gestation and labor in a patient with Eisenmenger's syndrome due to multiple defects of inter-ventricular septum was described. The possibility of gestation prolongation in the patient with the said pathology was discussed, supporting clinical-and-laboratory and instrumental criteria of the objective patient's condition were proposed being worked out collectively and based on the individual course features of the disease and gestation.

Key words: gestation, Eisenmenger's syndrome, defect of inter-ventricular septum.

В 1897 г. австрийский врач Виктор Эйзенменгер впервые описал пациента с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и наличием цианоза. Позже синдромом Эйзенменгера (СЭ) стали называть необратимую тяжелую легочную гипертензию, сопровождающуюся цианозом, с двунаправленным сбросом крови или сбросом справа налево через открытый артериальный проток, дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки. Частота таких пороков сердца составляет 1,6-12,5 случаев на 1 млн взрослого населения, а в 25-50% при них развивается СЭ [7], причем, как правило, с диффузным цианозом. Отсутствие цианоза при высокой легочной гипертензии обозначается как синдром пре-Эйзенменгера [9].

При СЭ легочная гипертензия протекает с высокой резистентностью сосудов лёгких. Этот феномен является результатом продолжительного подъема давления в лёгочной артерии и облитерации интимы сосудов с их микротромбозированием. Факторами, уско-

ряющими развитие СЭ, служат повышение легочного кровотока и давления в лёгочной артерии, а также наличие гипоксии или гиперкапнии.

Течение беременности у женщин с легочной гипертензией сопряжено с высоким риском материнской смерти. Вызванное беременностью увеличение объема циркулирующей крови и, соответственно, кровотока в лёгких при наличии в них существующего высокого общесосудистого сопротивления приводит к резкой перегрузке правого желудочка. Более того, снижение общего периферического сопротивления и АД, характерное для беременных, усиливает шунт справа налево, выраженность гипоксии и спазм сосудов малого круга кровообращения [17]. Фактором риска в отношении матери, кроме цианоза, является низкая толерантность к физическим нагрузкам (функциональный класс сердечной недостаточности III и выше).

Учитывая важность обсуждаемой проблемы, а также отсутствие согласованных критериев оценки

тяжести состояния при решении пролонгирования беременности ex consilium или категорическом отказе женщины от прерывания беременности, приводим наблюдение ведения и родоразрешения женщины с СЭ, обусловленным множественными ДМЖП.

Больная А. 33 лет, первобеременная, впервые консультирована в МОНИИАГ на сроке беременности 15 недель.

Из анамнеза. В младенческом возрасте диагностирован врожденный порок сердца: множественные ДМЖП (4). Легочная гипертензия. В возрасте 12 лет проведена биопсия легких. В связи с необратимостью изменений сосудов легких от оперативного лечения решено воздержаться. В 1999 г. в связи с тупой травмой живота проведена спленэктомия. В 2009 г. выявлена ВИЧ-инфекция (получает постоянную противоретровирусную терапию), перенесла Lues.

Объективно. Пациентка обычного телосложения, нормостеник. Состояние удовлетворительное. Отмечает умеренную одышку при подъеме на третий этаж. Кожные покровы обычного цвета и влажности. По 5-му межреберью слева и по боковой поверхности живота определяются послеоперационные рубцы. В легких с обеих сторон при перкуссии – ясный легочный звук, при аускультации – дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Над областью сердца определяется приподнимающий сердечный толчок. Границы сердца расширены влево до срединно-ключичной линии, вправо – на 2 см кнаружи от правого края грудины, верхняя – на уровне третьего ребра. Тоны громкие, ритм правильный. Акцент II тона над легочной артерией. Частота сердечных сокращений – 84 в минуту. Над всей поверхностью сердца, с максимумом по левому краю грудины, выслушивается грубый систоличе-

ский шум. АД – 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень перкуторно не увеличена.

ЭКГ. Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений – 81 в минуту. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Блокада передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса. Изменения в миокарде левого желудочка (рис. 1).

ЭхоКГ на сроке 15 недель беременности. Конечно-диастолический размер левого желудочка 4,9 см, конечно-систолический размер левого желудочка 3,5 см, правый желудочек расширен до 3,9 см. Ствол легочной артерии расширен до 3,9 см, недостаточность клапана легочной артерии III степени. Определяются множественные дефекты межжелудочковой перегородки (4) диаметром от 9 до 16 мм с перекрестным сбросом крови (рис. 2 и 3).

Допплер-ЭхоКГ. Расчетное систолическое давление в легочной артерии – 50 мм рт. ст. (норма – до 25 мм рт. ст.). Сократительная функция левого желудочка не снижена (фракция выброса 60%).

Изменений в клиническом и биохимическом анализе крови и анализе мочи нет. При пульсоксиметрии SatO₂ составила 94% (норма 98-100%).

Диагноз. Беременность 15 недель. Врожденный порок сердца: множественные ДМЖП (4). Синдром Эйзенменгера. Недостаточность клапана легочной артерии III степени. Сердечная недостаточность II функционального класса. ВИЧ-инфицированная. Lues в анамнезе.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 03.12.2007 №736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» при СЭ беременность противопоказана. Однако, учитывая отсутствие цианотической фазы заболевания, признаков сердечной недостаточности III функционального класса (хорошую переносимость физических нагрузок) и ЭхоКГ-при-

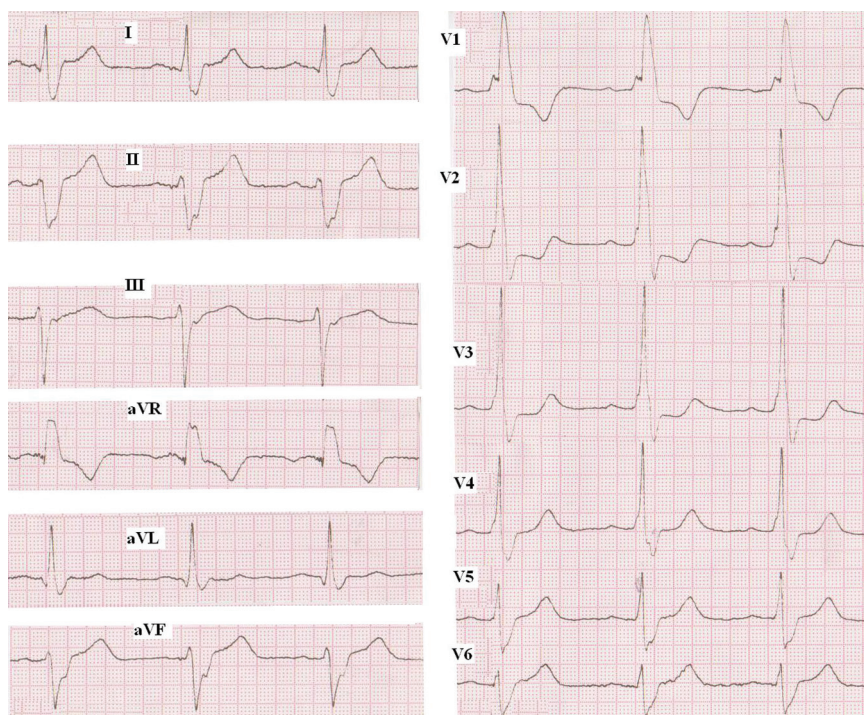


Рис. 1. ЭКГ больной А. 33 лет

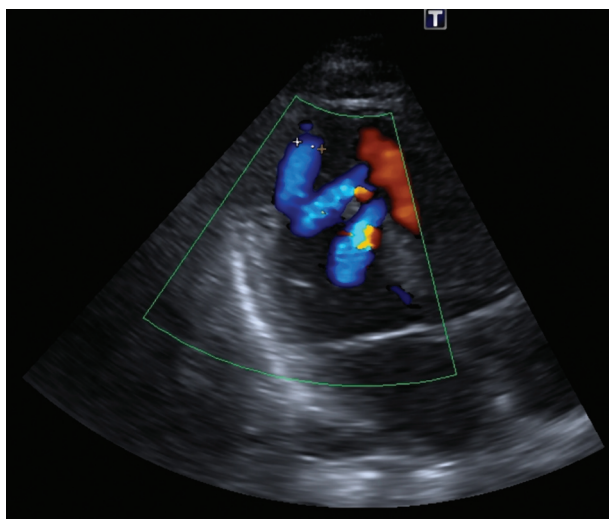


Рис. 2. Цветовая доплер-ЭхоКГ больной А. Спектр шунтового перекрестного сброса через дефекты: левый желудочек – правый желудочек

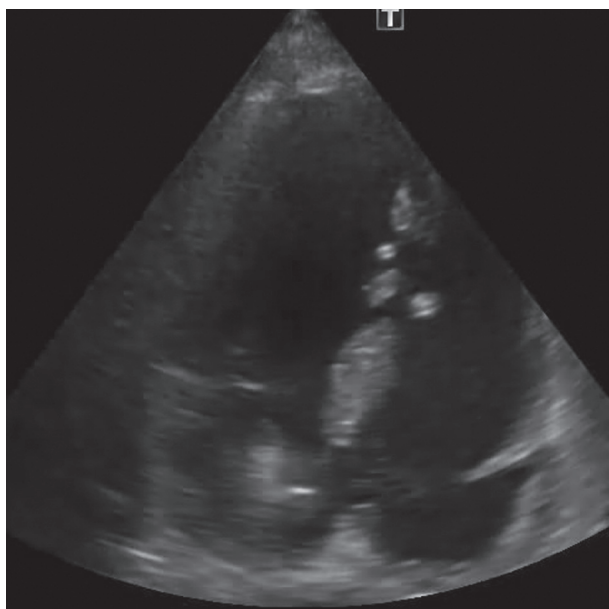


Рис. 3. Четырехкамерное сечение сердца. Видны множественные дефекты в межжелудочковой перегородке

знаков дилатации правого желудочка, сохраненную оксигенацию капиллярной крови по данным пульсоксиметрии, а также настойчивое желание женщины пролонгировать впервые наступившую беременность, принято решение об индивидуальном плане ведения пациентки с возможным родоразрешением по витальному (в отношении матери) показаниям на сроке, близком к доношенности. Опорными клиничко-лабораторными критериями были выбраны:

- клиническая оценка функционального класса сердечной недостаточности;
- еженедельное (или чаще) определение SatO_2 (при значении ниже 85% – принятие консилиумом решения о родоразрешении);

– биохимический и клинический анализ крови, анализ мочи;

– ЭхоКГ 1 раз в триместр (по показаниям – чаще) с оценкой размера правого желудочка и выраженности легочной гипертензии (родоразрешение – при увеличении размера правого желудочка до 4,5 см и более и систолическом давлении в легочной артерии выше системного – 100-110 мм рт. ст.).

Назначена курсовая (по 3 недели) терапия рибоксином: по одной таблетке 3 раза в день.

На сроке беременности 23-24 недели пациентка была госпитализирована в observationalное отделение роддома г. Одинцово, а на сроке 25 недель переведена в observationalное отделение роддома г. Мытищи. Состояние беременной оставалось удовлетворительным, SatO_2 не снижалась. Проводилась терапия фраксипарином 0,3 мг – 2 раза в день подкожно.

18.03.13 на сроке беременности 27-28 недель переведена в терапевтическое отделение МОНИКИ в связи со снижением SatO_2 до 84% и одышкой при незначительной физической нагрузке. 19.03.13 отмечена лихорадка до 39 °С. Состояние тяжелое, кожные покровы обычного цвета и влажности. В легких с обеих сторон дыхание жесткое, выслушиваются влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Одышка до 20-24 в минуту. Возвышенное положение в постели одышку не уменьшает, что свидетельствует об отсутствии выраженного прогрессирования сердечной недостаточности. Тахикардия до 100 в минуту, в остальном со стороны сердца аускультативная картина прежняя. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Дизурических явлений нет. Пастозность голеней.

При поступлении. Клинический анализ крови: гемоглобин 134 г/л, эритроциты $3,64 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 0,39%, лейкоциты $10,9 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 100 мм/ч. Формула крови не изменена. Анализ мочи: относительная плотность 1030, белок 0,196 г/л, эпителий плоский – большое количество, лейкоциты 40-70 (скопления до 100) в поле зрения.

Рентгенография легких: определяется обогащение легочного рисунка за счет сосудистого компонента, в прикорневых отделах рисунок сгущен. На этом фоне преимущественно в верхних и средних отделах определяются участки инфильтрации легочной ткани. Корни легких структурны, расширены за счет легочных артерий, правый смещен вверх. Сердце расширено в поперечнике в обе стороны. В синусах незначительное количество жидкости. Заключение: рентгенологическая картина двусторонней пневмонии.

ЭхоКГ: незначительное увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка (до 5,4 см), расчетное систолическое давление в легочной артерии около 100 мм рт. ст.

Показатели кислотно-щелочного состояния венозной крови: pH – 7,4; PCO_2 – 40,5 мм рт. ст.; PO_2 – 43,7 мм рт. ст.; SatO_2 – 72,3%; HCO_3 – 22,1 ммоль/л; BE – 2,2 ммоль/л.

УЗИ плода от 18.03.13: масса – 1,200-1,300 г. Край плаценты выше зева на 2,5-2,7 см. В краевой зоне плаценты определяется ретроплацентарная гематома 4,6×1,2×2,5 см. Заключение: беременность 29 недель, головное предлежание. Синдром задержки роста плода I степени, 1-го типа. Эхографические признаки ретроплацентарной гематомы. Низкое расположение плаценты. Нарушение плодово-плацентарного кровотока.

Консультация акушера-гинеколога. Принимая во внимание небольшой участок отслойки низко расположенной

плаценты (о чем свидетельствуют размеры ретроплацентарной гематомы), отсутствие выраженных признаков страдания плода и кровотечения, тяжесть состояния больной, обусловленную инфекционно-воспалительной экстрагенитальной патологией, и возможность генерализации инфекции при проведении кесарева сечения, а также высокий риск рождения недоношенного ребенка с перинатальной патологией вплоть до его гибели в раннем неонатальном периоде, от родоразрешения на данном этапе было решено воздержаться. Тяжесть состояния больной обусловлена присоединением двусторонней пневмонии и острого пиелонефрита на фоне иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфицированием.

Назначен меропенем 2,0 г 2 раза в день капельно, ванкомицин 1,0 г – 2 раза в день капельно, актовегин 200 мг – 2 раза в день капельно, мексидол 2,0 г – 3 раза в день внутривенно; с целью профилактики дистресс-синдрома плода – дексаметазон 4 мг внутримышечно 2 раза в день. На фоне ингаляций кислорода облегчения не отмечает.

На фоне продолжающейся умеренной лихорадки, сохраняющейся аускультативной картины пневмонии в легких и изменений в анализах мочи, а также появления и усиления кровяных выделений из влагалища 27.03.13 пациентка переведена в отделение реанимации МОНИКИ. В тот же день в связи с прогрессирующим отслойкой низкорасположенной плаценты родоразрешена операцией кесарева сечения под общим наркозом. Извлечена недоношенная девочка массой 1030 г, ростом 42 см, с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов. Учитывая тяжесть экстрагенитальной патологии (порок сердца, ВИЧ-инфекция) по согласованию с пациенткой выполнена стерилизация. Лактация прекращена использованием бромкрипитина.

Гистологическое исследование плаценты: послед с признаками острой восходящей инфекции в виде гнойного хориоамнионита и мембранита; плацента пониженной массы (с дефицитом до 25% от среднестатистической нормы), ворсинчатое дерево с признаками преждевременного созревания с выраженной облитерационной ангиопатией и эндотелиом крупных ветвей, с распространенным фиброзом стромы вплоть до терминальных ворсин, со слабо выраженным компенсаторным ангиоматозом.

Заключение. Морфологические изменения ворсинчатого дерева могут свидетельствовать о маточно-плацентарной ишемии и сопутствовать хронической плацентарной недостаточности II степени. Ребенок переведен в отделение реанимации неонатального центра г. Балашиха.

В дальнейшем продолжалась антибиотикотерапия в условиях отделений реанимации и терапии МОНИКИ, а также инфекционной больницы г. Одинцово. Через 1,5 месяца после родов пациентка выписана под амбулаторное наблюдение. Через 4 месяца её состояние удовлетворительное (показатели ЭхоКГ соответствуют исходным), ребенок растет и развивается нормально.

В настоящее время большинство авторов при СЭ отмечают высокую материнскую смертность, составляющую от 30 до 50% [19]. На ее уровень оказывает влияние легочная гипертензия и сопутствующий артериосклероз сосудов лёгких со снижением в них перфузии газов. Патологические изменения при СЭ охватывают мелкие лёгочные артериолы и мышечные артерии.

Ведущее значение в развитии легочной гипертензии имеет дисфункция эндотелия, обуславливающая нарушение баланса вазоконстрикторов и вазодилаторов, что вызывает спазм сосудов и активирует эндотелизависимое звено гемостаза. Активация тромбоцитов и воспалительных клеток, вырабатывающих цитокины и другие биологически активные вещества, также имеет большое значение в развитии легочной гипертензии. У таких пациентов в плазме крови определяется повышенный уровень провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах – нарушение метаболизма серотонина, которое обуславливает усиление склонности к тромбообразованию.

При СЭ обструктивное поражение лёгочных сосудов является более серьезным фактором риска в отношении матери, чем цианоз. Физиологическим ответом на развившуюся гипоксемию у женщин с цианозом является полицитемия, которая сопровождается ростом гематокрита более чем на 60%. В условиях низкого кровотока полицитемия вызывает ишемию тканей, а увеличение вязкости крови может вести к тромбозу *in situ*. Кроме того, врожденные пороки сердца, протекающие с цианозом, могут быть связаны с дефицитом множества факторов коагуляции, что повышает риск послеродовых кровотечений.

Исходное состояние нашей беременной характеризовалось отсутствием таких факторов риска, как цианоз и гипоксемия, выраженная сердечная недостаточность, эритроцитоз и повышение уровня гематокрита, а также склонность к кровотечениям. В большей степени ее состояние характеризовалось как синдром пре-Эйзенменгера. Необходимо было учитывать, что на тяжесть состояния и развитие сопутствующих осложнений могло оказать влияние наличие у пациентки приобретенного иммунодефицита.

Больные с СЭ нуждаются в стационарном наблюдении и лечении (часто непрерывном) на протяжении всего периода гестации. Лечение беременных с СЭ может представлять собой трудную задачу. Использование ряда препаратов, вызывающих снижение давления в легочной артерии (ингибитора фосфодиэстеразы-5), силденафила (виагра, ревацио), увеличивающего образование оксида азота эндотелиальными клетками, донатора простациклина – эпопростенола (флолан) и неселективного блокатора эндотелиновых рецепторов (бозентан, траклир), применяющихся при лечении других форм легочной гипертензии, в том числе у беременных, в данном случае было признано нецелесообразным [2, 4, 7, 8, 10, 14, 18, 21]. Приходилось учитывать, что необратимая высокая легочная гипертензия у нашей пациентки не только усиливает перегрузку правого желудочка и вызывает ремоделирование эндотелия артериол малого круга кровообращения, но и способствует сохранению оптимального перфузионного давления в сосудах легких, обеспечивая клинически адекватный уровень оксигенации

крови и тканей организма матери и плода. Нами учитывалось также отсутствие рандомизированных проспективных исследований по использованию вышеперечисленных препаратов у беременных. Рекомендации по их применению основываются на единичных публикациях [7, 14 и др.].

При СЭ не рекомендуется использование антагонистов кальция (уровень доказательства С, класс III) [20]. Лечение диуретиками при развитии сердечной недостаточности проводят крайне аккуратно из-за опасности увеличения гематокрита и снижения сердечного выброса.

У пациенток с легочной гипертензией при отсутствии склонности к кровотечениям показано назначение низкомолекулярных гепаринов в терапевтических дозах, которые способствуют предотвращению микротромбозирования в легочных артериолах [7]. Данная тактика была выбрана в описываемом наблюдении, а терапия низкомолекулярными гепаринами была прекращена в связи с появлением и усилением кровяных выделений из влагалища, свидетельствующих о прогрессировании отслойки низко расположенной плаценты.

В отличие от пациенток с другими формами легочной гипертензии, при СЭ назначение пероральных антикоагулянтов вызывает дискуссии. Учитывая склонность таких пациенток как к кровотечениям, так и к тромбозам, назначение этих препаратов допускается лишь при наличии мерцательной аритмии, механических искусственных клапанов или шунтов. Показанием к терапии пероральными антикоагулянтами может явиться наличие массивной тромбоэмболии лёгочной артерии, отмечаемой у 30% больных с СЭ. Тем не менее ведущие специалисты по данной патологии считают, что даже в этих ситуациях использование пероральных антикоагулянтов крайне нежелательно из-за возможности появления некупирующихся лёгочных кровотечений [20]. Развитие кровохарканья также является жизненно опасным осложнением, требующим соблюдения постельного режима, ограничения двигательной активности и подавления кашлевого рефлекса. Проведение бронхоскопии у таких пациенток противопоказано. При отсутствии клинического улучшения показаны переливания тромбомассы, свежезамороженной плазмы или криопреципитата.

Выраженность гипоксии при СЭ является определяющим фактором неонатального прогноза. Так, при низком насыщении крови кислородом ($\text{SatO}_2 < 85\%$) около 12% детей рождаются живыми, а при $\text{SatO}_2 > 90\%$ этот показатель составляет 92% [17]. Более того, снижение насыщения кислородом менее 60% может служить показанием к кесаревому сечению в условиях кардиохирургического отделения и готовности к искусственному кровообращению [13]. Основываясь на этих данных, обозначенные показатели SatO_2 выбраны нами в качестве опорных критериев.

Чаще всего у пациенток с легочной гипертензией не показано использование ингаляций кислорода, а его длительное применение возможно лишь после получения роста сатурации кислорода в артериальной крови на фоне непродолжительных по времени ингаляций [16]. Обращает на себя внимание тот факт, что у описываемой пациентки на фоне ингаляции кислорода не происходило клинического улучшения.

Поскольку гипоксия, ацидоз и гиперкапния повышают лёгочное сосудистое сопротивление, весьма важен контроль за кислотно-щелочным равновесием и своевременная коррекция нарушений метаболизма внутривенным введением 5% гидрокарбоната натрия. Ацидоз и гиперкарбия увеличивают лёгочное сосудистое сопротивление.

Данные литературы о материнском и перинатальном прогнозе при СЭ весьма противоречивы. По наблюдениям узкопрофильных специалистов, материнская смертность колеблется от 20 до 60% [11, 12, 22].

С.А. Elliot и соавт. [6] сообщают, что при легочной гипертензии беременность является относительно безопасной в случае давления в лёгочной артерии около 40 мм рт. ст. По данным A. Dranenkiene и соавт. [5], из 30 беременностей у 10 матерей с СЭ 12 закончились рождением живых детей, из них 10 родились преждевременно. Одна роженица погибла сразу после оперативного родоразрешения. Длительное наблюдение за остальными выявило у всех пациенток нарастание симптомов сердечной недостаточности.

Е.П. Затилян [1] наблюдала 15 беременных с СЭ. Пять из них умерли от острой сердечной недостаточности в период между 28-й и 32-й неделями беременности, три – после кесарева сечения. В связи с ухудшением состояния в разные сроки у трех больных беременность была прервана. Самопроизвольные роды в условиях барокамеры прошли у четырех больных. Средняя масса новорожденных составила 2100 г. [1].

Описание результатов наблюдений за 44 беременными с СЭ (70 беременностей) приводят N. Gleicher и соавт. [8]. Материнская смертность составила 52%. Наблюдения показали, что успешно закончившаяся предшествующая беременность не являлась предиктором положительного исхода следующей. Высокая частота материнской смертности отчасти была связана с гиповолемией, посттромбоэмболической пневмонией и преэклампсией. Смертью матери закончились 34% родов через естественные родовые пути, три из четырех кесаревых сечений и только один из 14 случаев прерывания беременности. Перинатальная смертность составила 28,3% и была связана с преждевременными родами. Авторы считают, что прогноз при СЭ в отношении матери и плода крайне неудовлетворительный, а прерывание беременности в данной ситуации безопаснее любого другого вида родоразрешения. При этом даже в случае успешных родов смерть матери

может наступить через несколько дней от ухудшения гемодинамики или инфаркта лёгких.

W.S. Avila и др. [3] считают, что вынашивание беременности при СЭ может считаться успешным, хотя из 12 наблюдавшихся женщин две погибли на сроках 23 и 27 недель. Отмечено три спонтанных аборта и одни преждевременные роды на сроке 23 недели.

Ведение родов у пациенток с СЭ сфокусировано на строгое дозирование инфузионной терапии (нагрузки на правый желудочек), коррекцию гиповолемии, электролитного дисбаланса, ацидоза, гипоксемии и аритмии с целью предотвращения ангиоспазма сосудов лёгких и их тромбоза.

Таким образом, беременные с СЭ представляют собой гетерогенную группу, причём при отсутствии цианоза, выраженного снижения оксигенации крови и тканей, клинических или лабораторных признаков кровотечений или тромбозов (так называемый синдром пре-Эйзенменгера) возможно пролонгирование беременности даже при наличии внутрисердечного двунаправленного сброса крови. Особенностью представленного наблюдения явилось сочетание врожденного порока сердца, частичной отслойки низко расположенной плаценты, создававшей угрозу маточного кровотечения, а также иммунодефицита, выразившегося в присоединении инфекционных осложнений (острый пиелонефрит, двусторонняя пневмония, гнойный хориоамнионит). Эти обстоятельства потребовали досрочного оперативного родоразрешения в условиях специализированного медицинского учреждения, оснащенного кардиореанимацией.

Решение о планировании и пролонгировании беременности при СЭ может быть осуществлено ex consilium с выделением опорных клинико-лабораторных и инструментальных показателей, кратности их определения, а также информированности больной о возможности досрочного родоразрешения по витальным показаниям со стороны матери или плода при низкой или экстремально низкой массе новорожденного. Последнее обстоятельство предъявляет повышенные требования к перинатальной службе стационара.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Затицян Е.П.* Врожденные и приобретенные пороки сердца у беременных (Функциональная и ультразвуковая диагностика). М.: Триада-Х, 2004. 304 с.
2. *Avdalovic M., Sandrock C., Hosoi A.* et al. Epoprostenol in pregnant patients with secondary pulmonary hypertension: two case reports and a review of the literature // *Treatm. Respir. Med.* 2004. V.3. P.29-34.
3. *Avila W.S., Grinberg M., Snitcowsky R.* et al. Maternal and fetal outcome in pregnant women with Eisenmenger's syndrome // *Eur. Heart J.* 1995. V.16. P.460-464.
4. *Badalian S.S., Silverman R.K., Aubry R.H., Longo J.* Twin pregnancy in a woman on long-term epoprostenol therapy for primary pulmonary hypertension. A case report // *J. Reprod. Med.* 2000. V.45. P.149-152.
5. *Dranenkiene A., Opitz C.F., Gumbienė L.* et al. Pregnancy in patients with Eisenmenger's syndrome. Experiences from Vilnius 1967-2003 // *Dtsch. med. Wschr.* 2004. V.129, Suppl. 1. S.35-39.
6. *Elliot C.A., Stewart P., Webster V.J.* et al. The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.* 2005. V.26. P.168-173.
7. *Galiè N., Manes A., Palazzini M.* et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome // *Drugs.* 2008. V.68. P.1049-1066.
8. *Gleicher N., Midwall J., Hochberger D.* et al. Eisenmenger's syndrome and pregnancy // *Obstet. Gynecol. Surg.* 1979. V.34. P.721-741.
9. *Hopkins W.E., Waggoner A.D.* Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger's syndrome // *Am. J. Cardiol.* 2002. V.89. P.34-38.
10. *Huang S., DeSantis E.R.* Treatment of pulmonary arterial hypertension in pregnancy // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2007. V.15. P.1922-1926.
11. *Kalra P.* Vaginal delivery in a patient of Eisenmenger's syndrome // *Indian J. Med. Sci.* 2012. V.66. P.289-291.
12. *Katsuragi S., Yamanaka K., Neki R.* et al. Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension // *Circ. J.* 2012. V.76. P.2249-2254.
13. *Minicucci S., Segala V., Verdecchia C.* et al. Safe management of cesarean section in a patient of Eisenmenger's syndrome // *Ann. Card. Anaesth.* 2012. V.15. P.296-298.
14. *Molelekwa V., Akhter P., McKenna P.* et al. Eisenmenger's syndrome in a 27 week pregnancy – management with bosentan and sildenafil // *Ir. Med. J.* 2005. V.98. P.87-88.
15. *Nahapetian A., Oudiz R.J.* et al. Serial hemodynamics and complications of pregnancy in severe pulmonary arterial hypertension // *Cardiology.* 2008. V.109. P.237-240.
16. *Perloff J.K.* Cyanotic congenital heart disease, the coronary arterial circulation // *Curr. Cardiol. Rev.* 2012. V.8. P.1-5.
17. *Presbitero P., Somerville J., Stone S.* et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus // *Circulation.* 1994. V.89. P.2673.
18. *Sitbon O., Badesch D.B., Channick R.N.* et al. Effects of the dual endothelium receptor antagonist bosentan in patient with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study // *Chest.* 2003. V.124. P.247-254.
19. *Subbaiah M., Kumar S., Roy K.K.* et al. Pregnancy outcome in women with pulmonary arterial hypertension: single-center experience from India // *Arch. Gynec. Obstet.* 2013. V.288. P.305-309.
20. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / *Galiè N., Hoeper M.M., Humbert M.* et al. // *Eur. Respir. J.* 2009. V.34. P.1219-1263.
21. *Trojnarska O., Plaskota K.* Therapeutic methods used in patients with Eisenmenger syndrome // *Cardiol. J.* 2009. V.16. P.500-506.
22. *Weiss B.M., Hess O.M.* Pulmonary vascular disease and pregnancy: current controversies, management strategies, and perspectives // *Eur. Heart J.* 2000. V.21. P.104-115.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ МАКУЛЯРНОГО ПИГМЕНТА У ПОВТОРНОБЕРЕМЕННЫХ

Е.Н. Хомякова, С.Г. Сергушев, А.А. Рябцева, О.М. Андрюхина

*ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)*

Представлен новый метод диагностики патологии макулярного пигмента у повторнобеременных при миопии различной степени в зависимости от возраста, рефракционных и периферических ретинальных изменений в случаях, когда нет четкой симптоматики, а традиционное офтальмологическое обследование не выявляет возникших патологических изменений.

Ключевые слова: макулярный пигмент, повторнобеременные, близорукость.

DETECTION OF OPTICAL DENSITY OF THE MACULAR PIGMENT IN SECONDARY GESTATION

E.N. Khomyakova, S.G. Sergushev, A.A. Ryabtseva, O.M. Andryukhina

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

The article presents a new method to diagnose the pathology of macular pigment in repeatedly pregnant women with myopia differently dependent on the age as well as on both refraction and peripheral alterations in cases without clear symptoms when traditional ophthalmic examination doesn't reveal any existing pathology.

Key words: macular pigment, repeatedly pregnant women, myopia.

В последнее время в литературе опубликовано множество противоречивых наблюдений беременных с миопией высокой степени во время родов и в послеродовом периоде. По данным одних авторов [3, 10, 27, 29], в результате самостоятельных родов при миопии высокой степени с изменениями на глазном дне не наблюдалось ее прогрессирования и осложнений со стороны глазного дна. Другие исследования [7, 8, 9] свидетельствуют о распространении периферических хориоретинальных дистрофий в 77% случаев. Появилось большое количество публикаций, посвященных структурным изменениям макулы при различных заболеваниях. Не вызывает сомнения положение о том, что особенности строения нейросенсорного эпителия и кровоснабжения обуславливают высокую чувствительность макулы при офтальмопатологии различного генеза [5, 13].

Перестройка центрального и мозгового кровообращения у беременных женщин приводит к ухудшению основных показателей гемодинамики глаза и функциональному сужению сосудов сетчатки [12]. Возможные нарушения микроциркуляции в хориокапиллярах, которые являются единственным источником кровоснабжения макулярной зоны, могут на

фоне близорукости послужить толчком к началу развития дистрофического процесса, а затем влиять и на тяжесть его проявления.

Установлено [18], что у беременных при миопической рефракции происходит удлинение латентности β -волны, снижение цветовой и контрастной чувствительности. В сроки до 6 месяцев после родов эти изменения сохраняются в колбочковой системе сетчатки и в нейронах второго порядка, что свидетельствует о функциональных изменениях в сетчатке и отражает степень метаболических нарушений.

У повторнородящих содержание антител класса G достоверно повышается, что приводит к накоплению иммунных комплексов на 31,3% от исходного [4]. Фрагменты плазматической мембраны, на которые указывает увеличение IgG, дестабилизируют мембраны лизосом и активируют высвобождение лизосомальных ферментов. Согласно опубликованным данным [28], увеличение иммунных комплексов стимулирует влияние полиморфноядерных нейтрофилов на эндотелиальные клетки сосудов, а дегрануляция лейкоцитов и выход лизосомальных ферментов ведут к гибели эндотелиоцитов, что также создает условия для сосудистых поражений. Считается, что эндотелио-

циты участвуют в синтезе цитокинов и реактантов. К их числу относится церулоплазмин, который способствует ускорению процесса дегенерации эндотелиальных клеток в организме повторноремеменных и повышается на 29% [4].

На сегодняшний день имеется множество различных методов диагностики изменений в макуле. Наиболее часто используются прямая и непрямая офтальмоскопия, при которой в каждом конкретном случае проводятся анализ рефлекса макулярной области и отдельных неспецифических симптомов¹, биомикроскопия сетчатки с использованием асферических линз, исследование приобретенных изменений цветоощущения и офтальмохромоскопия. Эти методы являются субъективными, поэтому при их применении возможны существенные различия в трактовке результатов осмотра. Для более объективной оценки состояния макулярной зоны используются фотографирование глазного дна и оптическая когерентная томография сетчатки. Эти исследования позволяют получить более объективную информацию, создают возможность для ее хранения и передачи в цифровом формате.

Для оценки функционального состояния сетчатки в макулярной зоне используются визометрия, статическая пороговая периметрия, аутокампиметрия с сеткой Амслера, электроретинография, фосфен-диагностика, электрофизиологические методы исследования. Одним из основных функциональных диагностических методов в офтальмологии является исследование остроты зрения. Хотя острота зрения и является «золотым стандартом» в клинической практике, она не полностью отражает зрительную функцию как вклад зрения в понятие качества жизни, т.е. в совокупность объективных и субъективных характеристик, отражающих ощущение жизненного комфорта, физического благополучия, бытовой и трудовой активности, психологические особенности личности [11, 14].

Особое значение в вопросах диагностики и патогенеза поражений сетчатки и хориоидеи приобрел метод флуоресцентной ангиографии, благодаря возможности фотографирования контрастированных флуоресцеином сосудов глазного дна. С помощью высококачественных цифровых камер стало возможным проведение ангиографии сетчатки и хориоидеи с высокой разрешающей способностью. Для исследования применяют различные модели фотокамер и флуоресцеин, являющийся слабой двуосновой кислотой из группы ксантенов. Молекула флуоресцеина имеет небольшой размер и низкую молекулярную массу, в связи с чем легко проникает через большинство биологических мембран путем диффузии. При флуорес-

центной ангиографии исследуют особенности свечения введенного в кровяное русло вещества в ответ на световое воздействие [19]. Недостатками методики служат ее инвазивность, дороговизна, продолжительность самой процедуры, трудная переносимость для многих пациентов и отсутствие возможности объективной оценки толщины сетчатки. Кроме того, некоторые практикующие врачи и исследователи считают неэтичным применять инвазивный метод диагностики у «в целом здоровых» пациентов, имеющих высокую остроту зрения [30].

Широко распространенное успешное применение статической периметрии говорит о важности определения порога светочувствительности в диагностике и наблюдении за различными заболеваниями сетчатки [1, 6]. Исследование центрального поля зрения в пределах 5-10° от точки фиксации позволяет оценить количество относительных и абсолютных скотом, а также следить за динамикой центрального поля зрения. Наиболее часто в клинической практике применяются надпороговая кинетическая периметрия и компьютерная статическая периметрия. Эти методы позволяют оценить особенности изменений центрального поля зрения с указанием количественного или процентного соотношения абсолютных и относительных скотом. Однако фиксация взора в этих методиках проверяется только по положению слепого пятна, определение же точки фиксации и ее стабильности (фовеальной или экстрафовеальной), а также выявление порога светочувствительности в зоне отдельных небольших по площади поражений сетчатки – хориоидальной неоваскуляризации, друз или зоны отека – выходит за рамки возможностей традиционной периметрии.

С внедрением в практику конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии стало возможно визуализировать аутофлуоресценцию глазного дна и ее пространственное распределение *in vivo*. Этот метод дает возможность наблюдения за пигментным эпителием сетчатки (ПЭС) в процессе старения или при ее различных поражениях [21]. Аутофлуоресценция глазного дна в основном происходит за счет липофусцина, содержащегося в ПЭС [22], избыточное накопление которого играет значительную роль в патогенезе различных заболеваний сетчатки и может предшествовать дегенерации фоторецепторов.

Широкое применение в диагностике патологии макулярной области нашел достаточно новый метод – оптическая когерентная томография (Optical Coherence Tomography, OCT). Он позволяет бесконтактным способом получить томограммы оптических микроструктур глаза. В основу работы прибора положен принцип светового B-сканирования. Лазерный луч от суперлюминесцентного диода 810 нм, проходя через структуры глаза, по-разному отражается от их границ. Полученные данные обрабатываются и выво-

¹ Максимальной яркости рефлекс макулярной области достигает к 7 годам и хорошо виден до 25 лет, после чего он начинает постепенно затухать и к старости исчезает совсем из-за структурных изменений сетчатки [15].

дятся на «макулярную карту», которая включает в себя 9 зон. Центральная зона имеет диаметр 1 мм, за ней располагаются две окружности диаметром 3 и 6 мм. В каждой из этих зон высчитывается средняя толщина сетчатки. В настоящее время в клинической практике появился прибор, сочетающий в себе конфокальный сканирующий лазерный офтальмоскоп и оптический когерентный томограф Spectralis, позволяющий получать одновременно изображение глазного дна в любом из режимов этого прибора и спектральную область томограммы с очень высоким разрешением по любому срезу в данной зоне с компенсацией движений глаз.

Большое распространение в диагностике макулярной патологии получили электрофизиологические методы исследования. Наиболее информативна из них макулярная электроретинография. Снижение таких показателей, как амплитуда и увеличение латентности, наблюдается на ранних стадиях поражения макулы, в то время как изменения общей электроретинографии и ритмической электроретинограммы, как правило, отсутствуют.

Для диагностики патологии макулярной области используется также электроокулография, позволяющая обнаружить патологические изменения фоторецепторов и ПЭС. Могут быть выявлены изменения зрительных вызванных потенциалов, особенно при использовании пространственно-структурных стимулов в виде шахматных паттернов и решеток с прямоугольным профилем освещенности [17]. Разнообразие описанных методов говорит о том, что на сегодняшний день нет четкого диагностического алгоритма для выявления поражений центральной зоны сетчатки. Кроме того, как следует из данных литературы, проводятся исследования, в основном касающиеся специфичности и чувствительности отдельных методик.

Существенную роль в патогенезе макулярных изменений играет окислительный стресс, который заключается в повреждении тканей глаза вследствие дисбаланса в системе образования свободных радикалов и антиоксидантной защиты. Чувствительность сетчатки к продуктам окислительного стресса и свободным радикалам определяется следующими основными факторами:

- сочетанное воздействие света и кислорода (сетчатка – очень интенсивно кровоснабжаемая ткань), что создает идеальные условия для синтеза свободных радикалов [20];
- содержание большого количества полиненасыщенных жирных кислот, которые наиболее чувствительны к окислению и являются основным субстратом перекисного окисления липидов;
- особая чувствительность сетчатки к гипоксии, т.к. она является производным от нервной ткани [22].

Пигменты желтого пятна обеспечивают оптическую светофильтрующую защиту зрительных клеток и пигментного эпителия от повреждающего действия синего света и одновременно являются высокоэффективными ингибиторами свободных радикалов. Желтое пятно как светофильтр, отсекающий синий свет, способствует улучшению качества оптического изображения на глазном дне и формирует цветоразличительную способность в сине-зеленой области спектра. У разных людей содержание макулярных пигментов в желтом пятне и его оптическая плотность могут различаться почти в 10 раз. Эти индивидуальные различия связаны с полом, общей пигментацией организма, диетой, образом жизни. Согласно современным представлениям, именно каротиноиды желтого пятна обеспечивают длительный «срок службы» человеческого глаза и качество зрительной работы. Уровень содержания макулярных пигментов в глазу определяет индивидуальную предрасположенность к глазным заболеваниям.

В живой природе высокая концентрация ксантофиллов наблюдается в растениях, где они являются антенными пигментами по сбору солнечной энергии для хлорофилла, в глазах жгутиковых простейших, в масляных каплях колбочек рептилий и птиц, в колбочках желтого пятна сетчатки приматов. Можно предположить, что востребованность ксантофиллов связана с высокой освещенностью. В норме содержание оксикаротиноидов в желтом пятне колеблется от 35 до 120 нг [25], что при пересчете составляет около 0,5 мг/г сырого веса. Их концентрация экспоненциально убывает от центра сетчатки к ее периферии. Начиная с рождения, ребенок уже с молоком матери получает полноценную дозу оксикаротиноидов [26]. Содержание лютеина в женском молоке составляет до 75% от общего пула каротиноидов [2, 24]. В психофизических экспериментах было показано, что около половины этих пигментов сетчатки сосредоточено в ее центральной зоне с угловыми размерами от 0,25 до 2°. По биохимическим данным, концентрация макулярных пигментов в центральной зоне почти втрое выше, чем в более периферических зонах сетчатки человека [16].

На современном этапе развития офтальмологии появился ряд приборов, позволяющих проводить объективную оценку состояния макулярной области, не прибегая к контакту с глазом или внутренними средами организма. Среди этих приборов особое место занимает высокоточная цифровая фундус-камера VISUCAM 500 фирмы Carl Zeiss, Meditec, Inc. (Германия), позволяющая исследовать плотность макулярного пигмента. Таким образом, созданы предпосылки для ранней диагностики патологии макулярной области в случаях, когда нет четкой офтальмологической симптоматики, а традиционное обследование не выявляет патологических изменений.

В настоящей работе проведена оценка возможностей цифровой фундус-камеры VISUCAM 500 в определении плотности макулярного пигмента у повторно-беременных при миопии различной степени в зависимости от возраста, рефракционных и периферических ретинальных изменений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 75 повторнородящих в возрасте от 16 до 42 лет (в среднем $24,6 \pm 1,5$ года) с нормально протекающей беременностью. Вторая беременность была у 45 женщин (60%). Диагноз «привычное невынашивание беременности» документально подтвержден не был, хотя у 6 пациенток (8%) в анамнезе имелись два спонтанных выкидыша на сроках ранее 20 недель. Третья беременность была у 20 женщин (27%), четвертая – у 7 (9%), пятая – у 3 (4%).

Проводили стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, рефрактометрию, биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию в условиях максимального миоза с помощью линзы Гольдмана, ультразвуковое А- и Б-сканирование на аппарате фирмы Qvantel Medical Compact-II (Франция). OCT выполняли на оптическом когерентном томографе Stratus OCT, модель 3000 фирмы Carl Zeiss. Применяли стандартный протокол сканирования Retinal Thickness, RNLF Thickness. Для анализа полученных результатов пользовались протоколом Retinal Thickness/volume, который позволяет измерить толщину нервных волокон сетчатки, RNLF Thickness Average. OCT-методом определяли толщину центральной зоны сетчатки и слоя нервных волокон в четырех секторах ее перипапиллярной зоны (носовом, височном, верхнем и нижнем). Фоторегистрацию глазного дна и определение плотности макулярного пигмента проводили с помощью цифровой фундус-камеры VISUCAM 500: определяли объем (volume), площадь (area), максимальную и среднюю оптическую плотность ксантофилла в макулярной области. Обработка полученных данных проводилась с помощью программы STATISTICA с использованием парного Т-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверными считались результаты с ошибкой менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всех беременных разделили на три группы по 25 пациенток. Основную группу составили женщины с миопией высокой степени (МВС) – от 6,5 до 19,0 D, две контрольные – с миопией слабой степени (МСлС) – 1,0-3,0 D и средней (МСС) – 3,5-6,0 D. Острота зрения обоих глаз с максимальной коррекцией была 1,0. Внутриглазное давление у всех обследованных было в пределах нормы ($P_t = 14-19$ мм рт. ст.). В структуре сопутствующей патологии деструкция стекловидного

тела в виде хлопьев и нитей диагностирована у всех беременных. При осмотре глазного дна с линзой Гольдмана у 36 пациенток отмечен миопический конус, офтальмоскопическая картина центральной зоны сетчатки соответствовала норме и характеризовалась ослаблением макулярного и фовеолярного рефлексов, ступенчатостью границ макулы, сглаженностью и уплощением ее рельефа. Наблюдалось разрежение пигмента по периферии с различной степенью выраженности дегенеративных изменений. У 16 пациенток до наступления настоящей беременности была проведена профилактическая ограничительная лазеркоагуляция. Почти у всех рожениц (83%) отмечалось довольно выраженное сужение артерий сетчатки, которое было либо широко распространенным, либо локализованным, в некоторых случаях – с развивающейся облитерацией, в 4% – с легкой ступенчатостью границ диска зрительного нерва, а также единичными очагами мягкого экссудата. У всех обследованных на фоне нормально протекающей беременности при офтальмоскопии в условиях максимального миоза с помощью линзы Гольдмана отмечались микрокровоизлияния. Единичные микрокровоизлияния в стадии рассасывания в одном квадранте средней периферии сетчатки выявлены у всех беременных. В двух квадрантах наблюдались кровоизлияния у 19% беременных, в трех – у 54%, в четырех – у 27%. Симптом Салюса-Гунна (сужение вены сетчатки с последующим ее смещением в более глубокие слои в месте перекреста с артерией) наблюдался у 9% беременных.

Анализ полученных с помощью OCT данных показал, что статистически значимых достоверных различий в толщине макулярной зоны сетчатки при сравнении по сегментам и в фовеальной зоне сетчатки у пациенток не выявлено (средняя толщина макулы у беременных МСлС, МСС и МВС составляла соответственно $194,29 \pm 17,5$; $197,08 \pm 14,6$; $198,08 \pm 12,6$ мк, $p < 0,005$). При сравнении средней толщины нервных волокон перипапиллярной зоны установлено, что у беременных с миопией высокой степени этот показатель ниже, чем у беременных с миопией средней и слабой степеней: $82,8 \pm 13,7$; $92,31 \pm 10,4$; $95,31 \pm 12,4$ мм ($p < 0,05$). При этом отмечены различия в длине оси глаз: $24,8 \pm 1,2$; $25,7 \pm 1,4$; $27,7 \pm 1,4$ мм ($p < 0,05$).

Исследование плотности макулярного пигмента у 45 женщин проводили дважды: в I триместре беременности при постановке на учет и в III триместре. Обследуемых разделили на две группы по возрасту: младше 35 лет (26 женщин) и старше (19), т.е. на забеременевших в первую и вторую половину жизни (по данным ЦРУ – CIA World Factbook – за 2012 г. средняя продолжительность жизни женщин составляет 73,2 года) (табл. 1). Вторым этапом исследования было сравнение плотности макулярного пигмента в зависимости от рефракционных и периферических ретинальных изменений. Из иссле-

дования были исключены глаза с уже проведенной лазеркоагуляцией сетчатки и склеропластикой. Выявлено достоверное снижение показателей объема и площади оптической плотности ксантофилла в зависимости от возраста повторнобеременных с явной тенденцией снижения показателей в течение срока наблюдения, на которые дополнительно повлияла проведенная отграничительная лазерная коагуляция сетчатки, которую проводили во II триместре беременности.

При сравнении оптической плотности ксантофилла, выявленной при первичном исследовании в I триместре беременности, обнаружена статистически незначимая разница показателей объема оптической плотности ксантофилла между МВС и МСС ($p \leq 0,05$); МВС и МСлС ($p \leq 0,05$); МСС и МСлС ($p \leq 0,05$). Разница показателей площади в зависимости от рефракции у повторнобеременных МСС и МСлС ($p \leq 0,05$) оказалась статистически достоверной только при сравнении МВС и МСлС ($p \leq 0,001$); МВС и МСС ($p \leq 0,001$). Результаты представлены в табл. 2.

Учитывая полученные данные, можно предположить, что показатели площади изменяются в связи с периферическими дистрофическими изменениями на глазном дне.

При выявлении решетчатой дистрофии с разрывами и элементами витреоретинальной тракции, клапанных разрывов сетчатки без признаков самоотграничения, ретиношизиса с признаками прогрессирования процесса или разрывами слоев, разрывов с субклинической отслойкой сетчатки (ПВХРД), требующих лазерного воздействия, проводилась отграничительная лазерная коагуляция сетчатки. Для блокирования зон дистрофии выбирался максимально щадящий режим коагуляции. Воздействие проводилось с помощью твердотельного лазера на алюмо-иттриевом гранате с удвоенной частотой (длина волны зеленой части спектра – 532 нм). Использовался непрерывный режим, диаметр пятна составлял 300-500 мкм, время экспозиции – 0,2 сек, мощность подбиралась индивидуально в зависимости от пигментации глазного дна и прозрачности оптических сред (до появления коагулянта II-III степени).

Иногда лечение проводилось в несколько этапов. Результаты лазерного лечения оценивались через 2-3 недели после заключительного сеанса. Динамика показателей объема и площади оптической плотности ксантофилла у повторнобеременных до и после лазерного воздействия представлена в табл. 3.

Таблица 1

Показатели оптической плотности макулярного пигмента у повторнобеременных в зависимости от возраста ($p \leq 0,001$)

Возраст	Триместр	Объем (volume), du x пикселей	Площадь (area) распределения, du x пикселей	Максимальная оптическая плотность, du	Средняя оптическая плотность, усл. ед. плотности
До 35 лет (n=52)	I	10231±1690	75342±7340	0,368±0,14	0,136±0,08
Старше 35 лет (n=38)	I	8561±1485	67906±5820	0,329±0,1	0,122±0,09
До 35 лет (n=52)	III	8178±957	63498±5208	0,350±0,12	0,129±0,1
Старше 35 лет (n=38)	III	5338±1920	42939±4807	0,349±0,09	0,124±0,1

Примечание: du – density units.

Таблица 2

Показатели оптической плотности макулярного пигмента у повторнобеременных в зависимости от рефракции

Рефракция	Объем (volume), du x пикселей	Площадь (area) распределения, du x пикселей	Максимальная оптическая плотность, du	Средняя оптическая плотность, усл. ед. плотности
МВС (n=24)	7865±2615	74865±6987	0,317±0,15	0,105±0,10
МСС (n=31)	8680±1889	67906±6442	0,329±0,12	0,122±0,12
МСлС (n=35)	8834±1579	79203±5780	0,354±0,16	0,116±0,12

Таблица 3

Средние величины оптической плотности макулярного пигмента у повторнобеременных до и после лазерного воздействия ($p \leq 0,001$)

Рефракция	До лазерной коагуляции		После лазерной коагуляции	
	объем (volume), du x пикселей	площадь (area) распределения, du x пикселей	объем (volume), du x пикселей	площадь (area) распределения, du x пикселей
MBC (n=7)	8845±2718	79320±5992	5877±2443	63872±6886
MCC (n=9)	8960±1619	66998±6567	6891±1874	57284±5252
МСлС (n=11)	9275±2615	80345±4790	7299±2212	69203±5460

Выявлена статистически значимая разница показателей объема и площади у повторнобеременных с различной рефракцией до и после проведенной лазерной коагуляции ($p \leq 0,001$). Полученные результаты изменения показателя ксантофилла в макулярной области позволяют предположить способность клеток к быстрой трансформации и замещению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У повторнобеременных пациенток с MBC выявляется значимое истончение средней толщины нервных волокон перипапиллярной зоны в носовом квадранте ($p < 0,05$). Уменьшение исследуемого показателя в нижнем квадранте чаще наблюдалось у женщин с МСлС ($p < 0,05$). Можно предположить, что выявленные пре-

ходящие спазмы артерий сетчатки являются проявлением спазма кровеносных сосудов всего организма как реакции, направленной на поддержание необходимого уровня маточно-плацентарного кровообращения.

У 18 повторнобеременных женщин на глазном дне выявлено ПВХРД, потенциально опасное в плане развития дистрофической отслойки сетчатки. На 27 глазах была своевременно выполнена адекватная отграничительная лазеркоагуляция сетчатки: у 7 беременных с MBC, у 11 – с МСлС и у 9 – с MCC.

Сопоставление клинической картины и данных дополнительных методов исследования позволяет сделать вывод, что степень миопии не связана с риском и тяжестью развития ПВХРД и с выраженностью развития сосудистых изменений у женщин с различной степенью близорукости (рис. 1, 2).

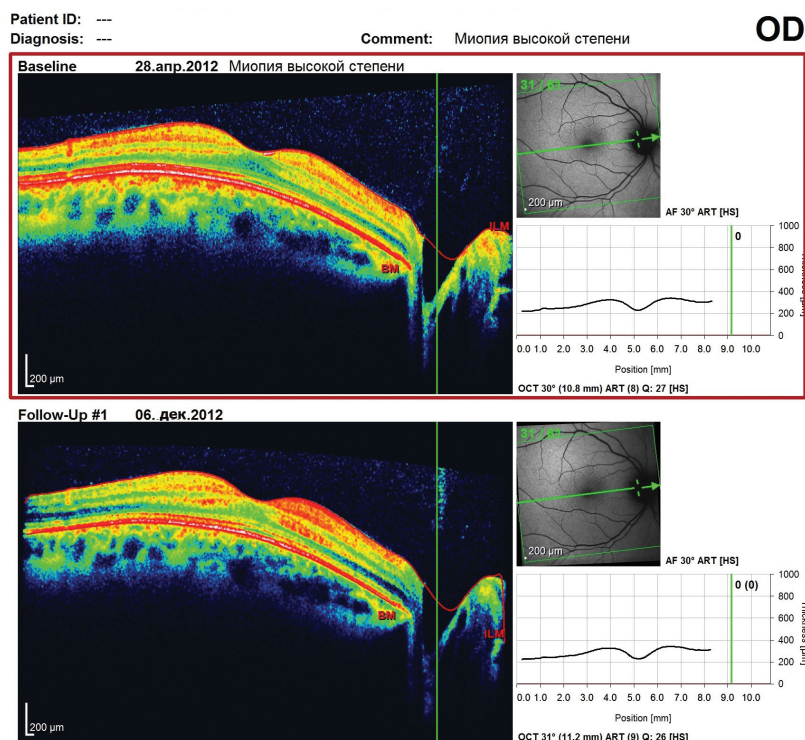


Рис. 1. OCT правого глаза повторнобеременной с миопией высокой степени (I и III триместры беременности)

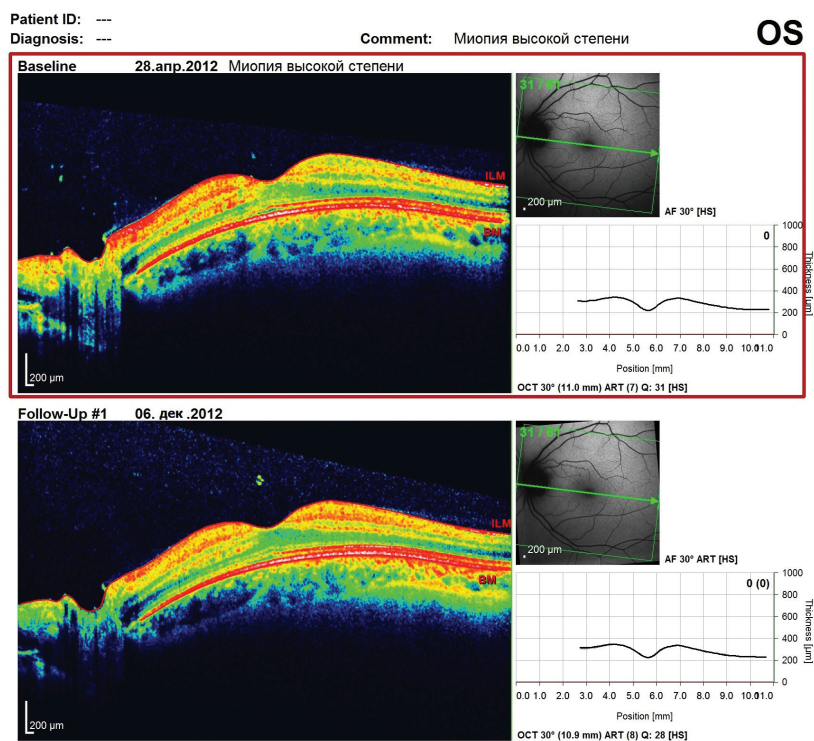


Рис. 2. OCT левого глаза повторнوبرеменной с миопией высокой степени (I и III триместры беременности)

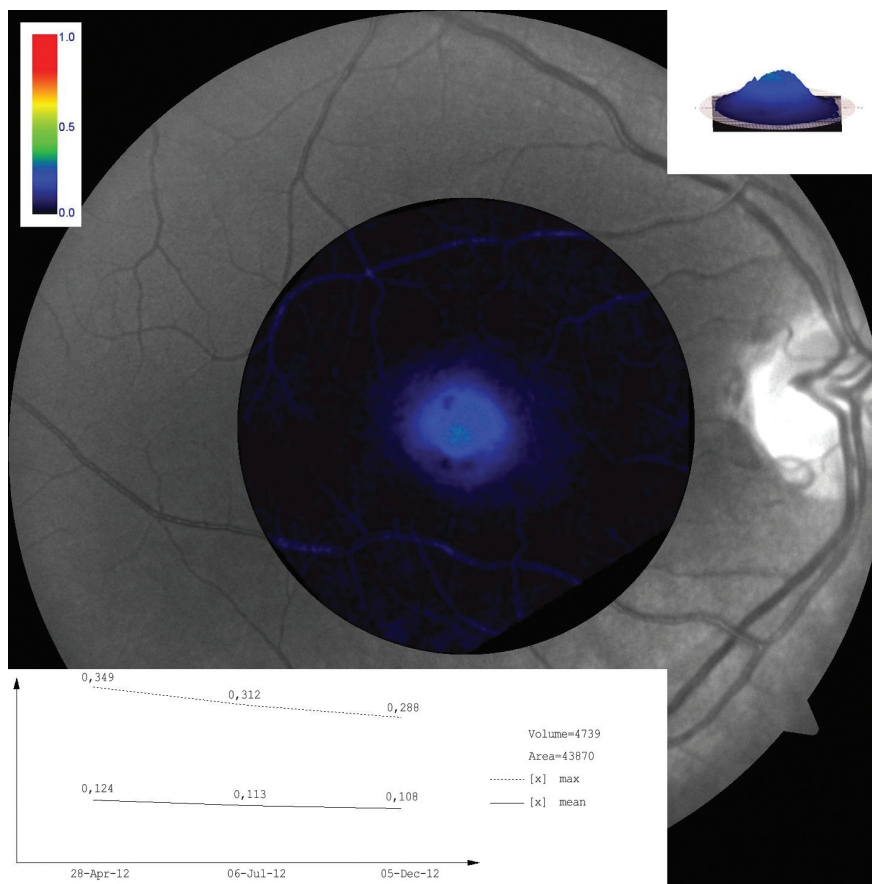


Рис. 3. Динамика показателей оптической плотности макулярного пигмента правого глаза у повторнوبرеменной

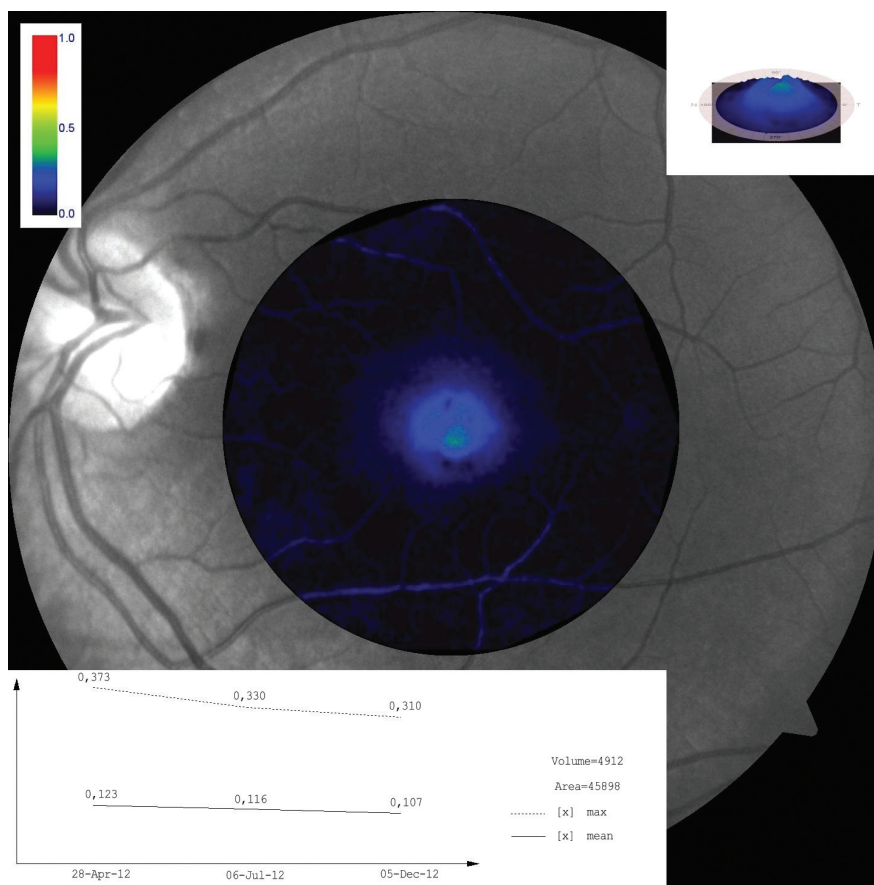


Рис. 4. Динамика показателей оптической плотности макулярного пигмента левого глаза у повторнородящей

Сопоставление размеров переднезадней оси, количества беременностей и численности секторальных кровоизлияний на различной периферии глазного дна позволило обнаружить, что при третьей и последующих беременностях у женщин с МСС единичные микрокровоизлияния офтальмоскопировались в четырех секторах; при МСЛс во время второй беременности – в двух секторах, четвертой – в трех, пятой – в четырех; при МВС – в двух и трех секторах во время второй беременности и в четырех – при третьей и последующих. Вероятно, это связано с тем, что сосудистая оболочка и сетчатка обладают меньшими пластическими возможностями по сравнению со склерой, а изменения, произошедшие в гемодинамике при формировании плацентарного кровотока, появление ростовых факторов и измененных иммунологических показателей при превышении физиологического предела приводят к растяжению оболочек и возникновению в них трофических нарушений, которые служат основой развития осложнений.

Методика определения оптической плотности макулярного пигмента довольно субъективна при однократном исследовании, ее результаты зависят от множества факторов и особенностей пациента. Она может использоваться в качестве скринингового ме-

тода для выявления ранних изменений в содержании пигментов центральной области сетчатки только в случае последующего динамического наблюдения за течением заболевания (рис. 3, 4).

Изменения показателей объема и площади оптической плотности макулярного пигмента могут свидетельствовать о прогрессии дистрофического процесса, что важно для решения вопроса о возможности родоразрешения. Лазерное лечение приводит к снижению плотности макулярного пигмента, однако это требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Шадричев Ф.Е. Возрастная макулярная дегенерация / Офтальмология: национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Гудвин Т. Сравнительная биохимия каротиноидов. М.: Иностранная литература, 1954. 393 с.
3. Иванов В.В. Состояние глазного дна у близоруких женщин во время беременности, родов и в послеродовом периоде // Офтальмол. журн. 1972. №7. С.544-548.
4. Камилов Х.М., Хаджиметов А.А., Туракулова Д.М. Роль факторов гуморального иммунитета и лизосомальных ферментов в генезе миопических хориоретинальных

- дистрофий у беременных женщин // Врач-аспирант. 2010. №1 (38). С.74-78.
5. Кански Дж. Дж., Милевски С.А., Дамато Б.Э., Теннер В. Заболевания глазного дна / под общ. ред. С.Э. Аветисова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
6. Клинические рекомендации. Офтальмология / под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 238 с.
7. Коленко О.В. Прогнозирование клинического течения и профилактика прогрессирования периферических витреохориоретинальных дистрофий у женщин в период беременности и после родов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 24 с.
8. Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Дифференцированные подходы к проведению лечебных и профилактических мероприятий у беременных женщин с наличием периферических витреохориоретинальных дистрофий // Лазерная рефракционная и интраокулярная хирургия: Материалы Рос. науч. конф. СПб., 2002. С.77-78.
9. Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Профилактика прогрессирования периферических витреохориоретинальных дистрофий и отслойки сетчатки с помощью ограничительной лазерной коагуляции // Материалы I Евроазиатской конф. по офтальмохирургии. Екатеринбург, 1998. С.80-81.
10. Краснощекова Е.Е., Панкрушова Т.Г., Бойко Э.В. Периферические витреохориоретинальные дистрофии и отслойка сетчатки у беременных: диагностика, лечение, выбор метода родоразрешения // Вестн. офтальмол. 2009. №2. С.40.
11. Лебедев О.И., Выходцев А.В. Динамика качества жизни и рефракционных результатов после комбинированной коррекции миопии высокой степени // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии: Тез. докл. XII науч.-практ. конф. с междунар. участием. М., 2011. С.163-167.
12. Мустафина Г.А., Слепцов А.Р. Особенности кровотока в центральной артерии сетчатки при неосложненной беременности // Эхография. 2003. №1. С.103-105.
13. Неясова И.Г., Неверова Е.А. Микроструктурные изменения макулярной области на фоне задних и интермедиарных увеитов по данным оптической когерентной томографии // Макула-2008. Микролекции, тез. докл., стенограммы дискуссий. III Всерос. семинар «Круглый стол». Ростов-на-Дону, 2008. С.240-242.
14. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: Олма-пресс, 2002. 314 с.
15. Сомов Е.Е. Руководство по клинической офтальмологии. Ч.1. СПб., 1999.
16. Трофимова Н.Н., Зак П.П., Островский М.А. Функциональная роль каротиноидов желтого пятна сетчатки глаза: Обзор // Сенсорные системы. М., 2003. №3. С.198-208.
17. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина, 1999. 416 с.
18. Шатских С.В. Оценка клинического и функционального состояния сетчатки при эметропии и миопии средней и высокой степени во время беременности и после самостоятельных родов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
19. Berkow J.W., Orth D.H., Kelley J.C. Флюоресцентная ангиография: техника и интерпретация / под ред. Ю.С. Астахова. СПб., 2000. 160 с.
20. Clemons T.E., Milton R.C., Klein R. et al. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report No. 19 // Ophthalmology. 2005. V.112. P.533-539.
21. Delori F.C., Dorey C.K., Staurengi G. et al. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1995. V.36. P.718-729.
22. Delori F.C., Fleckner M.R., Goger D.G. et al. Autofluorescence distribution associated with drusen in age-related macular degeneration // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000. V.41. P.496-504.
23. Goodwin T.W. Chemistry and Biochemistry of plant pigments. N.-Y.: Acad.Press, 1976. V.1. P.230-241.
24. Handelman G.J., Dratz E.A., Reay C.C., van Kuijk J.G. Carotenoids in the human macula and whole retina // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1988. V.29. P.850-855.
25. Jewell C., Brien N.M. Effect of dietary supplementation with carotenoids on xenobiotic metabolizing enzymes in the liver, lung, kidney and small intestine of the rat // Brit. J. Nutrition. 1999. V.81, No.3. P.235-242.
26. Katsulov A., Iankov M., Koleva Zh., Gruncharov I. Myopia and childbirth // Akush. (Sofia). 2003. V.42, No.2. P.7-9.
27. Kilpatricketal J.M., Hledovec J. Diagnostic value of evaluating desquamated endothelial cells in the ODS // Physiol. Bohemoslov. 1978. V.27. P.140-144.
28. Landau D. The effect of normal childbirth on eyes with abnormalities predisposing to rhegmatogenous retinal detachment // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthtalmol. 1995. V.233, No.5. P.598-600.
29. Lobo C.L., Faria P.M., Soares M.A. et al. Macular alterations after small-incision cataract surgery // J. Cataract. Refract. Surg. 2004. V.30. P.752-760.
30. Neri A., Grausbord R., Krermer I. et al. The management of labor in high myopic patients // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1985. V.19, No.5. P.277-279.
31. Sharif K. Regression of myopia induced by pregnancy after photorefractive keratectomy // J. Refract. Surg. 1997. V.13, No.5. P.445-446.
32. Winkler B.S., Boulton M.E., Gottsch J.D., Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration // Mol. Vis. 1999. V.3, No.5. P.32.

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА И ПИОГЛИТАЗОНА НА ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, УСТАНОВЛЕННЫМ ВО ВРЕМЯ СКРИНИНГА

И.В. Мисникова, А.В. Древаль, Т.С. Лакеева

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Оценено влияние метформина и пиоглитазона на факторы сердечно-сосудистого риска. В ходе лечения больных, у которых сахарный диабет 2-го типа был выявлен в результате скрининга, отмечено снижение гликированного гемоглобина, увеличение содержания ХС-ЛПВП, уменьшение уровней фактора Виллебранда и С-реактивного белка. Показано, что терапия метформином и пиоглитазоном у этих больных позволяет за 6 месяцев существенно улучшить контроль гликемии и повлиять на маркеры сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, фактор Виллебранда, С-реактивный белок.

EFFECT OF METFORMIN AND PYOGLITAZON ON THE RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY DIAGNOSED DURING SCREENING OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

I.V. Misnikova, A.V. Dreval, T.S. Lakeeva

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Under assessment there was metformin and pyoglitazone effect on the risk factors of cardiovascular disease. During treatment of patients with screening-diagnosed type 2 diabetes mellitus, the following changes were noted: decreasing the levels of glycosylated hemoglobin, Willebrand factor and C-reactive protein, and increasing the level of HDL cholesterol. It was shown that 6-month-long therapy with metformin and pyoglitazone allowed significant improving glycemia control and influencing markers of cardiovascular risk in these patients.

Key words: cardiovascular disease risk, Willebrand factor, C-reactive protein.

Вред, наносимый обществу сахарным диабетом 2-го типа (СД2), связан с высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди больных с этой патологией. По данным экспертов Международной диабетической федерации, в 2012 г. около 4,8 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет умерли от причин, прямо или косвенно связанных с СД2. Это составляет 6,8% в общей структуре смертности населения этого возраста. Отмечена отчетливая тенденция к увеличению доли диабета в структуре общей смертности, особенно в странах с развивающейся экономикой. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и острого нарушения мозгового кровообращения у больных СД2 такой же высокий, как у лиц, перенесших инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения.

Хроническая гипергликемия является одной из основных причин повышения сердечно-сосудистого

риска у больных СД2. По последним данным, даже небольшое превышение (>6%) нормального уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) приводит к возрастанию риска ишемической болезни сердца и инсультов [14]. Абдоминальное ожирение также способствует увеличению риска ССЗ.

Инсулинорезистентность, как известно, играет определяющую роль в развитии метаболического синдрома и СД2. При ее сочетании с дислипидемией и артериальной гипертензией резко увеличивается риск возникновения атеросклероза и ССЗ (ишемической болезни сердца, инсультов). В настоящее время выделен ряд факторов, которые считаются маркерами сердечно-сосудистого риска: фактор Виллебранда, интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ). Фактор Виллебранда представляет собой мультимерный гликопротеид, который синтезируется в клетках эндотелия и мегакарио-

цитах; его основные физиологические функции – образование фибрина и участие в агрегации тромбоцитов, формирование тромбов в местах повреждения клеток эндотелия. Этот гликопротеид может опосредовать начальную адгезию тромбоцитов к субэндотелию путем присоединения его к специфическим рецепторам мембран тромбоцитов (гликопротеиновый комплекс Ib-IX) и образовывать субэндокардиальную соединительную ткань. СРБ – белок острой фазы, концентрация которого увеличивается в случае повреждения тканей при воспалении, некрозе, травме. Концентрация этого белка повышена при наличии эндотелиальной дисфункции. ИЛ-6 – один из цитокинов, секретируемых при воспалении. Его основные биологические эффекты – пролиферация полипотентных кроветворных клеток-предшественников, дифференцировка и созревание В-лимфоцитов (фактор 2, стимулирующий В-лимфоциты), выработка иммуноглобулинов В-лимфоцитами, пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов, индукция генов различных белков острой фазы воспаления (СРБ, гаптоглобина, фибриногена).

В последние годы произошли существенные изменения в подходах к лечению СД2. Это прежде всего касается выбора стартовой терапии и ее целей. Наряду с эффективностью лечения большое внимание уделяется безопасности принимаемых препаратов. Побочное действие сахароснижающих лекарственных средств или их комбинаций, в первую очередь риск гипогликемических реакций, могут влиять на развитие поздних сосудистых осложнений и повышать смертность больных СД2 [8]. В связи с этим на первый план терапии СД2 вышли препараты, обладающие минимальным риском развития гипогликемии.

При монотерапии **метформин**ом риск гипогликемии практически отсутствует; вероятно, именно в этом состоит преимущество данного средства по сравнению с препаратами сульфонилмочевины: снижаются сердечно-сосудистые риски, что продемонстрировано в нескольких исследованиях [2]. По мнению ряда диабетологов, помимо основных сахароснижающих свойств, метформин обладает кардиопротекторным действием [11]. Согласно последним рекомендациям Международной диабетической федерации и согласованного консенсуса Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, при установлении диагноза СД2 метформин признан препаратом первого ряда [9, 11].

Пиоглитазон относится к сахароснижающим препаратам нового поколения. Его основной эффект заключается в снижении периферической инсулинорезистентности. Препарат селективно стимулирует ядерные гамма-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (гамма-PPAR), модулирует транскрипцию генов, чувствительных к инсулину и участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболиз-

ме липидов в жировой и мышечной тканях, а также в печени. Пиоглитазон уменьшает продукцию глюкозы печенью, снижает концентрацию свободных жирных кислот и триглицеридов в плазме за счет подавления липолиза через повышение активности фосфодиэстеразы и липопротеинлипазы. Терапия пиоглитазоном характеризуется минимальным риском гипогликемических реакций.

Больные, у которых СД2 выявлен на скрининге, представляют собой особую группу, обладающую рядом отличий от тех, у кого диагноз был установлен по обращаемости, то есть, как правило, уже после появления симптомов заболевания. К этим отличиям относятся небольшие сроки диабета, относительно невысокий уровень HbA1c, отсутствие специфических жалоб, низкий процент осложнений. Публикаций, в которых описаны наилучшие схемы лечения больных СД2, выявленным на скрининге, крайне мало.

Настоящее исследование посвящено сравнительному изучению эффективности и безопасности метформина и пиоглитазона у лиц с СД2, диагностированным во время скрининга, а также исследованию влияния этих препаратов на ряд факторов риска развития ССЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Согласно протоколу, в исследование планируется включить 100 больных СД2. В данной статье представлены результаты промежуточного анализа данных 45 пациентов в возрасте от 46 до 73 лет, у которых заболевание было выявлено в ходе скрининга, ранее не получавших сахароснижающей терапии, с уровнем HbA1c от 6,5 до 10% при отсутствии противопоказаний к приему метформина и пиоглитазона. Не включались в исследование пациенты с нарушением функции почек – креатинин ≥ 150 мкмоль/л (1,7 мг/дл) – в период системного лечения глюкокортикоидами, а также при наличии диабетического кетоацидоза; сахарного диабета 1-го типа; любых острых состояний и заболеваний, протекающих с риском развития нарушения функции почек; гипоксии; симптомов сердечной недостаточности (IV класс по классификации NYHA); тяжелых нарушений сердечного ритма и проводимости (неконтролируемые желудочковые и суправентрикулярные аритмии) или любых других состояний, способных привести к тканевой гипоксии; поражений печени, подтвержденных повышением уровней сывороточных трансаминаз (АсАТ и/или АлАТ) в 3 раза выше верхней границы нормы; неконтролируемой или плохо контролируемой артериальной гипертензии (если показатели АД на фоне гипотензивной терапии превышают 160/100 мм рт. ст.); любых признаков психического нездоровья, умственной отсталости, языкового барьера; лейкопении; кишечной непроходимости; пареза желудка.

Диагноз СД2 устанавливался по результатам орального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы – при гликемии натощак более 7,1 ммоль/л и/или более 11,1 ммоль/л через 2 часа после нагрузки глюкозой. При измененных показателях для подтверждения диагноза СД2 проводилось повторное определение уровня глюкозы. Дизайн исследования включал 7 визитов. На нулевом визите выполнялся физикальный осмотр (определение роста, массы тела, объема талии), забор крови для определения уровня HbA1c методом имунотурбидиметрии на аппарате Architect ci 8200, глюкозы крови, липидного спектра, иммунореактивного инсулина (ИРИ), креатинина, АЛТ, АСТ. Всем пациентам выполнялась ЭКГ. Методом простой рандомизации (конверты) были сформированы две группы наблюдения: в 1-ю вошли пациенты, которым был назначен метформин (Глиформин®) в начальной дозе 850 мг вечером с последующим повышением через неделю до 1700 мг в сутки, во 2-ю – пациенты, принимавшие пиоглитазон (Диаглитазон®) в начальной дозе 15 мг в сутки с последующим повышением до 30 мг в сутки. Пациентам обеих групп были даны стандартные рекомендации по диете.

На втором и третьем визитах проводилась титрация дозы метформина или пиоглитазона, оценка побочных явлений; на четвертом (через 1,5 месяца терапии) выполнялось определение уровня HbA1c, липидного спектра, глюкозы, ИРИ, оценка изменений физикальных данных. При снижении значений HbA1c

на 1% и более от исходного уровня пациенты обеих групп продолжали терапию метформин или пиоглитазоном в прежних дозах до окончания исследования. Если указанное снижение данных значений не было достигнуто, предусматривался перевод на комбинированную терапию (метформин+пиоглитазон). На 5-м и 6-м визитах проводилась оценка нежелательных явлений, сопутствующей терапии, а также проверка соблюдения диетических рекомендаций и приема сахароснижающих препаратов. На 7-м визите повторно исследовались уровни HbA1c, липидного спектра, глюкозы, ИРИ, оценивались изменения физикальных данных. Эффективность терапии определялась по изменению уровня HbA1c в среднем по группе, а также по проценту пациентов, достигших индивидуальных целевых значений данного показателя [3] (табл. 1).

Эффективность терапии оценивалась также по динамике глюкозы крови натощак, липидного спектра, ИРИ, индекса HOMA IR.

Индекс HOMA IR рассчитывался по формуле:

$$\text{HOMA IR} = (\text{ИПН} \times \text{ГПН}) : 22,5,$$

где ИПН – инсулин плазмы натощак, мЕд/мл;

ГПН – глюкоза плазмы натощак, ммоль/л.

Исходная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Средняя доза метформина составила 1700 мг/сут, пиоглитазона – 30 мг/сут.

Таблица 1

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c, %

Наличие осложнений и риск тяжелой гипогликемии	Возраст		
	молодой	средний	пожилой (и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет)
Нет	<6,5	<7,0	<7,5
Есть	<7,0	<7,5	<8,0

Таблица 2

Характеристика больных СД2, включенных в исследование

Показатель	1-я группа	2-я группа
Масса тела, кг	90,2 (64-147)	72,5 (63-106)
ИМТ, кг/м ²	33,2 (22-53)	26,6 (25-39)
ОТ, см	100,2 (70-129)	81,5 (69-111)
HbA1c, %	8,11 (6,78-8,75)	7,84 (7-10)
Индекс HOMA IR	3,45 (1,21-6,32)	1,30 (0,35-3,6)
Фактор Виллебранда, %	92 (85-131)	92 (69-220)
СРБ, мг/мл	10,2 (6,5-14,9)	8,7 (8-9)
ЛПВП, ммоль/л	1,32 (1,30-1,52)	1,35 (1-2)
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (1,37-1,84)	1,31 (1-3)

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ SPSS версия 20.0 для Windows с использованием стандартных методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, а также целых значений и процентов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95% уровень значимости). Для изучения взаимосвязи между количественными показателями применялся метод ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне лечения метформином через 3 месяца HbA1c снизился на 1,5% – с 8,1 (6,78-8,75) до 6,6% (6,15-6,91), через 6 месяцев – на 1,8% от исходного, до 6,3% (6,03-6,47) (рис. 1). На фоне лечения пиоглитазоном через 3 месяца отмечено снижение на 1,9% – с 7,84 (7-10) до 6,3% (6-7), через 6 месяцев – на 1,7% от исходного, до 6,1% (6-6,8). Между группами достоверной разницы в снижении HbA1c не отмечено ($p > 0,05$).

В 1-й группе целевых показателей по HbA1c достигли 88% пациентов, во 2-й – 79% (рис. 2). Данные показатели определялись исходя из индивидуальных критериев компенсации по российскому алгоритму [1].

Исходно целевые показатели одновременно по HbA1c и липидному профилю (триглицериды и ХС-ЛПВП) отмечены у 23,4% всех пациентов. Через 6 месяцев терапии целевых значений этих показателей достигли 53,2% пациентов.

В 1-й группе отмечено достоверное снижение индекса НОМА IR с 3,45 (1,21-6,32) до 0,74 (0,48-1,31) уже через 3 месяца лечения; через 6 месяцев сохранялось достигнутое снижение этого индекса: 0,79 (0,59-1,37). Во 2-й группе через 3 месяца также отмечалось достоверное снижение НОМА IR: с 1,30 (0,35-3,6) до 0,79 (0,59-1,37), через 6 месяцев – до 0,73 (0,53-2,4, $p < 0,05$). Результаты свидетельствуют о существенном улучшении чувствительности к инсулину в обеих группах наблюдения. Инсулинорезистентность в 1-й группе за 6 месяцев снизилась на 77,1%, во 2-й – на 43,8% ($p < 0,03$). Индекс НОМА IR в большей мере отра-

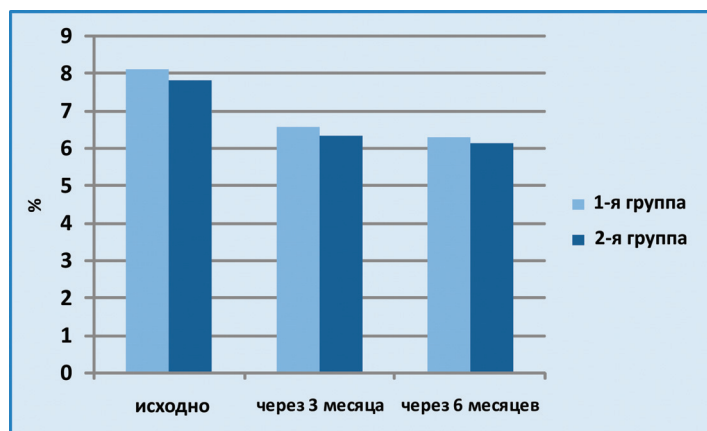


Рис. 1. Динамика HbA1c на фоне лечения метформином (1-я группа) и пиоглитазоном (2-я группа)

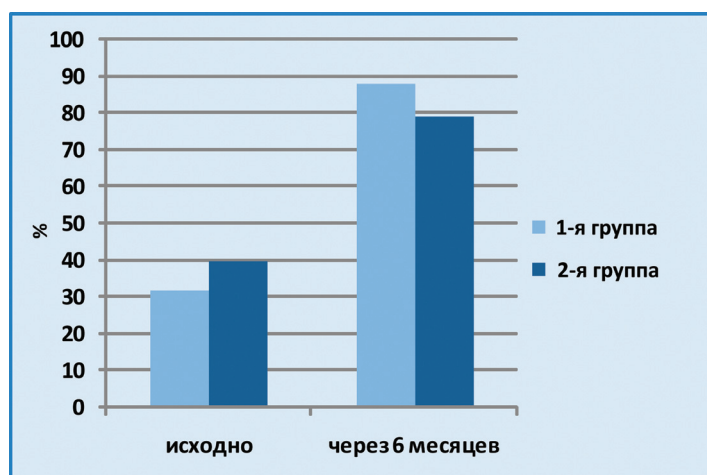


Рис. 2. Достижение индивидуальных целевых показателей по HbA1c в группах больных исходно и через 6 месяцев лечения

жает степень центральной инсулинорезистентности, т.к. исследуются гликемия и инсулин натощак. Можно предположить, что при применении метформина в большей степени снижалась центральная инсулинорезистентность, а при использовании пиоглитазона – периферическая, что соответствует представлениям о механизмах действия этих препаратов.

Динамика массы тела отмечалась в обеих группах лечения. За 6 месяцев отмечено достоверное снижение массы тела, окружности талии (ОТ) и индекс массы тела (ИМТ) в 1-й группе: масса тела снизилась на 9%, ОТ на 5,2 см, ИМТ на 1,6%. При этом у мужчин масса тела снизилась на 11,3%, у женщин – на 8,3%. ОТ у мужчин уменьшилась на 6,5 см, у женщин – на 7 см. ИМТ у мужчин снизился на 0,75%, у женщин на 1,35%. Во 2-й группе через 6 месяцев масса тела увеличилась на 10,3%, ОТ – на 1,5 см, ИМТ – на 2,25%. Таким образом, у пациентов, принимающих пиоглитазон, зафиксировано некоторое увеличение массы тела по сравнению с исходными данными.

В ходе исследования отмечались изменения ряда маркеров сердечно-сосудистого риска. На фоне лечения пиоглитазоном зафиксировано более выраженное снижение фактора Виллебранда и СРБ по сравнению с по-

лучавшими метформин за 6 месяцев лечения ($p < 0,024$). При оценке изменений липидного профиля во 2-й группе через 6 месяцев лечения отмечено достоверное увеличение ХС-ЛПВП и снижение триглицеридов. В 1-й группе также было получено увеличение ХС-ЛПВП, однако уровень триглицеридов практически не изменился (табл. 3).

Таким образом, метформин и пиоглитазон продемонстрировали большую эффективность в улучшении показателей углеводного обмена, снижении риска развития ССЗ у лиц с впервые выявленным СД2.

Отмечена хорошая переносимость препаратов метформина и пиоглитазона. В 1-й группе у одной пациентки были зафиксированы побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея), которые, вероятно, были связаны с нарушениями в приеме препарата: пациентка запивала таблетку молоком. Больной были даны соответствующие разъяснения, после чего указанные явления прекратились.

ВЫВОДЫ

1. Терапия метформином и пиоглитазоном у больных с выявленным на скрининге сахарным диа-

Таблица 3

Динамика основных лабораторных показателей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне лечения метформином и пиоглитазоном

Показатель	Группа	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
HbA1c, %	1-я	8,11 (6,78-8,75)	6,57 (6,15-6,91)	6,26 (6,03-6,47)
	2-я	7,84 (7-10)	6,31 (6-7)	6,13 (6-6,8)
Масса тела, кг	1-я	90,2 (64-147)	–	82 (62-138)
	мужчины	86,4 (73-110)	–	76,6 (68-104)
	женщины	87,7 (67-147)	–	80,4 (62-138)
	2-я	72,5 (63-106)	–	80 (66-98)
ИМТ, кг/м ²	1-я	33,2 (22-53)	–	31,6 (24,1-50,1)
	2-я	26,6 (25-39)	–	27,2 (24,1-34,8)
ОТ, см	1-я	100,2 (70-129)	–	95 (68-121)
	мужчины	100,8 (85-129)	–	94,2 (79-121)
	женщины	92 (69-114)	–	85 (67-109)
	2-я	81,5 (69-111)	–	80 (66-98)
Фактор Виллебранда, %	1-я	92 (85-131)	104 (85-140)	91,0 (88,5-105,0)
	2-я	92 (69-220)	104 (65-208)	86 (73-140)
СРБ, мг/мл	1-я	10,2 (6,5-14,9)	5,0 (5,0-8,52)	6,48 (2,66-12,86)
	2-я	8,7 (8-9)	5,0 (5,0-5,0)	2,28 (1-10)
ЛПВП, ммоль/л	1-я	1,32 (1,30-1,52)	1,56 (1,22-1,82)	1,5 (1,3-2,02)
	2-я	1,35 (1-2)	1,5 (1-2)	1,56 (1-2)
Триглицериды, ммоль/л	1-я	1,6 (1,37-1,84)	1,54 (1,16-2,26)	1,62 (1,1-1,81)
	2-я	1,31 (1-3)	1,46 (1-2)	1,08 (1-2)

бетом 2-го типа позволяет за 6 месяцев существенно улучшить контроль гликемии и повлиять на маркеры сердечно-сосудистого риска.

2. На фоне приема метформина отмечено снижение гликированного гемоглобина на 1,85% по сравнению с исходным, массы тела на 9%, увеличение содержания ХС-ЛПВП на 13,6%, уменьшение уровней фактора Виллебранда на 1,08%, СРБ – на 36,4%.

3. На фоне терапии пиоглитазоном отмечены более выраженное по сравнению с принимавшими метформин снижение фактора Виллебранда (на 6,5%) и СРБ (на 73,79%), а также изменения в липидном спектре крови – достоверное увеличение фракции ХС-ЛПВП на 15,5% и снижение количества триглицеридов на 17,5%, но при этом зафиксировано увеличение массы тела на 10,3%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древаль А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А. Лечение ранних нарушений углеводного обмена // Леч. врач. 2008. №10. С.36-39.
2. Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, а также инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от вида стартовой сахароснижающей терапии // Сахарный диабет. 2009. №4. С.72-76.
3. Мкртумян А.М., Аметов А.С., Суркова Е.В. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. 2011. №3. Приложение.
4. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria // Arch. Intern. Med. 2001. V.161. P.397-405.
5. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: WHO, 1999. 46 p.
6. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // Lancet. 2009. V.374. P.1677-1686.
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. 2002. V.346. P.393-403.
8. Gore O., McGuire D. The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context // Diab. Vasc. Dis. Res. 2009. V.6. P.53.
9. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. 2005. P.35-36.
10. International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas. 3th ed. 2006; 4th ed. 2009.
11. Inzucchi S.E., Bergenstahl R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach // Diabetes Care. 2012. V.35.
12. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // Diabetes Care. 2009. V.31. P.1-11.
13. Qiao Q., Lindstrom J., Valle T. et al. Progression to clinically diagnosed and treated diabetes from impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia // Diabet Med. 2003. V.20. P.1027-1033.
14. Selvin E., Steffes M.W., Zhu H. et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults // N. Engl. J. Med. 2010. V.362, No.9. P.800-811.
15. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J. et al. Prevention on type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // N. Engl. J. Med. 2001. V.344. P.1343-1350.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

С.Н. Стадник

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, г. Львов, Украина

Статья посвящена особенностям клинического течения хронической ишемии мозга у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий. Проанализированы и сопоставлены клинико-инструментальные данные пациентов с хронической ишемией мозга в сочетании с фибрилляцией предсердий и больных с хронической ишемией мозга, обусловленной гипертонической болезнью и церебральным атеросклерозом без нарушений ритма. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что всем пациентам с фибрилляцией предсердий показано комплексное лечение, которое направлено на предупреждение развития мозгового инсульта и сосудистой деменции.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, фибрилляция предсердий, когнитивные расстройства, церебральная гемодинамика, центральная гемодинамика.

PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

S.N. Stadnik

Military Medical Clinical Center of Western region, Lvov, Ukraine

The article is devoted to the peculiarities of clinical course of dyscirculatory encephalopathy in patients with non-valvular atrial fibrillation. Clinical-and-instrumental data were analyzed and compared between patients with dyscirculatory encephalopathy associated with atrial fibrillation and patients with dyscirculatory encephalopathy due to hypertension and cerebral atherosclerosis without rhythm disturbances. The studies conducted are indicative of the necessity of complex treatment for all patients with atrial fibrillation to predict cerebral stroke and vascular dementia.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, atrial fibrillation, cognitive disorders, central hemodynamics, cerebral hemodynamics.

Болезни сердца, имеющие огромное значение в формировании и течении цереброваскулярных заболеваний, привлекают к себе все большее внимание исследователей. Особый интерес представляют нарушения сердечного ритма, в частности, фибрилляция предсердий (ФП), способная вызывать угрожающие жизни осложнения, львиную долю которых составляют тромбоэмболии в церебральное русло [4, 5].

Наиболее частой в популяции и устойчивой аритмией является ФП. Известно, что ее наличие приводит к развитию различных форм цереброваскулярной патологии [1, 3]. Проведенные многочисленные исследования убедительно свидетельствуют о влиянии ФП на риск развития кардиоэмболического

инсульта [2, 5]. Работы последних лет подтверждают, что она утяжеляет течение этого заболевания, повышает риск развития повторного инсульта и смертности [2, 6, 7].

Однако на сегодняшний день остается недостаточно изученным вопрос о влиянии ФП на риск развития формы нарушений мозгового кровообращения – хронической ишемии мозга (ХИМ), которая, как правило, предшествует возникновению мозговых инсультов и часто заканчивается деменцией. Поэтому представляют большой интерес особенности клинического течения, структурных изменений вещества головного мозга и церебральной гемодинамики у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 56 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет с неклапанной формой ФП, развившейся на фоне ишемической болезни сердца, причиной которой явились гипертоническая болезнь и атеросклероз. У этих больных были выявлены признаки ХИМ I-III стадии. Длительность ФП составила от 2 до 10 лет. Постоянная форма была диагностирована у 30 пациентов, пароксизмальная – у 26. Количество пароксизмов составило от одного до нескольких эпизодов в день. В группу сравнения вошли 18 человек соответствующего возраста с ХИМ, обусловленной гипертонической болезнью и/или церебральным атеросклерозом без нарушений ритма.

В работе использовались следующие методы исследования: клинико-неврологический, психодиагностический с применением теста Mini-Mental State Examination, методик «Запоминание 10 слов», «Запоминание сюжетного рассказа» и «Запоминание геометрических фигур», а также таблиц Шульте. Для оценки состояния вещества головного мозга всем больным было проведено КТ-исследование. Томографический анализ включал общую визуальную оценку и количественные показатели. Учитывались размеры, локализация и количество очагов, наличие диффузного снижения плотности белого вещества в перивентрикулярных зонах и семиовальных центрах, состояние ликворосодержащих пространств. Для изучения состояния кровотока была проведена ультразвуковая доплерография с дуплексным сканированием сосудов головного мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенных клинико-неврологических исследований у пациентов установили наличие ХИМ. Ведущими неврологическими симптомами в клинической картине были: повышенная утомляемость – 83%, боли в области сердца – 72%, голов-

ная боль (чаще распирающего или тупого характера, преимущественно затылочной локализации) – 64%, неустойчивость настроения – 64%, головокружение – 52%, страх остановки сердца – 38%, шаткость при ходьбе – 36%, шум в голове – 34%, сердцебиение – 34%, страх смерти – 24%, одышка – 15%. Ряд клинических симптомов можно считать характерным для обеих групп пациентов: головная боль, тяжесть и шум в голове, головокружение, снижение памяти.

Особенностью клинического течения ХИМ у больных с ФП было наличие различных видов пароксизмальных нарушений. У 24% пациентов основной группы (против 8% в группе сравнения) отмечались обморочные состояния: вестибулярные – у 9%, транзиторные ишемические атаки (ТИА) – у 6%, вегетовисцеральные пароксизмы – у 5%, эпилептические – у 3%, дроп-атаки – у 2%.

При этом синкопальные состояния отмечались преимущественно у пациентов с тахисистолическим и/или брадисистолическим вариантом пароксизмальной формы ФП во время пароксизма. У больных с постоянной формой ФП чаще регистрировались ТИА, преимущественно в каротидном бассейне. В группе сравнения только у двух пациентов отмечались вегетативно-сосудистые кризы по симпатоадреналовому типу.

Ведущими клиническими синдромами у обследуемых пациентов были кардиофобический (64%), ликворно-гипертензионный (62%), астенический (51%), вестибулоатактический (34%), подкорковый (18%). Для больных с ФП чаще характерным было наличие фобического синдрома (страх смерти, боязнь потери сознания, остановки сердца), который отмечался у 64%. Астенический, астенодепрессивный и ипохондрический синдромы наблюдались у пациентов обеих групп.

Для оценки когнитивных функций всем больным было проведено психодиагностическое исследование, результаты которого представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Результаты исследования по шкале Mini-Mental State Examination

Стадии ХИМ	Показатели, баллы				
	общий показатель (0-30)	ориентация (0-10)	память (0-6)	счетные операции (0-5)	перцептивно-гностические функции (0-9)
I	28,3±1,2	9,8±0,2	4,8±1,3*	4,4±0,3*	7,9±0,5*
II	24,7±2,6**	8,8±1,2**	3,2±1,2**	3,2±1,3**	4,8±1,3**
III	18,6±2,2***	6,5±1,4***	2,2±1,1***	2,4±1,2***	4,1±1,2***

*p≤0,05 между ХИМ I и ХИМ II;

**p≤0,05 между ХИМ II и ХИМ III;

***p≤0,05 между ХИМ I и ХИМ III.

Таблица 2

**Результаты исследования процессов мышления пациентов
с разными стадиями ХИМ**

№ п/п	Показатели	Стадия ХИМ, баллы		
		I (n=24)	II (n=38)	III (n=10)
1	Инертность	0,4±0,1	0,9±0,2**	2,0±0,3***
2	Нарушения селективности	0,6±0,2	1,0±0,2**	2,0±0,5***
3	Нарушения критичности	0,3±0,1*	1,0±0,4**	2,1±0,3***
4	Снижение уровня обобщений	0,8±0,07	1,4±0,3**	2,2±0,2***
5	Неравномерность уровня обобщений	0,7±0,08	1,0±0,2**	1,8±0,3***
6	Исощаемость	0,7±0,04	0,9±0,1**	1,8±0,4***
7	Импульсивность	0,9±0,2	1,3±0,1**	1,8±0,3
8	Нарушения произвольной регуляции	0,9±0,1*	1,7±0,2**	2,5±0,2***
9	Нарушения операционной стороны	0,7±0,1*	1,4±0,2**	2,3±0,3***
10	Нарушения динамической стороны	0,7±0,1*	1,3±0,2**	2,2±0,3***

*p≤0,05 между ХИМ I и ХИМ II;

**p≤0,05 между ХИМ II и ХИМ III;

***p≤0,05 между ХИМ I и ХИМ III.

Это исследование показало, что когнитивный дефицит при ХИМ, возникшей на фоне гипертонической болезни в сочетании с ФП, по своей структуре имеет такой же характер, как и при ХИМ, обусловленной гипертонической болезнью и церебральным атеросклерозом. Вместе с тем, наряду с общими признаками, отмечается ряд отличительных особенностей, которые отражают определенное своеобразие синдромов когнитивных расстройств у больных ХИМ с ФП. Главной особенностью является более быстрый темп формирования когнитивного дефицита, отражающий, в свою очередь, функциональную недостаточность структур мозга. Имеются и признаки качественного своеобразие структуры когнитивных расстройств – более выраженные нарушения кратковременной памяти, произвольного внимания и селективности психических функций. Отмеченные особенности свидетельствуют о более отчетливом функциональном дефиците неспецифических глубинных структур мозга у данной группы больных.

У большинства пациентов обеих групп, по данным КТ головного мозга, было диагностировано расширение желудочков (у 93% больных основной группы и у 78% группы сравнения) и субарахноидальных пространств (у 90 и 62% соответственно). Явления кортикально-субкортикальной гипотрофии выявлены у 52% больных основной группы и у 41% группы сравнения. Выраженность атрофических изменений была связана со степенью хронических цереброваскулярных нарушений. По этим показателям основная группа и группа сравнения были похожи.

Характерной особенностью морфофункциональных изменений у пациентов с ФП являются «немые»

инфаркты, преимущественно в подкорковом белом веществе и стволе головного мозга, которые были выявлены у 48% больных основной группы и 20% группы сравнения. У 15% пациентов основной группы были обнаружены диффузные изменения плотности вещества головного мозга – лейкоареоз; в группе сравнения эти изменения отмечались у 7%.

Сравнительный анализ данных, полученных методом ультразвуковой доплерографии, свидетельствует о том, что у пациентов основной группы стенозирующие поражения магистральных артерий головы встречались чаще – в 82,4% случаев (в группе сравнения – у 74,4%), из них множественные – в 51,8%, гемодинамически значимые стенозы сонных и позвоночных артерий – в 31,7% (в группе сравнения – у 42 и 25,8% соответственно). Более значимые изменения церебральной гемодинамики в виде феномена гипоперфузии были выявлены у пациентов с постоянной формой ФП.

Изменения мозгового кровотока в период пароксизма ФП (тахисистолическая форма), зарегистрированные у четырех больных, оказались более выраженными по сравнению с межприступным периодом и показателями церебральной гемодинамики у пациентов с постоянной формой ФП и соответствующей стадией ХИМ. У всех обследованных в момент приступа имелись признаки сосудисто-мозговой недостаточности, соответствующие ХИМ II стадии.

Средняя линейная скорость кровотока (ЛСК) у всех больных в межприступный период во внутренней сонной артерии была в пределах 33,4±6,4 см/с, в момент приступа – 26,8±4,8 см/с, в средней мозговой артерии соответственно 42,0±6,0 и 25,6±5,8 см/с,

в основной артерии – $41,2 \pm 4,8$ и $33,7 \pm 6,6$ см/с. Также у пациентов с ФП отмечались более низкие показатели ЛСК по интракраниальным артериям, чем в группе сравнения. Имеющиеся нарушения церебральной гемодинамики, по-видимому, обусловлены нарушениями общей гемодинамики за счет ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что практически у всех пациентов с ФП имеются признаки хронической недостаточности мозгового кровообращения в виде ХИМ. Характерной особенностью клинического течения ХИМ у пациентов с ФП является наличие различных форм пароксизмальных обморочных состояний (вестибулярных, вегетовисцеральных, эпилептических, дроп-атак, ТИА – чаще в каротидном бассейне), а также фобического синдрома.

Выявленные особенности когнитивных расстройств показали, что у пациентов с ФП отмечается более быстрый темп формирования когнитивного дефицита (более выраженные нарушения кратковременной памяти, произвольного внимания и селективности психических функций). Отмеченные признаки свидетельствуют о более отчетливом функциональном дефиците неспецифических глубоких структур мозга.

«Немые» лакунарные инфаркты мозга, преимущественно в подкорковом белом веществе и стволе головного мозга, а также диффузные изменения вещества головного мозга – лейкоареоз – также встречаются чаще у пациентов с ФП.

Исследования мозговой гемодинамики показывают, что у пациентов с ФП имеются более выраженные явления гипоперфузии головного мозга, о чем свидетельствуют более низкие показатели ЛСК по интракраниальным артериям, по-видимому, обусловленные нарушением общей гемодинамики за счет ФП. Кроме того, у этих больных выявлены признаки стенозирующих процессов магистральных артерий головы и регионарной дисциркуляции.

Проведенные исследования подтверждают, что всем пациентам с ФП показано комплексное лечение, направленное на предотвращение развития мозгового инсульта и сосудистой деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А. Мерцательная аритмия. СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2001. 335 с.
2. Волошин П.В., Мищенко Т.С. Профилактика мозгового инсульта // Здоров'я України. 2002. №5. С.14-17.
3. Дзяк В.Н. Мерцательная аритмия. Здоров'я. 1979. 190 с.
4. Мищенко Т.С. Профилактика цереброваскулярных заболеваний у больных с фибрилляцией предсердий // Практик. ангиол. 2006. №1 (20). С.8-12.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киклив В.Г. Инсульт и другие тромбоэмболические осложнения при мерцании предсердий // Кардиология. 2006. №3. С.83-90.
6. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study // Circulation. 1998. V.98. P.946-952.
7. Bogouslavsky J. Stroke Prevention by the Practitioner // Cerebrovasc. dis. 1999. V.9. P.55-57.
8. Sano R.H. Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke // Neurology. 1997. 49. P. 39-44.

ОЦЕНКА ОСТАТОЧНОЙ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ

**Т.А. Митина¹, А.К. Голенков¹, А.Ю. Барышников², А.В. Караулов³,
Е.В. Трифонова¹, Ю.Б. Черных¹, Е.В. Катаева¹, Т.Д. Луцкая¹, Л.Л. Высоцкая¹,
Г.А. Дудина¹, С.Г. Захаров¹, А.М. Фомин¹, Н.В. Любимова², И.Н. Когарко⁴**

¹ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

²ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН РФ, Москва

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

⁴ГУ Научно-исследовательский институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

Оценена эффективность бортезомибсодержащей химиотерапии множественной миеломы на основании определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови. Метод дает возможность оценить изменение кинетических параметров остаточной опухоли, определить прогноз течения болезни и выбрать оптимальный подход к лечению заболевания.

Ключевые слова: множественная миелома, свободные легкие цепи, бортезомиб.

ASSESSMENT OF THE RESIDUAL TUMOR IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA BASED ON THE ANALYSIS OF THE FREE LIGHT CHAINS OF IMMUNOGLOBULINS IN BLOOD SERUM

**T.A. Mitina¹, A.K. Golenkov¹, A.Yu. Baryshnikov², A.V. Karaulov³,
E.V. Trifonova¹, Yu.B. Chernykh¹, E.V. Katayeva¹, T.D. Lutsкая¹, L.L. Vysotskaya¹,
G.A. Dudina¹, S.G. Zacharov¹, A.M. Fomin¹, N.V. Lyubimova², I.N. Kogarko⁴**

¹ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

² Russian Oncologic Research Center n.a. N.N. Blokhin, RAMS RF, Moscow

³ First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov

⁴ Research Institute of Chemical Physics n.a. N.N. Semionov, RAS, Moscow

Efficiency of the multiple myeloma treatment with chemotherapy including bortezomib was assessed based on determination of the level of immunoglobulin free light chains in blood serum. The method enables estimation of changes in kinetic parameters of the residual tumor, detection of the disease course prognosis, and the choice of the optimal approach to the disease therapy.

Key words: multiple myeloma, free light chains, bortezomib.

Внедрение в широкую клиническую практику метода анализа свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов сыворотки при множественной миеломе (ММ) обусловлено их биологическими особенностями и возможностью определения на автоматических анализаторах. Особенности СЛЦ являются: короткое время полураспада, точность определения за счет специфичности диагностических антител к их скрытым детерминантам, стабильная воспроизводимость

определения их концентраций в сыворотке, связь с фильтрационно-реабсорбционной функцией почек.

Способность СЛЦ-λ образовывать димеры уменьшает их клиренс в почках и увеличивает концентрацию в крови, что отличает нормальное κ/λ-отношение СЛЦ от общего κ/λ-отношения [8]. Синтез СЛЦ при ММ с интактной молекулой патологического иммуноглобулина (Iplg) послужил основанием для использования этого метода при диагностике строгого полного ответа

при лечении ММ, независимо от иммунохимического варианта болезни, и при диагностике доклинического рецидива [3, 7, 9]. Большое значение имеет применение метода анализа СЛЦ при множественной миеломе Бенс-Джонса (BJ ММ), когда почки еще могут реабсорбировать избыток опухолевого BJ-белка и нет массивной протеинурии. Это очень важно в связи с нефротоксичностью СЛЦ. По существу в этот период течения ММ можно оценить предпочтительную перегрузку и, чтобы уменьшить риск поражения почек, начать противоопухолевое лечение для снижения продукции опухолевых СЛЦ.

Короткий период полураспада СЛЦ позволяет оценить ответ на лечение в реальном времени и при диагностировании резистентности, применить более эффективную терапию. Этот же метод стали использовать, выполняя фармакодинамический анализ комбинаций противоопухолевых препаратов для последующего клинического анализа их эффективности [2]. Учитывая изложенное, мы предприняли настоящее исследование, направленное на изучение клинического значения анализа СЛЦ при различных вариантах течения ММ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 11 больных с ММ, среди которых секрета интактной I κ lg установлена у троих, изолированная BJ ММ – также у троих, смешанная (BJ+ κ lg) – у пяти. Больные составили две группы в зависимости от наличия (n=6) или отсутствия (n=5) ХПН. Всем им проводили стандартные гематологические и иммунохимические исследования. Концентра-

цию СЛЦ определяли в сыворотке крови с помощью антител к их скрытым детерминантам (Binding Site, Англия) на нефелометре (Hitachi-911, Япония).

Взятие образцов крови осуществляли сразу после курса лечения или трехкратно в течение поддерживающего лечения. Образцы замораживали при -40 °C и хранили до проведения исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные, прошедшие фазу индукционного химиолечения и достигшие плато на различных объемах остаточной опухоли, получали поддерживающую химиотерапию. Кинетическая характеристика остаточной опухоли осуществлялась на основании определения концентрации СЛЦ каждые 3 месяца в течение 9 месяцев. В каждом временном интервале использовали отношение концентраций СЛЦ опухолевого клона (оСЛЦ) к исходному значению (к/л). Важной характеристикой персистирующего опухолевого клона и функции почек являются показатели к/л-отношения, которые определяли в качестве исходных значений и в конечной точке исследования.

В клинических примерах лечения больных с ММ III ст. и сохраненной функцией почек было достигнуто плато опухоли, удерживаемое с помощью определенной химиотерапии (табл. 1).

Так, у больной, описанной в табл. 1 под клиническим примером №1 и получавшей химиотерапию VM, через 3 месяца отмечено нарастание концентрации оСЛЦ λ -типа в 2,4 раза, через 6 месяцев дальнейшего роста не было (концентрация увеличена в 2,3 раза), через 9 месяцев их концентрация повысилась в 3,4

Таблица 1

Кинетика остаточной опухоли при ММ на основании анализа свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови в течение 9 месяцев лечения (больные с сохраненной функцией почек)

№ наблюдения	Диагноз	Срок болезни до исследования, мес.	Кинетическая фаза болезни до исследования	Кратность роста отношения концентраций оСЛЦ по сравнению с исходными в интервалах			Динамика к/л-отношения	Химиотерапия
				3 мес.	6 мес.	9 мес.		
1	ММ III ст. G λ +BJ λ	90	плато	2,4	2,3	3,4	0,27→0,25	VM
2	ММ III ст. G κ	48	плато	0,92	0,92	0,92	33,6→26,4	VMP
3	ММ III ст. G κ +BJ κ	30	плато	0,98	0,99	0,97	8,5→8,2	VM
4	ММ III ст. G κ	24	плато	2,1	2,6	3,0	29,8→92,4	VT→RVP
5	ММ III ст. G κ	48	плато	1,3	1,8	17,8	0,55→3,6	VMP

Примечание: VM – велкейд, мелфалан; VMP – велкейд, мелфалан, преднизолон; VT – велкейд, талидомид; RVP – ревлимид, велкейд, преднизолон.

паза от исходных значений. Анализ к/л-отношения показал, что оно не изменялось в течение всего периода наблюдения и оставалось в пределах нормальных значений. Неселективное нарастание оСЛЦ в этом случае без изменения к/л-отношения в динамике свидетельствовало о формировании ХПН за 5 месяцев до клинических проявлений и стандартных лабораторных показателей азотемии (креатинин сыворотки крови увеличился с 97 до 700 мкмоль/л).

В клинических наблюдениях №2 и 3 проводили поддерживающее лечение курсами VMP с трехмесячными интервалами, что сохраняло плато на достаточно высоком объеме остаточной опухоли. В четвертом и пятом наблюдениях у обеих больных вариант плато поддерживали курсами VT и VMP соответственно. Через 3 месяца отмечено нарастание концентрации оСЛЦ в обоих случаях, а к 9-му зафиксировано прогрессирование заболевания как по избирательному нарастанию опухолевых СЛЦ, так и по к/л-отношению с 29,8 до 92,4 в одном наблюдении и с 0,55 до 3,6 в другом. При этом в четвертом наблюдении за период исследования отмечено увеличение опухолевого парапротеина в 1,03 раза, и за это же время произошел рост концентрации оСЛЦ более чем в 3 раза.

Таким образом, оказалось, что с помощью метода определения СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки можно получить важную для клинки информацию о кинетике опухолевого роста при ММ. В двух представленных наблюдениях была зафиксирована стабилизация кинетического плато на разных объемах опухоли, что свидетельствует о хорошем терапевтическом эффекте VMP-программы, применявшейся в режиме поддерживающего лечения. Это позволило предотвратить прогрессирование резистентной ММ. В двух других наблюдениях зафиксировано прогрессирование болезни, что послужило основанием для изменения программы лечения.

Что касается больных с выраженной миеломной нефропатией (табл. 2), то из шести больных с ХПН в трех наблюдениях диагностирована изолированная Влк-протеинурия, у остальных отмечено сочетание Влк+plgGκ (n=2) и Влк+plgDλ (n=1). Во всех наблюдениях степень нефропатии была тяжелой, что в 5 случаях потребовало проведения гемодиализа, а в одном был применен перитонеальный диализ (ПД).

В первом наблюдении (см. табл. 2) 11-дневные курсы VMP проводили в сочетании с ПД. Анализ кинетики СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки показал снижение концентрации опухолевой СЛЦ-κ на 78%

Таблица 2

Кинетическая характеристика остаточной опухоли у больных ММ, осложненной ХПН, на основании анализа СЛЦ в процессе лечения (больные с миеломной нефропатией)

№ наблюдения	Диагноз	Осложнения	Диализ	Количество курсов		Отношение конечного оСЛЦ к исходному	к/л-отношение*		Длительность наблюдения, месяцы
				всего	оцененные		до лечения	после лечения	
1	ММ III ст. Влк	ХПН	ПД, продолжение	4 VMP	1 VMP	0,22	2,35	1,9	6→
2	ММ III ст. Гκ+Влк	ОПН, ХПН	ГД, начало	8 VMP	1 VMP	0,95	1,2	1,2	70→
3	ММ III ст. Dλ+Вλ	ХПН	ГД, продолжение	2 PAD	2 PAD	1,06→0,83	0,08	0,23	2→
4	ММ III ст. Гκ+Влк	ОПН	ГД, начало	8 V	2 V	0,67→0,63	11,2	7,0	2→
5	ММ III ст. Влк	ХПН	ГД, продолжение	8 VMP → V	2 V	0,55→0,65	13,7	5,5	60↓
6	ММ III ст. Влк	ХПН	ГД, продолжение	4 VMP → V + ОПТ	1 ОП + 2 VMP	0,38→0,18	7,8	1,7	6→

Примечание: ГД – гемодиализ; ПД – перитонеальный диализ; ОП – обменный плазмаферез, V – монотерапия велкейдом; PAD – велкейд, доксорубицин, дексаметазон; *нормальное к/л-отношение – 0,6 (от 0,31 до 1,2).

сразу после завершения курса. Это означает наличие эффективной противоопухолевой фармакодинамики программы VMP, определенной практически в реальном времени. Важным показателем является кинетика неопухолевой СЛЦ-λ, указывающая на ее снижение на 73% при изначально высоком уровне. Опираясь на наши предыдущие исследования [2], можно говорить о высокой противоопухолевой избирательности велкейдсодержащих программ. Снижение концентрации СЛЦ-λ в данном наблюдении может указывать на тенденцию к восстановлению функции почек по возросшему клиренсу СЛЦ-λ.

У второй больной заболевание дебютировало с ОПН, что потребовало проведения ГД. В дальнейшем сохранялась компенсированная ХПН без ГД. Лечение по протоколу VMP позволило получить полную ремиссию, подтвержденную иммунохимическими исследованиями с отрицательной иммунофиксацией, что сопровождалось нормальной концентрацией СЛЦ. Проведенное исследование позволило подтвердить кинетическое плато остаточной опухоли на уровне минимального объема.

В третьем наблюдении по анализу кинетики СЛЦ видна эффективность программы PAD. В результате проведенного курса лечения концентрация опухолевых СЛЦ-λ снизилась на 17%. При этом концентрация неопухолевой СЛЦ-κ увеличилась вдвое, что, вероятно, связано с нарушенным клиренсом в почках под влиянием токсического действия цитостатиков.

В четвертом наблюдении заболевание проявилось ОПН, которая была купирована ГД. Анализ двух курсов лечения велкейдом показал селективное снижение концентрации оСЛЦ-κ в сыворотке на 37%. При этом κ/λ-отношение имело существенную тенденцию к нормализации. Концентрация неопухолевых СЛЦ находилась в пределах нормальных значений, что указывало на сохраненную функцию почек. В дальнейшем после трех курсов лечения велкейдом у больного был получен очень хороший частичный ответ [7].

В пятом наблюдении в дебюте заболевания диагностирована терминальная стадия ХПН, требовавшая возобновления заместительной почечной терапии. В результате противоопухолевого лечения и ГД функция почек была частично восстановлена и стабилизирована. ГД был прекращен на 1,5 года, однако впоследствии возобновлен. Анализ концентрации СЛЦ в процессе монотерапии велкейдом показал селективное снижение опухолевой СЛЦ-κ после курса на 45%. При этом концентрация неопухолевых СЛЦ-λ была на уровне средних значений нормы. Учитывая тяжелую степень ХПН с уровнем клубочковой фильтрации от 2 до 4 мл/мин и массивную суточную протеинурию до 5 г, следует рассматривать нормальную концентрацию неопухолевых антител-продуктов как ложноположительную, связанную

с накоплением СЛЦ-λ в сыворотке за счет нарушенного их метаболизма в почках и скрывающую иммунодефицит.

В шестом наблюдении заболевание началось с тяжелой ХПН, потребовавшей постоянного ГД и применения плазмообмена (5 процедур за 12 дней). За каждую процедуру удаляли около одного объема циркулирующей плазмы с соответствующим замещением донорской. В дальнейшем проводили противоопухолевую терапию (монотерапия велкейдом и VMP) в сочетании с ГД. В результате плазмообмена концентрация опухолевой СЛЦ-κ была снижена на 62%, а после одного курса VMP, проведенного сразу после обменного плазмафереза, концентрация опухолевой СЛЦ-κ была снижена еще на 20%. Значения неопухолевых СЛЦ-λ были несколько выше верхней границы нормы. Это свидетельствовало о сохраняющемся нарушении метаболизма СЛЦ в почках, связанном с их поражением, а снижение уровня опухолевой СЛЦ-κ под влиянием лечения может уменьшать риск их дальнейшего повреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные показали, что клинический анализ концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки может в реальном времени давать фармакодинамическую характеристику химиотерапевтического лечения, определять прогрессию или рецидив заболевания раньше стандартной диагностики, оценивать влияние на функцию почек химиотерапии и экстракорпоральной элиминации свободных легких цепей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников А.Ю., Иншаков А.Н., Трифонова Е.В. и др. Фармакодинамическое моделирование *in vitro* клинической эффективности флударабина при резистентных формах хронического лимфолейкоза // Рос. биотерапевт. журн. 2009. №4. С.25-28.
2. Голенков А.К., Митина Т.А., Козарко И.Н. и др. Фармакодинамическая характеристика эффективности велкейда при резистентной и рецидивной множественной миеломе на основе анализа свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови // Тер. арх. 2009. №7. С.37-41.
3. Голенков А.К., Митина Т.А., Луцкая Т.Д. и др. Клиническое значение анализа свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки при множественной миеломе с различным ответом на химиотерапию // Рос. биотерапевт. журн. 2007. №3. С.71-75.
4. Митина Т.А., Голенков А.К., Луцкая Т.Д. и др. Эффективность лечения больных множественной миеломой, осложненной почечной недостаточностью, бортезомибсодержащими программами в сочетании с гемодиализом // Гематол. трансфузиол. 2011. №4. С.12-16.
5. Bradwell A.R., Carr-Smith H.D., Mead T.P. et al. Serum test for assessment of patients with Bence-Jones myeloma // Lancet. 2003. V.361. P.489-491.

6. Bradwell A.R., Evans N.D., Chappell M.J. et al. Rapid removal of free light chain from serum by hemodialysis for patients with myeloma kidney // *Blood*. 2005. V.106, No.11. P.3482.
7. Durie B.G.M. The importance of the new international uniform response criteria for multiple myeloma // *Am. J. Hematol. Oncol.* 2007. V.6, No.5. P.15-18.

8. Katzmann J.A., Clarke R.J., Abraham R.S. et al. Serum Reference intervals and diagnostic ranges for free κ and free λ immunoglobulin light. Relative sensitivity for detection of monoclonal light chains // *Clin. Chem.* 2002. V.48. P.1437-1444.
9. Mead T.P., Carr-Smith H.D., Drayson M.T. et al. Strum free light chains for monitoring multiple myeloma // *Brit. J. Haematol.* 2004. V.126. P.348-354.

ЗАМЕЩЕНИЕ ДЕФЕКТОВ СУСТАВНОГО ОТРОСТКА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ЭНДОПРОТЕЗОМ МЫШЦЕЛКОВОГО ОТРОСТКА С ИЗМЕНЯЕМОЙ ВЫСОТОЙ ГОЛОВКИ

А.А. Никитин, Р.М. Чукумов, М.В. Ильин, М.В. Егорова, Д.А. Никитин

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Представлен новый метод эндопротезирования врожденных и приобретенных дефектов височно-нижнечелюстного сустава у детей и подростков, позволяющий в процессе роста костной ткани регулировать длину мышцелкового отростка нижней челюсти с использованием малоинвазивных хирургических приемов. Метод исключает развитие тяжелой вторичной деформации костей лицевого черепа и необходимость повторной операции по замене эндопротеза.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав у детей и подростков, эндопротезирование, анкилоз, мышцелковый отросток, суставная ямка.

SUBSTITUTION OF CONDYLAR PROCESS ENDOPROSTHESIS WITH VARIABLE HEAD HEIGHT FOR DEFECTS OF MANDIBULAR JOINT PROCESS IN CHILDREN AND TEENAGERS

A.A. Nikitin, R.M. Chukumov, M.V. Iljin, M.V. Egorova, D.A. Nikitin

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

This paper presents a new method of endoprosthetics of the congenital and acquired defects of the TMJ in children and adolescents. The fundamental difference of the said endoprosthesis from that known in medicine is the ability to adjust the length of the mandibular condyle, both during surgery and postoperatively, using minimally invasive surgical techniques. The developed prosthesis of mandibular condyle allows correcting its length (height) with the growth of bone tissue and age of the patient, excluding the development of severe secondary facial bone deformations and the need for repeated surgery to replace the implant.

Keywords: temporomandibular joint, endoprosthesis, ankylosis, children and adolescents, condylar process, articular fossa.

Лечение заболеваний и повреждений височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) является одной из серьезных проблем челюстно-лицевой хирургии.

Наиболее сложные из них – анкилоз ВНЧС различной этиологии, деформирующий артроз, травматические повреждения и дефекты мышцелкового отростка ниж-

ней челюсти – возникают в результате оперативных вмешательств по поводу новообразований и диспластических процессов, которые в ряде случаев требуют эндопротезирования.

Особое место среди пациентов с этой патологией занимают дети и подростки, у которых заболевания ВНЧС возникают в период формирования и интенсивного роста лицевого и мозгового черепа. Необходимость эндопротезирования ВНЧС вызвана развитием у них вторичных деформаций костных и мягких тканей лица из-за повреждения эпифизарных зон роста головки нижней челюсти в результате заболевания или оперативного вмешательства. Развивающиеся в этих случаях деформации лица, ограничение или полное отсутствие движений в суставе неизбежно вызывают нарушения функций приема пищи, дыхания и речи, сопровождающиеся эстетическими дефектами, затрудняют социальную адаптацию молодого человека в современном обществе.

Развитие вторичных деформаций в период роста лица ребенка заставляет хирургов прибегать к повторному хирургическому вмешательству для коррекции деформации лица или замены эндопротеза на аналогичный большего размера, либо использовать другую методику замещения дефекта кости. В любом случае это требует оперативного вмешательства иногда большего объема, чем первый этап лечения, и тяжело переносится пациентом. Такие операции протекают более сложно в связи с тем, что мягкие ткани лица претерпевают рубцовые изменения, следствием чего являются нарушения их кровоснабжения и трофики. Это приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений – воспалительных процессов, отторжения имплантата и др.

В клинике челюстно-лицевой хирургии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского разработан принципиально новый метод эндопротезирования ВНЧС и устранения дефектов лицевого черепа у детей и подростков, основанный на использовании индивидуального эндопротеза ВНЧС с изменяемой длиной мыщелкового отростка нижней челюсти. Метод разработан совместно с ЗАО «КОНМЕТ», имеющим лицензию (серия М №012793) на изготовление медицинского инструментария и имплантатов. На устройство и полезную модель получены патенты^{1,2}.

Принципиальным отличием разработанного эндопротеза ВНЧС от созданных ранее является возможность регулировки длины мыщелкового отростка. Это преимущество позволяет изменять размеры эндопротеза как в процессе операции при его установке на ветви нижней челюсти и в суставной ямке, так и в

процессе коррекции размеров сустава в послеоперационном периоде. Причем для этого не нужно проводить повторное оперативное вмешательство в полном объеме, так как у эндопротеза имеется возможность доступа к приводному механизму, изменяющему длину мыщелкового отростка нижней челюсти. Для изготовления эндопротеза используется титан марки BT 10 (Grade 4) стандарта ASTM F 6792.

На рис. 1 и 2 представлены варианты эндопротеза ВНЧС с амплитудой выдвижения головки 20 мм и вращательным приводным механизмом с шестигранной головкой и торцевым ключом, а также эндопротез суставной ямки, выполненный из высокомолекулярного полиэтилена низкой плотности марки RSH-1000 Chirulen® стандарта ISO 5834-2 или ASTM F-648 фирмы Hoechst (Германия), широко используемый в конструкциях протезов различных суставов благодаря его высокой прочности и биотолерантности.



Рис. 1. Эндопротез ВНЧС с изменяемой длиной мыщелкового отростка нижней челюсти и торцевым ключом



Рис. 2. Эндопротез суставной ямки височно-нижнечелюстного сустава

¹ Патент РФ на полезную модель №64501 (2007). Устройство для замещения мыщелкового отростка нижней челюсти.

² Патент РФ на изобретение №2332189 (2008). Устройство для замещения мыщелкового отростка нижней челюсти.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент С., 1988 г.р., обратился в клинику челюстно-лицевой хирургии с жалобами на ограничение открывания рта до 0,8 см, затруднение при пережевывании пищи, деформацию средней и нижней зон лица, ограничение боковых движений нижней челюсти.

Из анамнеза: в 8-летнем возрасте получил тяжелую сочетанную травму при падении с высоты 5-го этажа. Доставлен машиной скорой медицинской помощи в больницу г. Электросталь с диагнозом: тяжелая черепно-мозговая травма, перелом костей свода черепа с переходом на основание черепа, ушиб головного мозга, перелом тела нижней челюсти и альвеолярного отростка верхней челюсти слева, рваная рана подбородочной области, тупая травма грудной клетки и живота, перелом бедренной кости, травматический шок I-II степени.

После оказания первой помощи и лечения в стационаре по месту жительства пациент был направлен к стоматологу с жалобами на ограничение открывания рта и трудности при пережевывании пищи. Были даны рекомендации, которые выполнялись не в полном объеме, в связи с чем назначенное стоматологом консервативное лечение не дало положительного результата. С учетом клинической картины заболевания на момент обращения в 11-летнем возрасте пациент был направлен на госпитализацию в отделение челюстно-лицевой хирургии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского.

При обследовании в клинике выявлена деформация лица, смещение центральной линии лица влево, дефор-

мация нижней челюсти за счет гипертрофии ее правой половины и недоразвития левой, укорочение ветви нижней челюсти слева, напряжение мышц при смыкании губ. Максимальное открывание рта было ограничено до 0,8 см (I класс по Энгля справа, II класс слева, SI=38). Верхние зубы перекрывали нижние на половину высоты коронки, щёчные бугры 1.6, 2.4, 2.5, 2.6 находились в межбугровой фиссуре одноименных нижних зубов. Отмечалось сужение верхней челюсти, зуб 2.2 расположен нёбно в обратном перекрытии, положение зуба 2.3 – вестибулярное, вне зубной дуги, с полным отсутствием места на ширину коронки. Смещение косметического центра на половину ширины коронки центрального резца за счет смещения нижней челюсти. Нарушение кривой Спее.

При пальпации в области левого ВНЧС определялся конгломерат тканей костной плотности без признаков движения в суставе. В области правого ВНЧС пальпировалась головка мыщелкового отростка, имеющая незначительную подвижность.

На основании клинических и рентгенологических данных (трехмерное компьютерное томографическое сканирование) поставлен диагноз: костный анкилоз левого и фиброзный анкилоз правого ВНЧС, развившийся на фоне посттравматического гемартроза; вторичная деформация лицевого черепа. Нейтральный левосторонний перекрёстный прикус с глубоким резцовым перекрытием. Макродентия. Сужение верхней и нижней челюсти, скученность зубов. Тртопозиция зубов 2.2 и 2.3. Нарушение дыхательной и жевательной функции (рис. 3).



Рис. 3. Костный анкилоз левого и фиброзный анкилоз правого ВНЧС до операции

План лечения:

1) клинико-лабораторное обследование и составление плана ортодонтического лечения;

2) по данным 3D-компьютерной томографии, изготовление индивидуальной объемной стереолитографической модели лицевого черепа пациента;

3) изготовление индивидуального эндопротеза ВНЧС с ответной частью из высокомолекулярного полиэтилена на основании стереолитографической модели.

На трехмерной стереолитографической модели лицевого черепа пациента было проведено предварительное внеоперационное моделирование этапов операции по эндопротезированию левого ВНЧС (рис. 4).

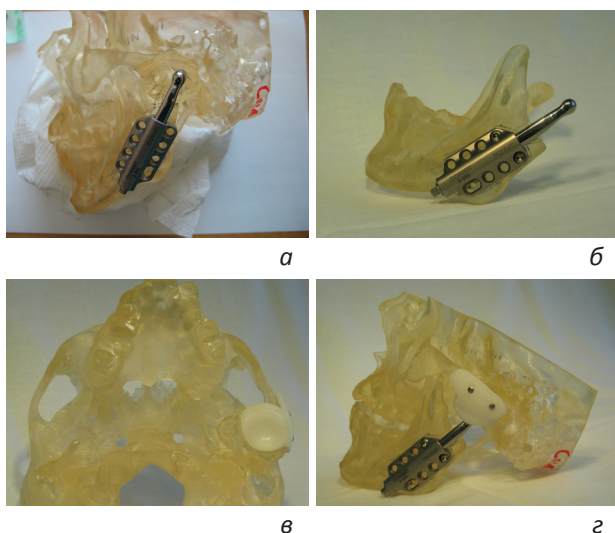


Рис. 4. Этапы операции на стереолитографической модели лицевого черепа пациента С.:

- а – предварительная установка эндопротеза;*
- б – фиксация эндопротеза на ветви нижней челюсти; в – установка суставной ямки;*
- г – окончательная фиксация эндопротеза и суставной ямки на модели*

Операция выполнена под эндотрахеальным наркозом зачелюстным и предушным доступом к анкилозированному ВНЧС слева, костный конгломерат между мыщелковым отростком и височной костью обнажен и с помощью фрез и долота удален, сформировано ложе для индивидуального эндопротеза ВНЧС вместе с суставной ямкой. Затем в сформированное ложе в области скуловой кости установлен эндопротез суставной ямки, который фиксирован при помощи минивинтов и костного цемента к скуловой дуге и височной кости. Эндопротез фиксирован к нижней челюсти при помощи титановых винтов с предварительным выдвиганием головки на 2 мм. Головка эндопротеза введена в суставную ямку (рис. 5).

Проведена редрессация правого ВНЧС, в результате чего объем движений нижней челюсти восстановился до 3,5 см. Затем послеоперационная рана ушита.

В послеоперационном периоде с 1-го дня назначена противовоспалительная и противоотечная терапия, а также механотерапия для разработки движений в обоих суставах. На 10-е сутки сняты швы. Открывание рта – до 37-40 мм, свободное, незначительно болезненное (рис. 6).

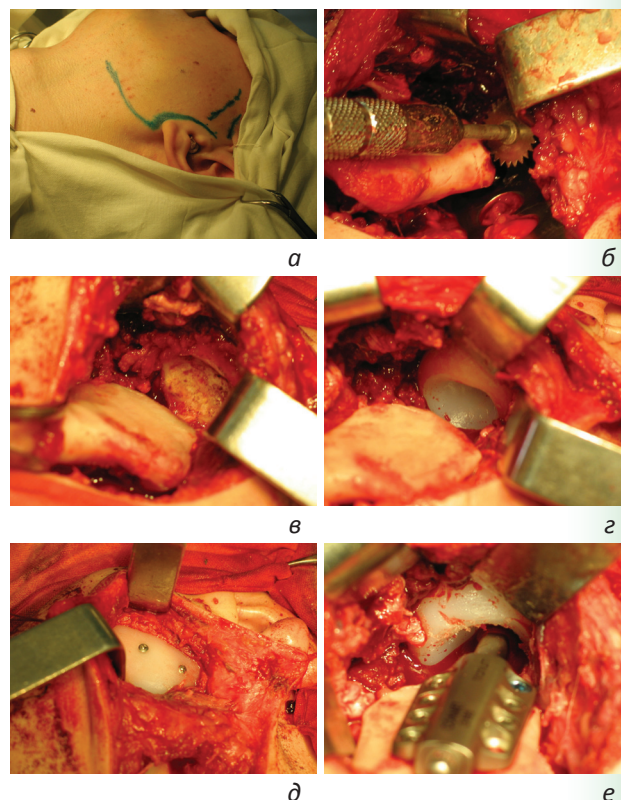


Рис. 5. Этапы эндопротезирования ВНЧС:

- а – разметка зачелюстного и предушного доступа к ВНЧС; б – обнажение и удаление костного конгломерата; в – формирование ложа для установки эндопротеза и суставной ямки;*
- г, д – установка и фиксация суставной ямки;*
- е – установка и фиксация эндопротеза*

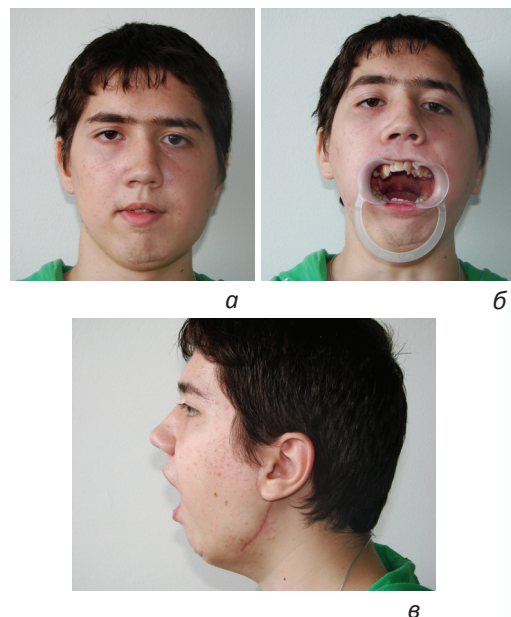


Рис. 6. Пациент С. на 10-е сутки после операции:

- а – внешний вид (лицо симметрично);*
- б, в – открывание рта – до 37-40 мм*

Через год после операции проведён осмотр пациента врачом-ортодонтом и определена интерференция артикуляционных и окклюзионных взаимоотношений под контролем артикулятора. Сняты слепки, отлиты контрольные и рабочие диагностические модели. Фиксированы опорные полукольца, подобран, припасован и установлен несъёмный расширяющий аппарат Квад-Хеликс (рис. 7).



Рис. 7. Пациент С. через 1 год после операции на этапе ортодонтического лечения

Через 18 месяцев после операции в результате ортодонтического лечения дуга верхней челюсти расширилась, однако после устранения перекрестного прикуса появилась дизокклюзия 1 мм в боковом отделе справа. Для устранения вертикальной щели с противоположной стороны проведено увеличение длины мышечкового отростка эндопротеза на 1 мм, для чего под местной анестезией произведен разрез мягких тканей длиной 0,5 см в подчелюстной области слева, в проекции приводного механизма эндопротеза. Через разрез механизм эндопротеза активирован поворотом торцевого ключа на два оборота в соответствии с техническими параметрами устройства (рис. 8).

Проведена контрольная телерентгенография в боковой проекции. Ортодонтическое лечение продолжено на съёмном пластиночном аппарате с протрагирующими активными пружинами.

Через 5 лет после операции у пациента отмечается полная физиологическая и социальная реабилитация (открытие рта в полном объёме), дальнейшего изменения конфигурации лица не происходит (рис. 9 и 10).

Таким образом, применение разработанного нами индивидуального эндопротеза ВНЧС у детей и подростков позволяет повысить эффективность хирургического лечения за счет исключения повторного объемного вмешательства по замене эндопротеза, а также в связи с возможностью коррекции вторичных деформаций лицевого черепа путем изменения длины мышечкового отростка нижней челюсти в амбулаторных условиях. Это позволяет компенсировать рост костной ткани здоровой стороны нижней челюсти и корректировать прикус пациента в процессе ортодонтического лечения.

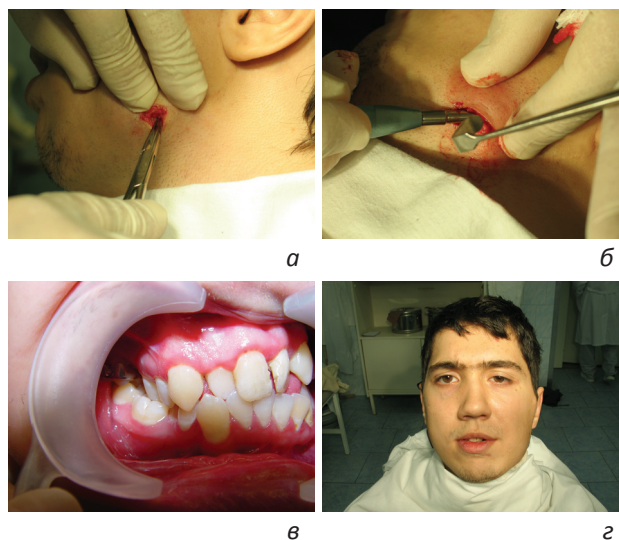


Рис. 8. Пациент С. через 1,5 года после операции. Регулировка высоты головки эндопротеза ВНЧС: а – разрез кожи 0,5 см; б – коррекция длины мышечкового отростка эндопротеза на 1 мм; в, г – дизокклюзия устранена



Рис. 9. Ортопантомограмма пациента С. через 5 лет после операции

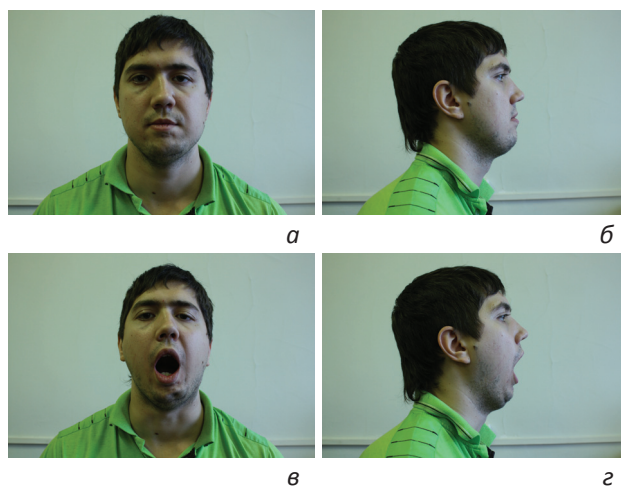


Рис. 10. Пациент С. через 5 лет после операции: а, б – внешний вид (лицо симметрично); в, г – открывание рта – до 40-45 мм

ЛИТЕРАТУРА

1. Безруков В.М., Робустова Т.Г. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, т.2. М.: Медицина., 2000. 487 с.
2. Зоненбург М., Зоненбург И., Хертель И. Реконструкция височно-нижнечелюстного сустава при лечении анкилоза. Экспериментальные исследования, посвященные тотальному протезированию височно-нижнечелюстного сустава // Заболевания височно-нижнечелюстного сустава. М., 1989. С.145-157.
3. Куцевляк В.И. и др. Новые решения в эндопротезировании височно-нижнечелюстного сустава // Восстановительная хирургия челюстно-лицевой области. М., 1995. С.109-110.
4. Ляшев И.Н. Эндопротезирование височно-нижнечелюстного сустава: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
5. Никитин А.А. Аллопластика височно-нижнечелюстного сустава (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1987.
6. Плотников Н.А. Костная пластика нижней челюсти. М., 1979. 270 с.
7. Плотников Н.А., Никитин А.А. Хирургическое лечение деформирующего артроза височно-нижнечелюстного сустава. М., 1986.
8. Семкин В.А., Безруков В.М., Абдель Латиф Хамад Мохамед Али, Рабухина Н.А. Новые эндопротезы мышечного отростка отечественного производства // Стоматология. 1996. №1. С.40-44.
9. Семкин В.А., Рабухина Н.А., Караян А.С., Ляшев И.Н. Результаты использования протезов височно-нижнечелюстного сустава в клинике Центрального НИИ стоматологии // Стоматология. 2002. №2. С.30-32.
10. Стучилов В.А., Никитин А.А., Евсеев А.В. и др. Клинические аспекты использования метода лазерной стереолитографии при хирургическом лечении травм средней зоны лица // Клин. стоматол. 2001. №3. С.54-58.
11. Ульянов С.А., Дьякова С.В., Топольницкий О.З. и др. Эндопротезирование височно-нижнечелюстных суставов у детей и подростков // Материалы Рос. научн. форума с международным участием. М., 2002. С.228-229.
12. Christensen R.W., Calif P. Mandibular joint arthrosis corrected by the insertion of cast-vitallium glenoid fossa prosthesis // Oral Surg. 1964. V.17., No.6. P.712-722.
13. Kent J.N. et al. Experience with a polymer glenoid fossa prosthesis for partial or total temporomandibular joint reconstruction // J. Oral Maxillo-fac. Surg. 1986. V.44. P.520-533.
14. Kent J.N. et al. Temporomandibular joint prosthesis: a ten-year report // J. Oral Maxillo-fac. Surg. 1983. V.41. P.245-254.

МЕДИЦИНА МОЖЕТ БЫТЬ НЕДОРОГОЙ И ЭФФЕКТИВНОЙ



Эндопротез синовиальной жидкости **NOLTREX**
инъекционная терапия остеоартроза



Антибактериальный гидрогель **ARGIFORM**
перманентный филлер для контурной пластики



Водосодержащий биополимер **DAM+**
коррекция стрессового недержания мочи у женщин
и пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей



ЗАО «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
«БИОФОРМ» ПРИГЛАШАЕТ
ВРАЧЕЙ К СОТРУДНИЧЕСТВУ
ПО ВЕДЕНИЮ СОВМЕСТНОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ЗАО «Научный центр «Биоформ».
142784 Россия, Москва, дер. Румянцево, БП «Румянцево», строение 2, корпус Г, офис 545Г
Тел./факс: +7 (495) 223-70-95, www.bioform.ru, www.noltrex.ru

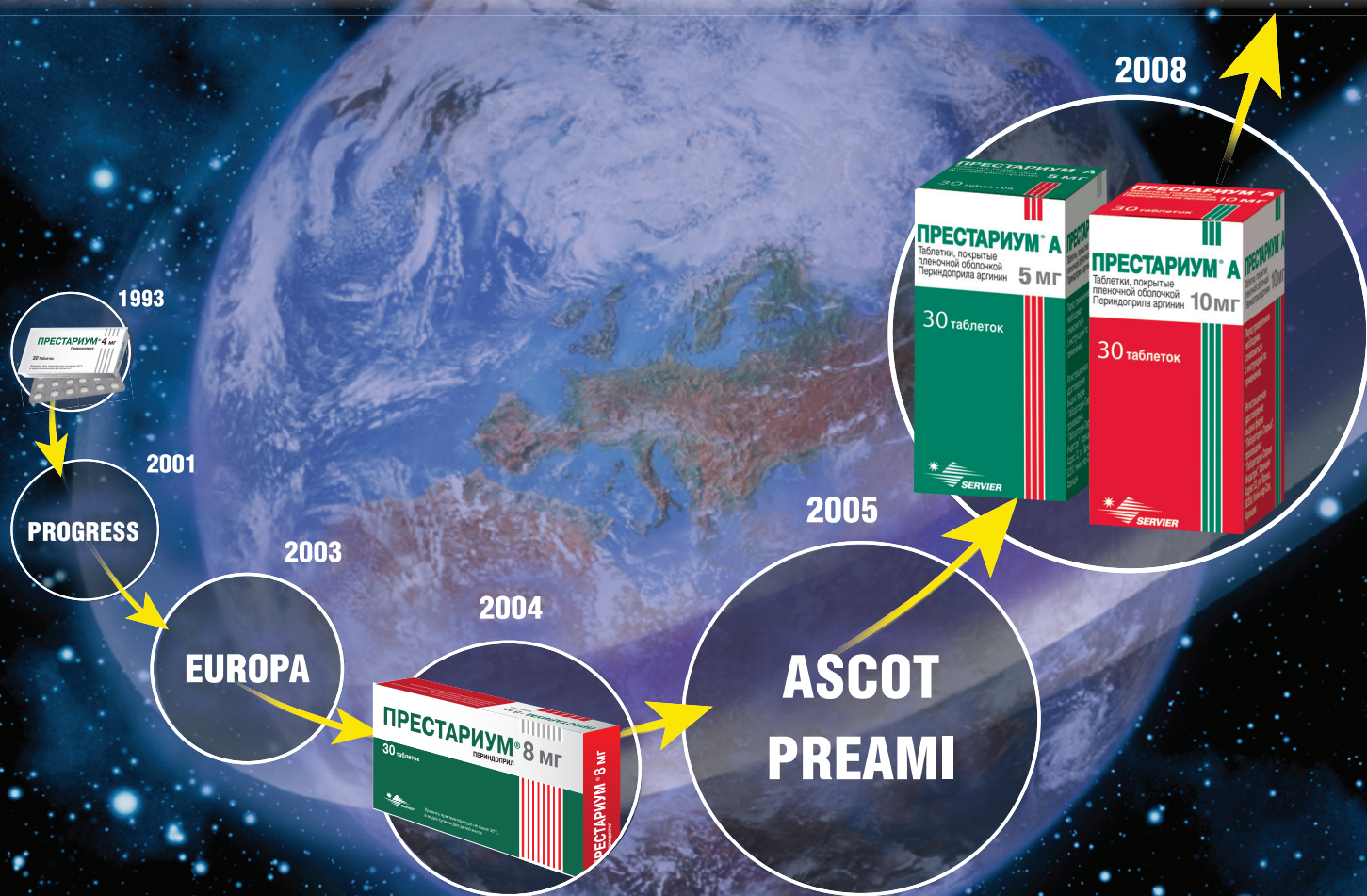
BIOFORM

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН

1 раз в день



ПРЕСТАРИУМ А – ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

115054; Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.
Рег. номер: ЛСР-000257/08 от 29.01.2008



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ КАК ОДНОГО ИЗ ВЕДУЩИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ НА ПРИМЕРЕ МАЛОГО ГОРОДСКОГО ПОСЕЛЕНИЯ

В.В. Козяйкин, С.В. Котов, Е.В. Исакова, Н.В. Кель, Ю.А. Белова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Проведен анализ клинико-эпидемиологических показателей инсульта, изучена распространенность артериальной гипертонии как одного из ведущих факторов риска его развития у жителей малого городского поселения Московской области. Полученные эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой заболеваемости инсультом. Обнаружена значительная распространенность артериальной гипертонии в изученной популяции, недостаточный контроль и низкая приверженность больных к антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: заболеваемость, инсульт, артериальная гипертония.

THE PREVALENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION AS ONE OF THE LEADING FACTORS OF THE STROKE RISK IN THE MOSCOW REGION ON THE EXAMPLE OF THE SMALL REGIONAL SETTLEMENT

V.V. Kozyaikin, S.V. Kotov, E.V. Isakova, N.V. Kel, Yu.A. Belova

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Analysis of the clinical-and-epidemiological parameters of the stroke was carried out and the prevalence of arterial hypertension was studied as one of the leading factors of stroke development among the residents of the small regional settlement of the Moscow Region. The epidemiological data obtained are indicative of the high stroke morbidity. A significant prevalence of the arterial hypertension was found in the population studied as well as an insufficient control and low understanding by patients of the necessity of regular taking antihypertensive drugs.

Key words: morbidity, stroke, arterial hypertension.

Церебральный инсульт является важнейшей медико-социальной проблемой. На сегодняшний день в РФ в среднем регистрируется около 500 тыс. случаев церебрального инсульта в год. Показатели летальности в остром периоде инсульта до недавнего времени не превышали 35%, в течение года умирают около половины больных. По данным Американской ассоциации сердца, инсульт встречается у 2,7% мужчин и 2,5% женщин старше 18 лет, и с возрастом частота его увеличивается. Ежегодно инсульт развивается не менее чем у 795 тыс. человек, причем у 610 тыс. из них он является первичным и только у 185 тыс. (около 25%) – повторным. В США каждые 40 секунд фиксируется ОНМК и каждые 4 минуты наступает летальный исход от него [8]. К 2020 г., по прогнозам ВОЗ, смерть от церебрального инсульта в течение года может наступить у 7,6 млн человек [5]. Хотя инсульт традиционно счита-

ется патологией лиц пожилого и старческого возраста, в настоящее время имеется четкая тенденция к увеличению заболеваемости среди молодого трудоспособного населения [7].

Предотвратить инсульт легче, чем его вылечить. В приоритетный национальный проект «Здоровье» одним из компонентов был включен «Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями». Основной целью является улучшение демографических показателей путем снижения заболеваемости, смертности, инвалидизации в классе сердечно-сосудистых заболеваний. В работу программы входят направления, определяющие не только нормативно-правовую деятельность структур, оказывающих медицинскую помощь, создание в субъектах РФ сети первичных сосудистых отделений и регионарных сосудистых цен-

тров, но и проведение активной работы по профилактике развития церебрального инсульта.

Медицинские аспекты профилактики предполагают выделение в популяции лиц, подверженных наибольшему риску развития ишемического инсульта с последующим проведением профилактических мероприятий. До сих пор общество недооценивает влияние широкой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний на показатели всех сторон жизни. К сожалению, до сих пор не уменьшается, а, наоборот, увеличивается число больных, всесторонне обследуемых уже после перенесенного инсульта.

В настоящей работе проанализированы клинико-эпидемиологические показатели инсульта и изучена распространенность артериальной гипертензии (АГ) – одного из ведущих факторов риска его развития у жителей малого городского поселения Московской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение пациентов с церебральным инсультом, проживающих в малом городском поселении Московской области. В ходе исследования были зарегистрированы все случаи инсульта (первичного и повторного) в течение года. Выполнен

тщательный сбор анамнестических данных пациентов с акцентом на основные факторы риска развития инсульта. Оценена информация, полученная при опросе пациента и его родственников, данные медицинской документации амбулаторно-поликлинической службы, результаты обследования больных в условиях стационара.

Прослежена распространенность одного из ведущих факторов риска инсульта – АГ. Оценен социальный статус пациентов (уровень образования, род занятий), а также наличие хронического психотравмирующего фактора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая численность населения малого городского поселения Московской области, включенного в настоящее исследование, составила 22 300 человек (10 855 мужчин и 11 445 женщин). Как показано на рис. 1, основная часть населения представлена возрастной группой от 25 до 64 лет, что, вероятно, связано с особенностями и условиями жизни данного городского поселения.

В течение одного года было зарегистрировано 129 новых случаев церебрального инсульта. Средний возраст больных составил $69,3 \pm 0,4$ года. Среди заболевших было 55% мужчин и 45% женщин.



Рис. 1. Характеристика жителей малого городского поселения по полу и возрасту

Наибольшее число заболевших (41 пациент – 18 мужчин и 23 женщины, 31,78%) было обнаружено среди лиц в возрастном промежутке от 70 до 74 лет. Таким образом, абсолютное количество случаев инсульта увеличивалось с возрастом. Пациентов старше 65 лет в изучаемой популяции отмечено значительно меньше. Как представлено на рис. 2, большую часть населения малого городского поселения составляют лица моложе 65 лет. В возрастном промежутке 60-64 года отмечено повышение абсолютного числа случаев инсульта как среди мужчин, так и среди женщин. Обращает на себя внимание тот факт, что в возрастной группе 65-69 лет наблюдается снижение количества случаев заболевания. Полученные результаты согласуются с данными Федеральной службы государственной статистики и связаны с уменьшением численности населения в данной возрастной группе [6], обусловленным резким снижением рождаемости в годы Великой Отечественной войны.

В возрастной группе 30-34 лет случаи инсульта зарегистрированы только у мужчин. У пациентов 40-44 лет достоверного различия количества случаев инсульта в зависимости от пола не прослежено. Все случаи заболевания в возрасте от 45 до 49 лет – только среди женщин. В возрасте 50-54 и 55-59 лет зарегистрировано достоверно большее количество

случаев заболевания среди мужчин. У пациентов в 60-64 и 65-69 лет достоверной разницы абсолютных показателей между мужчинами и женщинами не выявлено. В возрастных группах старше 70 лет отмечено преобладание числа инсультов у женщин, что согласуется с половозрастным составом обследованной популяции.

Первичный инсульт диагностирован у 101 пациента (78,29%), повторный – у 28 (21,71%). Развитие повторного инсульта наиболее часто наблюдалось в двух возрастных группах: 60-64 и 70-74 года.

При анализе сезонной распространенности инсульта было отмечено, что наибольшее число заболевших приходилось на октябрь (16 пациентов) и июль (15). Минимальное число заболевших, по 5 пациентов, наблюдалось в декабре и феврале (рис. 3).

Полученные данные отличаются от результатов большинства региональных регистров в Российской Федерации, указывающих на возрастание заболеваемости инсультом в зимне-весенний период. Отмеченные нами изменения эпидемиологических показателей можно объяснить сезонной миграцией населения мегаполиса на территорию Московской области. Это одна из особенностей подмосковного региона, значительно осложняющая оценку показателей заболеваемости и создающая сложности рационального пла-

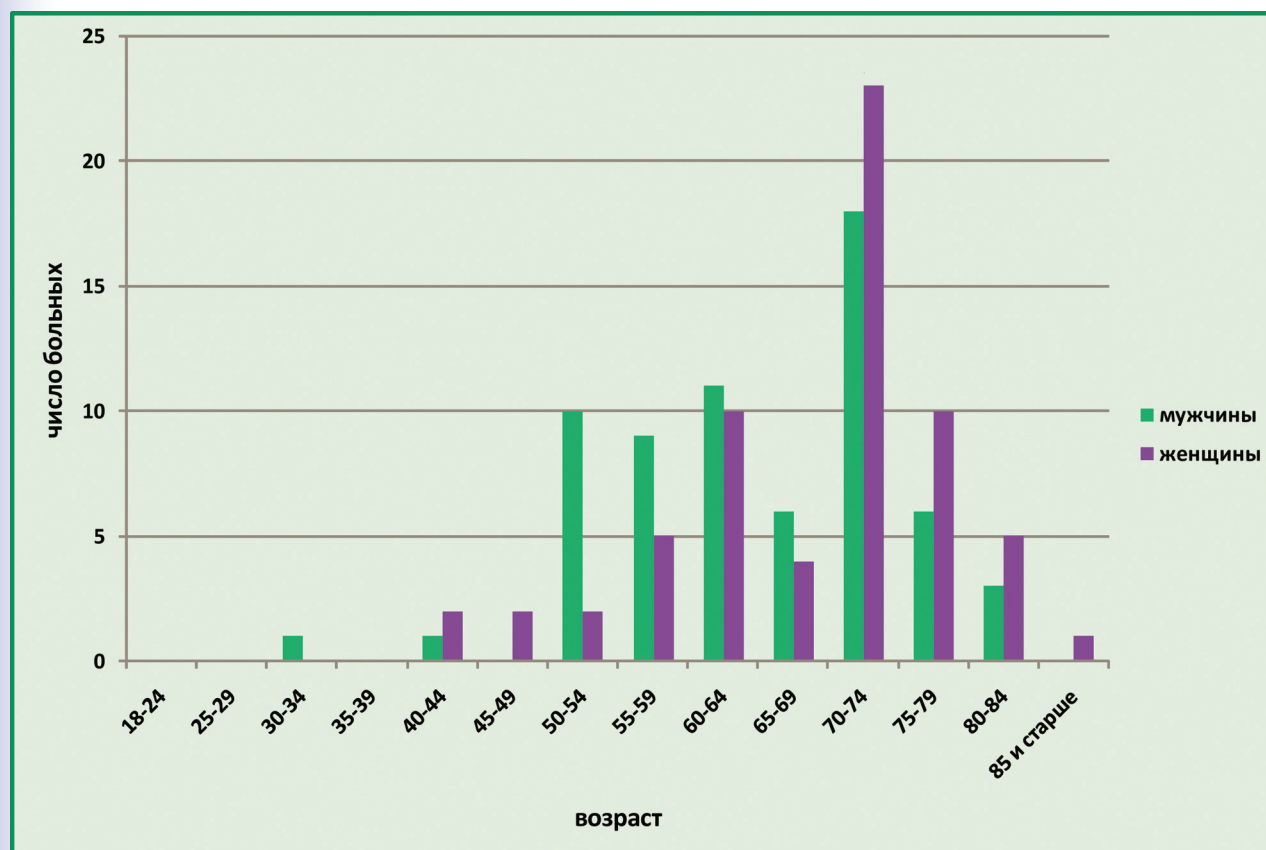


Рис. 2. Распределение больных с инсультом по полу и возрасту

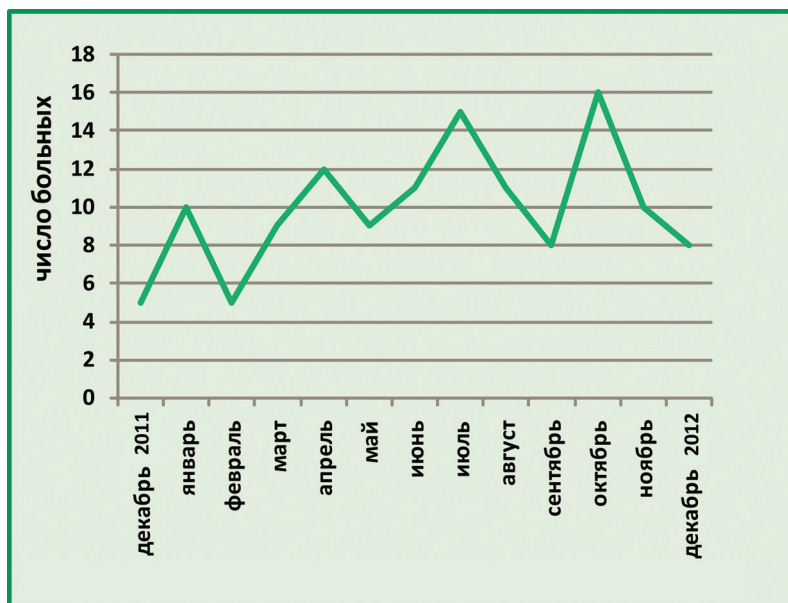


Рис. 3. Распределение числа заболевших инсультом по месяцам (2012 г.)

нирования финансового обеспечения на проведение профилактических, лечебно-диагностических мероприятий, расчета коечного фонда и, соответственно, структуры штатного расписания, изменяющей работу лечебно-профилактических учреждений муниципальных образований области в период весенне-летнего сезона, а при благоприятных климатических условиях — также и в осенние месяцы.

Как показал проведенный анализ, основную часть заболевших (70%) составили неработающие пенсионеры (90 человек), за ними следуют работающие трудоспособного возраста (18), далее — неработающие трудоспособного возраста (12). Наименьшую группу составили работающие пенсионеры — 9 человек (рис. 4).

Среди заболевших было 4 инвалида I группы (3,1% от числа заболевших), 25 — II группы (19,4%), 11 — III группы (8,5%), из них работающий — один. Число неработающих составило 102 человека (79,1%), пенси-

онеров — 99 (76,7%), работающих на постоянной основе — 27 (20,9%).

Одним из значимых факторов, определяющих эффективность проводимых лечебных мероприятий, является срок госпитализации в стационар от момента развития заболевания. Обращал на себя внимание довольно высокий показатель госпитализации при развитии инсульта, составляющий 95%. При этом 90% больных были госпитализированы в первые 6 часов, из них половина, что очень важно, — в первые 3 часа от момента развития заболевания.

При анализе факторов риска развития инсульта среди заболевших выявлена широкая распространенность АГ. Несмотря на то, что это заболевание является наиболее изученным, легко диагностируемым и поддающимся коррекции, эффективность его терапии на сегодняшний день в российской популяции остается низкой, что часто обусловлено недостаточной приверженностью пациентов к лечению.



Рис. 4. Распределение больных с инсультом по социальному положению

Среди всех заболевших инсультом АГ выявлена у 122 из 129 больных (94,6%), у 61 мужчины (93,8%) и 61 женщины (95,3%). Таким образом, этот фактор риска был одинаково распространен вне зависимости от пола (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность артериальной гипертонии среди больных с инсультом

Пол	Число заболевших инсультом	Число больных с АГ	Доля лиц с АГ, %
Мужчины	65	61	93,8
Женщины	64	61	95,3
Всего	129	122	94,6

Анализ распространенности АГ в различных возрастных группах показал, что мужчины чаще страдали этим заболеванием с 30 лет, в то время как у женщин в возрастной группе 30-39 лет лиц с АГ не выявлено. В последующих возрастных группах доля лиц с АГ в обследуемой популяции пациентов с инсультом была на 5,4-14,5% больше у женщин, чем у мужчин.

Распространенность АГ среди пациентов мужского пола возрастала с 60% в возрастной группе 30-39 лет до 94% в группе 60-69 лет, а затем снижалась до 87,7% в возрастном промежутке 70-79 лет. Среди женщин распространенность АГ увеличивалась с возрастом с 87,5% в группе 40-49 лет до 98% в группе 70-79 лет, затем уменьшалась до 96,4% в группе от 80 лет и старше (табл. 2).

Как показал проведенный анализ анамнеза заболевания, у значительной части больных с инсультом (49%) в последние 2 года, предшествующие его развитию, наблюдались гипертонические кризы (ГК). Кризовое течение АГ достоверно чаще отмечалось у женщин (59,4%), чем у мужчин (38,5%). У 51% больных ГК в анамнезе не было (табл. 3).

Анализ распространенности в анамнезе ГК у больных с инсультом и АГ в различных возрастных группах показал, что этот фактор риска чаще всего (в 76% случаев) встречался в возрастной группе 70-79 лет. У мужчин распространенность ГК в анамнезе варьировала от 40% в группе 40-49 лет и старше до 58% в возрастных группах 40-49 и 70-79 лет. У женщин ГК в анамнезе в группе 30-39 лет не выявлены. Доля женщин с ГК варьировала от 71% в возрастной группе 80 лет и старше до 88% в группе 70-79 лет. Как у мужчин, так и у женщин максимальная распространенность в анамнезе ГК была в возрастной группе 70-79 лет: 58 и 88% соответственно. Доля лиц с ГК в анамнезе была сопоставима при первичном и повторном инсультах (табл. 4).

Таблица 2

Распространенность артериальной гипертонии среди больных с инсультом в разных возрастных группах

Возраст, лет	Пол	Число пациентов		Всего	
		абс.	%	абс.	%
18-24	Мужчины	0	0	0	0
	Женщины	0	0		
25-29	Мужчины	0	0	0	0
	Женщины	0	0		
30-34	Мужчины	1	100	1	100
	Женщины	0	0		
35-39	Мужчины	0	0	0	0
	Женщины	0	0		
40-44	Мужчины	1	100	2	66,7
	Женщины	1	50		
45-49	Мужчины	0	0	2	100
	Женщины	2	100		
50-54	Мужчины	9	90	11	91,7
	Женщины	2	100		
55-59	Мужчины	9	100	14	100
	Женщины	5	100		
60-64	Мужчины	10	90,9	19	90,5
	Женщины	9	90		
65-69	Мужчины	5	83,3	9	90
	Женщины	4	100		
70-74	Мужчины	17	94,4	40	97,6
	Женщины	23	100		
75-79	Мужчины	6	100	15	93,8
	Женщины	9	90		
80-84	Мужчины	3	100	8	100
	Женщины	5	100		
85 и старше	Мужчины	0	0	1	100
	Женщины	1	100		
Всего	Мужчины	61	93,8	122	94,6
	Женщины	61	95,3		

Как показало проведенное исследование, антигипертензивные препараты до инсульта постоянно принимал только 31 пациент (29,5%), 63 (48,8%) принимали эти препараты нерегулярно, 28 (21,7%) вообще их не принимали. Регулярно контролировали показатели АД 15 женщин (12,3%) и 7 мужчин (5,7%). Таким образом, только третья часть пациентов проводили по-

Таблица 3

Распространенность кризового течения АГ у больных с инсультом

Пол	Число заболевших инсультом	Число больных с АГ	Число больных с АГ и ГК	Доля лиц с АГ и ГК в анамнезе, %
Мужчины	65	61	25	38,5
Женщины	64	61	38	59,4
Всего	129	122	63	48,8

Таблица 4

Наличие гипертонических кризов в анамнезе у больных с первичным и повторным инсультом

Инсульт	Число больных		ГК в анамнезе		Отсутствие ГК в анамнезе	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первичный	94	77,1	49	52,1	45	47,9
Повторный	28	22,9	14	50	14	50
Всего	122	100	63	51,6	59	48,4

стоянную терапию АГ, и около 10% больных проводили ее, достигая целевых показателей, что совпадает с результатами ранее проведенных исследований по данной проблеме.

Причиной, по которой пациенты отказывались от приема назначенной им терапии АГ, чаще всего являлась их недостаточная медицинская грамотность, а также отсутствие информации о болезни и современных подходах к ее лечению. При проведении опроса было выяснено, что большая часть пациентов не принимала препараты в связи с тем, что «АД не всегда повышено и бывает нормальным без препаратов», «не ощущаю повышенного АД», «не знал, что надо принимать препараты постоянно». Похожие данные мы получали в результате ранее проведенных исследований, при опросе пациентов в ходе профилактических осмотров в структуре мероприятий «День здоровья» в ряде городов Московской области.

Немаловажным фактором, сопряженным с развитием и прогрессированием АГ, является хроническое состояние стресса, в котором живет пациент. Стресс ведет к активизации симпатической нервной системы и повышению в крови уровня катехоламинов, к числу основных кардиоваскулярных эффектов которых относится повышение АД. Другой возможный механизм связи между стрессом и риском развития инсульта может быть реализован как через отдельные традиционные поведенческие факторы – курение, употребление алкоголя, недостаточная фи-

зическая активность, так и через социально-экономический статус в целом. Согласно показателю, полученному при выполнении программы Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), распространенность стресса у больных инсультом в России составила 30,2%.

Проведенное исследование показало, что психоэмоциональное напряжение в течение года до развития инсульта испытывали 48 больных (37%), из них 15 мужчин (23%) и 33 женщины (59%); т.е. женщины чаще, чем мужчины, испытывали психоэмоциональное напряжение до развития инсульта ($p < 0,05$).

Изучение клинко-эпидемиологической характеристики инсульта в изолированной популяции небольшого городского поселения, удаленного от крупных населенных пунктов, где население получает медицинскую помощь в одном лечебно-профилактическом учреждении (городской больнице), включающем стационарное, амбулаторно-поликлиническое подразделения и станцию скорой медицинской помощи, а все случаи летального исхода регистрируются в одном городском отделе ЗАГС, имеет большое научно-практическое значение. Полученные эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой заболеваемости инсультом – 7,1 на 1000 населения в год, большой распространенности АГ как важнейшего фактора риска инсульта, а также о низкой эффективности профилактической деятельности, в том числе лекарственной коррекции гипертонии.

Между тем, данные мета-анализа крупных рандомизированных клинических исследований продемонстрировали снижение частоты повторного инсульта или ТИА на фоне адекватной антигипертензивной терапии. Так, например, на фоне приема диуретика индапамида в дозе 2,5 мг снижение АД на 5 – 2 мм рт. ст. уменьшало риск развития фатального и нефатального инсульта на 29% по сравнению с плацебо. В исследовании PROGRESS (периндоприл в сочетании с синдапамидом или без него) при снижении АД на 9 – 4 мм рт. ст. у лиц, уже перенесших инсульт, наблюдалось уменьшение риска повторного инсульта на 28%. Наблюдение, продолжавшееся более четырех лет, показало эффективность данной комбинации для профилактики инсульта даже у больных без АГ. Таким образом, значимость контроля АД с целью предотвращения инсульта и ТИА на сегодняшний день является бесспорной. Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости активного выявления лиц с повышенными показателями АД в популяции, своевременного назначения им эффективных схем антигипертензивной терапии, проведение которой должно стать непреложным правилом ведения пациентов после инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вережагина Е.В., Исакова Е.В., Котов С.В.* Анализ медицинской грамотности и определение степени риска развития инсульта у пожилых пациентов // *Клин. геронтол.* 2011. №9-10. С.73.
2. *Колчу И.Г., Исакова Е.В.* Профилактика церебрального инсульта // *Справочник поликлинического врача.* 2011. №9.
3. *Котов С.В., Исакова Е.В., Вережагина Е.В.* и др. Автоматизированная программа для расчета риска инсульта: Пособие для врачей. М.: МОНИКИ, 31 с.
4. *Котов С.В., Исакова Е.В., Вережагина Е.В.* Приверженность к антигипертензивной терапии у лиц из группы риска инсульта // *Леч. профилакти.* 2012. №2 (3). С.27-31.
5. *Скворцова В.И.* Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации // *Неврол. психиатр.* 2007. Прил. «Инсульт». С.25-31.
6. *Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В.* Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) // *Неврол. психиатр.* 2013. №5. С.4-10.
7. *Hudson J., Ross C., Taylor K.* Joining forces to deliver improved stroke care. London: Press Office, 2007.
8. *Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.N.* et al. Heart disease and stroke statistics - 2011 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2011. V.123, No.4.

СТАЦИОНАРНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ КАК МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Л.Р. Корецкая¹, М.А. Шаповалова²

¹НУЗ Отделенческая больница на станции Астрахань-1 ОАО «РЖД»

²Астраханская государственная медицинская академия

Проведен клинико-экономический анализ фармакотерапии и медицинских услуг за 2009 г., анализ «стоимость болезни» при типичной практике ведения больных за период 2006-2010 гг., выполнена оценка расходов на пребывание больных в стационаре.

Ключевые слова: клинико-экономический анализ, ABC-, VEN- и частотный анализы, «стоимость болезни».

HOSPITAL MEDICAL HELP IN THE NEUROLOGICAL PRACTICE AS A MEDICAL-AND-ECONOMICAL PROBLEM

L.R. Koretskaya¹, M.A. Shapovalova²

¹NOH Railroad Hospital in Astrakhan-1 "Russian Railroads Co"

²Economy and Health Management Department of the Astrakhan State Medical Academy

In accordance with the goal and tasks of the research, we conducted clinical-and-economical analysis of pharmacotherapy and medical services carried out in 2009, analysis of the cost of the disease typical treatment for the period of 2006-2010, and conducted evaluation of the cost of in-patient treatment in the neurological department of NOH Railroad Hospital in Astrakhan.

Key words: clinical-and-economical analysis, ABC-, VEN- and frequency analysis, disease cost.

Медицинские услуги являются качественными только в том случае, если они эффективны, существенны, адекватны и рациональны, то есть экономичны [2]. Реализация этих принципов основана на совершенствовании механизмов управления государственными расходами в системе здравоохранения и эффективном переходе от затратного метода планирования к функциональному бюджету. Программно-целевое планирование в здравоохранении невозможно без оценки медицинского и социального эффекта (то есть результативности) и экономической эффективности, которые являются критериями успешной деятельности системы здравоохранения [2]. Клинико-экономический анализ не только позволяет дать оценку адекватности проводимого лечения, но и является основой для научно обоснованной управленческой деятельности медицинских служб.

С учетом этих принципов, на базе неврологического отделения НУЗ Отделенческая больница на станции Астрахань-1 ОАО «РЖД» были проведены исследования, позволяющие оценить расходы на пребы-

вание больных в стационаре, лекарственную терапию и медицинские услуги.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены и проанализированы материалы медицинской документации пациентов, обратившихся за помощью в 2006-2010 гг. в неврологическое отделение НУЗ Отделенческая больница на станции Астрахань-1 ОАО «РЖД» (всего 3434 истории болезни).

ABC-анализ показал процентное распределение расходов на лекарственные средства в исследуемой группе больных. Группа А – это группа лекарств или услуг, затраты на которые составили 80% расходов на все применявшиеся лекарственные средства; группа В – группа лекарств или услуг, затраты на которые составляли 15% расходов; С – группа лекарств или услуг, на которую ложилось 5% всех затрат [1, 3, 4]. ABC-анализ продемонстрировал, на какие лекарства или услуги преимущественно тратились денежные средства. Частотный анализ лекарственных средств позволил вы-

строить их в порядке убывания частоты применения, что дополнило ABC-анализ, показывая, на какие препараты затрачивались основные деньги – на используемые для большинства больных или на редкие, но дорогие.

VEN-анализ классифицировал медикаменты по степени их необходимости и предполагал распределение лекарственных средств по следующим категориям: V (vital) – жизненно важные, E (essential) – необходимые, N (nonessential) – второстепенные, несущественные [1, 3, 4, 7].

В работе использовался один из экономических методов – анализ «стоимость болезни», т.е. метод изучения всех затрат, связанных с ведением больных с определенным заболеванием на определенном этапе (в данном случае – в стационаре) с учетом их нетрудоспособности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами ABC- и VEN-анализы затрат на лекарственные средства в неврологическом отделении показали, что общий объем финансовых средств на приобретение лекарственных препаратов для неврологического отделения за анализируемый 2009 г. составлял 395 274,93 руб. Общее количество основных лекарственных средств, использованных за год – 63 наименования. Из них жизненно важных (V) – всего лишь 12,7% наименований, необходимых (E) – 50,8%, второстепенных (N) – 36,5%. Использование ABC-анализа позволило установить, что в группу А входило всего 30% от общего числа лекарственных наименований, в группу В – 29%, в группу С – 41%. В группе А жизненно важных (V) было всего 5,3%, необходимых лекарственных средств (E) – 63,2%, второстепенных (N) – 31,6% (рис. 1).

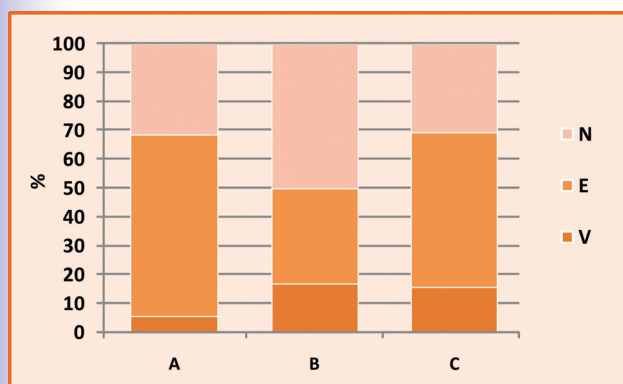


Рис. 1. VEN-анализ использования лекарственных средств внутри А-, В- и С-групп за 2009 г., %

Лидером по закупкам лекарственных средств в этой группе являлся актовегин – препарат без доказанной эффективности. На его приобретение было израс-

ходовано 15,7% от общего объема денежных средств. На втором месте – церебролизин – 9,4%, на третьем – мильгамма – 6,1%. Таким образом, первые три лидирующие препарата не вошли в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Далее следовали тиоктаcid – 5,5%, кавинтон – 5,3%. Доля остальных препаратов в общем объеме денежных средств была менее 5%. В группу В входило 29% от общего числа лекарственных наименований, из них жизненно важных (V) было 16,7%, необходимых (E) – 33,3%, второстепенных (N) – 50%. В группу С входил 41% от общего количества использованных наименований, из них жизненно важных (V) было 15,4%, необходимых (E) – 53,8%, второстепенных (N) – 30,8%.

Частотный анализ показал, что лидерами по частоте использования в порядке убывания являются никотиновая кислота (63,1%), витамин Е (46,3%), пирацетам (38,6%), диклофенак (28,6%), витамин В₁₂ (28%), найз (24,4%), мидокалм (23,8%), пентоксифиллин (23,6%), витамин В₆ (21,6%), кеторол (18,5%), энап (17,5%), фенибут (17,1%), липоевая кислота (16,0%), кавинтон (14,9%), баралгин (14,4%), витамин В₁ (13,8%), мильгамма (11,7%), глицин (11,0%), эуфиллин (10,8%), омега-3 (10,6%). Остальные препараты занимали доли менее 10%. В сочетании с ABC- и VEN-анализом частотный анализ показал, что основные средства тратятся не на часто употребляемые и жизненно необходимые препараты, а на редкие и дорогие. Таким образом, от общего объема денежных средств значительную долю составляли препараты, относящиеся к второстепенным, а жизненно важные – лишь небольшую, поэтому расход финансов оказался необоснованным и неоправданным.

Обращало на себя внимание не в полной мере рациональное использование лекарственных средств. Препараты, занимающие лидирующие позиции в списке используемых в исследуемом ЛПУ, не являлись эффективными в соответствии с принципами доказательной медицины, поэтому необходимо проведение ремоделирования структуры расходов.

Расчет стоимости одного койко-дня в неврологическом отделении НУЗ Отделенческая больница на ст. Астрахань-1 ОАО «РЖД» производился с учетом прямых медицинских затрат. Долевое распределение основных прямых медицинских затрат показало, что в 2006-2010 гг. они имели стабильные показатели.

Наибольшая часть (30,1%) приходилась на расходы параклиники. Эти расходы включали в себя затраты на лабораторное обследование, функциональную диагностику, физиотерапевтическое лечение.

Второе место занимала доля затрат на косвенные расходы – 25,3%. В них были включены расходы, связанные с амортизацией медицинского оборудования, использованием площадей, плата за коммунальные услуги. Уравнение регрессии свидетельствовало о

формирующейся тенденции роста ($b=0,32\%$) данного показателя. На третьем месте стояла заработная плата основного персонала – 12,2%, которая имела устойчивую тенденцию роста при $b=0,62\%$. На четвертом месте была доля расходов, связанная с питанием пациентов, – 10,1%. И лишь на пятом месте оказалась доля расходов, связанных с фармакотерапией, – 8,4%, имеющих устойчивую тенденцию роста при $b=0,62\%$.

Наименьшие доли составляли расходы на заработную плату общеучрежденческого персонала (6,2%), затраты на расходные материалы (2,5%), начисления на заработную плату основного персонала (3,3%), начисления на заработную плату общеучрежденческого персонала (1,8%).

Таким образом, наибольшую долю расходов составляли затраты на параклинику и на пребывание в условиях стационара. Затраты на фармакотерапию при лечении больных составляли от 7% в 2008 г. до 10,7% в 2010 г.

Для более точной оценки расходов нами проведен также АВС-анализ структуры основных прямых медицинских затрат (см. таблицу).

Было установлено, что в группу А входили расходы на содержание пациента в условиях стационара: косвенные расходы (амортизация медицинского оборудования, использование площадей, плата за коммунальные услуги), заработная плата основного персонала, питание пациента (кроме расходов на параклинику, которые составляли 30,1%). Абсолютно ясно, что в структуре затрат расходы на пребывание в стационаре не могут быть основной составляющей при лечении больного. Затраты на медикаментозную терапию входили лишь в группу В, что также недопустимо.

Стоимость лечения в стационаре определялась за среднее время пребывания больного на койке. Средние затраты на одного пациента за период с 2006 по 2010 г. увеличились с 4790,1 руб. в 2006 г. до 9657,9

в 2010 г. (рис. 2), т.е. в два раза. Этот показатель имел устойчивую тенденцию роста при $b=0,46\%$. Средний темп роста этих затрат составлял 2,15%, что связано с увеличением цен на лекарственные средства, инфляцией, а также с использованием в лечении новых, более дорогостоящих препаратов.

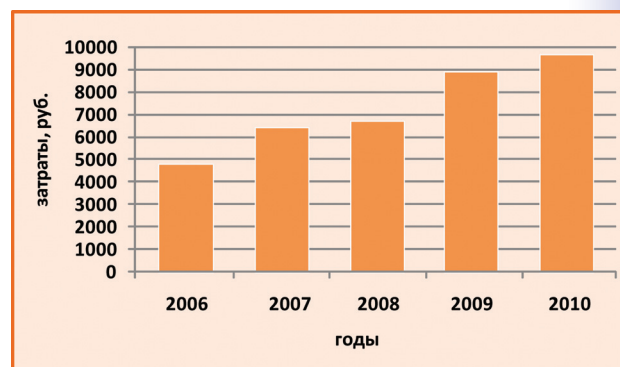


Рис. 2. Динамика средних затрат (руб.) на лечение в стационаре одного пациента в 2006-2010 гг.

Непрямые, или косвенные затраты, связанные с потерей трудоспособности, были определены нами с учетом экономических потерь за период отсутствия пациента на рабочем месте и состояли из расходов по бюджету социального страхования и потери величины валового регионального продукта (ВРП) у больных, госпитализированных в неврологическое отделение.

Расчет расходов по бюджету социального страхования выполнялся с учетом количества койко-дней, проведенных больными в стационаре. С учетом 100% оплаты по листу временной нетрудоспособности сумма выплат по социальному страхованию определялась среднемесячной заработной платой одного работника в день. С учетом среднего пребывания больного на койке выплаты из бюджета социального страхования

АВС-анализ структуры основных прямых медицинских затрат

Группа	Наименование статьи расходов	% от общей суммы	Кумулятивный %
А	Расходы параклиники	30,1	30,1
	Косвенные расходы	25,3	55,4
	Заработная плата основного персонала	12,2	67,6
	Питание	10,1	77,7
В	Медикаменты	8,4	86,1
	Заработная плата общеучрежденческого персонала	6,2	92,3
С	Начисления на оплату труда основного персонала	3,3	95,6
	Расходные материалы	2,5	98,1
	Начисления на оплату труда общеучрежденческого персонала	1,8	99,9

на одного пациента в год составляли 4817,4 руб. в 2006 г., 5873,8 руб. – в 2007, 7631,4 руб. – в 2008. У данного показателя отмечалась формирующаяся тенденция роста при $b=0,31\%$ и среднем темпе роста 2,1%.

С учетом пребывания больного на койке, недопроизводства ВРП или экономических потерь из-за временной нетрудоспособности одного пациента затраты в год составляли в 2006 г. – 8588,2 руб., в 2007 – 11059,3 руб., в 2008 – 15448,9 руб., а уравнение регрессии свидетельствовало о формирующейся тенденции роста ($b=0,39\%$) «стоимости болезни» при среднем темпе роста 2,13%.

Таким образом, «стоимость болезни» с учетом прямых медицинских затрат, расходов по бюджету социального страхования и экономических потерь в результате недопроизводства ВРП составляла 18195,7 руб. в 2006 г., 23350,6 руб. – в 2007, 29781,8 руб. – в 2008 г. Данный показатель также имел формирующуюся тенденцию роста при $b=0,32\%$. Средний темп роста «стоимости болезни» составлял 2,11%.

Долевое распределение затрат показало, что показатели имели стабильные доли, и «стоимость болезни» была высокой в основном за счет потери величины валового продукта, который составлял в среднем 48,8% (рис. 3).

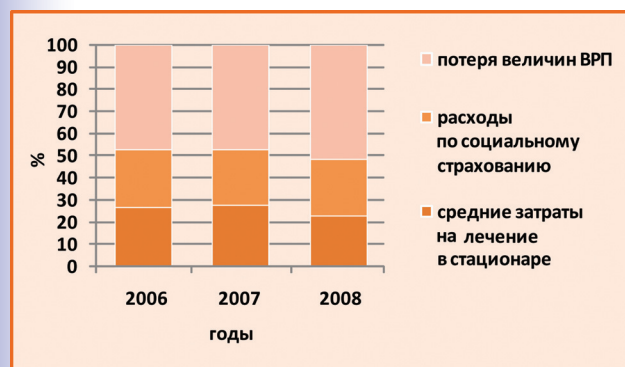


Рис. 3. Структура «стоимости болезни» в неврологическом стационаре в 2006-2008 гг., %

На втором месте стояла доля расходов по бюджету социального страхования – 25,8%, и наименьшей была доля медицинских затрат – 25,5%.

Значительные доли от общего объема денежных средств составляли препараты, относящиеся к второстепенным или не являющиеся эффективными в соответствии с принципами доказательной медицины. Наибольшие расходы приходились на параклинику и на содержание пациента в условиях стационара (косвенные расходы). Абсолютно ясно, что в структуре затрат данные расходы не могут быть основной составляющей при лечении больного. «Стоимость болезни» была высокой в основном за счет потери величины валового продукта, доля которого составляла в среднем 48,8%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Дмитриук Т.М. Использование ABC/VEN-анализа в клинко-экономическом анализе лечебно-профилактических учреждений: Учебно-методич. пособие. М., 2003. С.7-9.
2. Веремеенко А.В. Общие подходы к оценке эффективности в системе здравоохранения // Бухучет в здравоохранении. 2011. №5. С.12-21.
3. Воробьев П.А. Клинко-экономический анализ в развитии системы управления качеством в здравоохранении // Сб. докл. заседания коллегии Минздрава России от 18-21.03.03. М.: Русский врач, 2003. С.223-228.
4. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С. Клинко-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). М.: Ньюдиамед, 2004. С.404-407.
5. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.: МИА, 2007. 350 с.
6. Елисева И.И., Юзбашев М.М. Общая теория статистики. М.: Финансы и статистика, 2003. 520 с.
7. Служба клинической фармакологии в лечебном учреждении: Учебное пособие / Батищева Г.А. и др. / под ред. В.Г. Кукеса, Ю.Б. Белоусова, Ю.Н. Чернова. Ростов н/Д.: Феникс, 2007. 160 с.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОНУТРИЕНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

И.А. Лапик

ФГБУ Научно-исследовательский институт питания РАМН, Москва

В статье приведены последние данные о распространенности сахарного диабета, особенностях микронутриентного статуса у больных с этой патологией, последствиях витаминной и минеральной недостаточности, а также пути её коррекции.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, осложнения, витамины, минералы.

THE FEATURES OF MICRONUTRIENT STATUS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

I.A. Lapik

Federal State Budgetary Institution «Institute of Nutrition» under the Russian Academy of Medical Sciences

The article presents the latest data on the prevalence of diabetes mellitus, the features of micronutrient status of these patients, the consequences of vitamin and mineral deficiency and its correction.

Key words: type 2 diabetes mellitus, complications, vitamins, minerals.

Сахарный диабет (СД) – распространенное хроническое заболевание эндокринной системы, являющееся одной из глобальных проблем человечества [15]. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность СД в экономически развитых странах составляет 4-6% в общей популяции, а среди лиц в возрасте 60 лет и старше она достигает 16%. По информации Международной федерации по сахарному диабету (2011), в настоящее время в мире насчитывается 366 млн больных СД в возрасте 20-79 лет, из которых 85-95% составляют пациенты СД 2-го типа (СД2). Предполагается, что к 2030 г. общее число больных диабетом увеличится до 435 млн человек [5]. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра, в 2011 г. зарегистрировано 3,27 млн больных СД. Однако реальная численность в 3-4 раза превышает зарегистрированную и приближается к 10 млн (около 7% населения); только за последние 8 лет число больных в России увеличилось на 40%. В половине случаев СД2 выявляется на 5-7-м году от начала заболевания, при этом у 20-30% больных в момент выявления диабета уже обнаруживаются и специфические для него осложнения – катаракта, ретино-, нефро- и нейропатия, синдром диабетической стопы, ишемическая болезнь сердца [13, 40]. Широкая распространенность, высокая стоимость средств диагностики и лечения, которые необходимы больным в течение

всей жизни, тяжесть поздних осложнений относят СД к приоритетам национальных систем здравоохранения во всех странах мира [2].

Особенности витаминного статуса при СД2. Значительная часть населения страдает от недостаточности витаминов, макро- и микроэлементов [9, 12]. По результатам исследований, выполненных в НИИ питания РАМН, у большинства населения России практически круглогодично имеется дефицит витаминов С и Е, тиамина, рибофлавина, фолиевой кислоты, бета-каротина [9, 12]. При обследовании больных СД2 в клинике НИИ питания у половины из них была выявлена недостаточная обеспеченность витамином С (уровень в сыворотке крови <0,7 мг/дл), В₂ (<6,0 нг/мл) у 56%, В₆ (<8,0 нг/мл) у 66%, а у 53% – каротиноидами (<60,0 мкг/дл) [35]. При этом у значительного числа больных дефицит носил характер полигиповитаминоза, то есть имелся недостаток трех и более витаминов.

У большинства больных СД2 выявлен дефицит витаминов и минеральных веществ, влияющий на риск развития данного заболевания и его сосудистых осложнений (табл. 1 и 2) [16, 30, 31, 37, 38, 46, 47, 48, 49, 52, 55]. Известно, что риск развития СД2 прогрессивно увеличивается по мере нарастания массы тела, при этом 90% пациентов имеют ожирение различной степени выраженности [1, 2]. Ожирение способствует снижению в сыворотке крови концентрации витамина D.

Этим определяется снижение биодоступности данного витамина, поступающего с пищей и синтезируемого в коже [6, 19]. Большинство авторов считают, что в основном отрицательное влияние ожирения связано с депонированием 25(OH)D и увеличением катаболизма кальцидиола в жировой ткани с образованием неактивного 24,25-дигидроксивитамина D [19, 35]. Помимо этого установлено, что при избыточной массе тела увеличивается концентрация лептина, влияющего на биосинтез витамина D [40]. Лептин снижает активность фермента 1α -гидроксилазы, участвующего в образовании конечного метаболита – кальцитриола [24]. Абдоминальное ожирение и сниженный уровень 25(OH)D выступают синергичными факторами, повышающими риск инсулинорезистентности [34]. Дефицит витамина D сопровождается уменьшением секреции инсулина β -клетками островков Лангерганса. У взрослых пациентов с СД2 уровень глюкозы и степень инсулинорезистентности выше, чем у лиц со сниженным уровнем 25(OH)D [33]. В ходе обследования больных СД, проведенного в Финляндии, сделан вывод о том, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови ассоциируется с нарушением метаболизма глюкозы и инсулина [32].

Ряд исследований посвящен изучению роли витамина D и кальция в профилактике СД2 [46, 47, 48]. Так, 20-летнее обследование женщин, проведенное в США, показало, что употребление более высоких доз кальция и витамина D (1200 мг и 800 МЕ соответственно) способствовало снижению риска развития СД2 на 33% по сравнению с применением более низких доз (600 мг и 400 МЕ) [46]. Рандомизированное контролируемое исследование показало, что ежедневный прием 700 МЕ витамина D и 500 мг кальция значительно понижает уровень глюкозы крови и инсулинорезистентность [47]. По данным обследования мужчин и женщин в возрасте 50-70 лет, проживающих в Китае, сниженный уровень 25(OH)D в сыворотке крови ассоциируется с увеличенным риском развития метаболического синдрома и резистентности к инсулину [39]. Повышение концентрации 25(OH)D с $32,2 \pm 1,5$ до $54,7 \pm 1,5$ нмоль/л в ходе ежедневного приема по 2000 МЕ витамина D₃ в течение 18 месяцев пациентами с СД2 сопровождалось достоверным улучшением показателей инсулинорезистентности и снижением общего холестерина [17]. При дефиците витамина D у больных СД2 наблюдается высокий уровень мочевой кислоты, гликированного гемоглобина, тощаковой и постпрандиальной глюкозы в сыворотке крови по сравнению с пациентами, в должной мере обеспеченными этим витамином [58]. Дефицит витамина D у больных СД2 может привести к развитию диабетической стопы [56]. Имеются публикации, посвященные изучению роли витамина D в развитии СД2, свидетельствующие о том, что оптимальная обеспеченность этим витамином снижает риск развития диабета в 2 раза [45].

При СД хроническая гипергликемия сопровождается повышением скорости аутоокисления глюкозы, что приводит к увеличению количества свободных радикалов и развитию окислительного стресса [4, 46]. У здорового человека в организме сохраняется равновесие между скоростью перекисного окисления липидов и активностью антиоксидантной системы. При СД это равновесие нарушается: скорость образования свободных радикалов выше, чем скорость их нейтрализации. Окислительный стресс, индуцированный гипергликемией, рассматривается в качестве главного механизма повреждения β -клеток, ускоряющего прогрессирование СД и развитие его поздних сосудистых осложнений [26]. В связи с этим одним из направлений лечебно-профилактических мероприятий при СД является назначение витаминов А, С, Е, липоевой кислоты, которые обладают антиоксидантными свойствами [30]. Так, витамин А имеет антиксерофальмическую и антиинфекционную активность. Он влияет на клеточный и гуморальный иммунитет, принимает участие в синтезе зрительного пигмента в сетчатке глаза. Среди прочих свойств этого витамина при СД важнейшее значение имеет антиоксидантная активность, в результате которой он способен подавлять один из центральных механизмов в развитии поздних осложнений этого заболевания [30]. Витамин А и особенно каротиноиды служат важнейшими компонентами антиоксидантной защиты организма. По результатам исследований установлена роль каротиноидов в метаболизме глюкозы и профилактике СД2 [16]. Каротиноиды и ретинол значительно усиливают антиоксидантное действие витамина Е, который ингибирует перекисное окисление липидов и удаляет свободные радикалы, включая синглетный кислород, являющийся мощным окислителем. Исследования показали, что терапия более высокими дозами витамина Е (600-1200 МЕ/сут) сопровождается восстановлением эндотелиальной вазодилататорной функции и почечной фильтрации, улучшением кровотока в сетчатке [29, 52], а также уменьшением гиперкоагуляционных свойств крови и снижением прогрессирования атеросклероза [57].

При гипергликемии наблюдаются изменения обмена аскорбиновой кислоты. Исследования показали, что для пациентов с СД2 и метаболическим синдромом характерны низкие уровни витамина С [28]. Данный витамин является синергистом инсулина, в связи с чем его обычно рекомендуют дополнительно вводить в рацион больных. Прием витамина С больными СД способствует снижению свободных радикалов и глюкозы, улучшению эндотелиальной функции [49]. С другой стороны, известно, что при диабете наблюдается существенное изменение обмена этого витамина, сопровождающееся накоплением в плазме крови, лейкоцитах и эритроцитах дегидроаскорбиновой кислоты, которая приводит к гипергликемии [30].

При любом течении СД и особенно при длительной и тяжелой декомпенсации заболевания нарушается обмен водорастворимых витаминов (тиамина, пиридоксина, рибофлавина, никотиновой и пантотеновой кислот). Фолиевая кислота, витамины B_6 и B_{12} являются кофакторами, необходимыми для метаболизма гомоцистеина. Дефицит витаминов, в первую очередь пиридоксина, может привести к гипергомоцистеинемии [51]. Высокие концентрации гомоцистеина у больных СД2 способствуют развитию микро- и макроангиопатий, гипертонической болезни [10, 22]. При оценке потребления фолиевой кислоты, витаминов B_6 и B_{12} у пациентов СД2 было выявлено существенное снижение данной концентрации, но уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений отмечено не было [25, 37]. По данным исследований, проведенных в НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, среди 92 больных СД2 гипергомоцистеинемия была выявлена у 53%, при этом признаки макро- и микроангиопатий (особенно нефропатии) у данной группы пациентов наблюдались чаще, чем у больных с нормальным уровнем гомоцистеина. Двухмесячный прием фолиевой кислоты в дозе 5 мг/сут в сочетании с витаминами B_{12} (6 мкг/сут) и B_6 (4 мг/сут) приводит к снижению среднего уровня гомоцистеина в сыворотке крови на 34%. У 85% пациентов с исходной гипергомоцистеинемией на фоне витаминотерапии было отмечено достоверное снижение уровня гомоцистеина, при этом наблюдалось улучшение кровотока в зоне микроциркуляции и нивелирование клинических проявлений микроангиопатии [11]. Однако результаты исследований, посвященных роли гомоцистеина в развитии макро- и микроангиопатий, неоднозначны. Повышенный уровень этой аминокислоты, вероятно, может способствовать прогрессированию нефропатии [3].

Витамины группы В играют важную роль в профилактике диабетической полинейропатии [55]. Витамины B_1 , B_6 , B_{12} составляют группу так называемых нейротропных витаминов, участвующих в окислении глюкозы и обеспечивающих нормальную структуру и функцию нервных клеток, препятствуя их повреждению при СД [7]. Витамин B_1 играет ключевую роль в обеспечении нормального протекания энергетического метаболизма. Дефицит тиамина, нарушая сопряжение гликолиза с циклом трикарбоновых кислот, тормозит утилизацию глюкозы и снижает толерантность к этому углеводу [35]. В углеводном обмене, наиболее существенно страдающем при СД, ключевая роль также принадлежит витамину B_1 . В форме тиаминдифосфата или кокарбоксилазы он входит в состав каталитических центров трех важнейших ферментов: пируватдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы. Недостаток данного витамина снижает активность этих ферментов и тем самым тормозит утилизацию глюкозы [27]. При его дефиците метаболизм глюкозы

переключается на другой, альтернативный путь, результатом которого может быть повреждение сосудов [44]. При СД2 происходит нарушение реабсорбции тиамин в почках вследствие индуцированного глюкозой уменьшения экспрессии тиаминового транспортера в эпителии трубочек, что приводит к развитию нефропатии. Имеются данные, что у больных СД2 витамин B_1 в высоких дозах (150 мг/сут) в течение месяца существенно улучшал уровень глюкозы натощак [44], предупреждал развитие эндотелиальной макро- и микро-сосудистой дисфункции и окислительного стресса [54]. Многочисленными исследованиями было установлено, что на фоне приема витаминно-минеральных комплексов пациентами СД2 отмечалось повышение обеспеченности больных витаминами группы В, витамином С, бета-каротином, а также наблюдалась положительная динамика проявлений диабетической полинейропатии [8].

Особенности минерального статуса при СД2. Нередко дефицит витаминов сочетается с недостатком железа, кальция, йода и ряда других микроэлементов [14]. Недостаточно изученными остаются вопросы о роли отдельных микронутриентов в развитии гипергликемии и её возможной коррекции под влиянием некоторых минеральных веществ. Например, установлено, что дефицит хрома сопровождается нарушением метаболизма глюкозы и липидов, снижением числа инсулиновых рецепторов, развитием инсулинорезистентности [21]. В ряде исследований показано, что повышенный уровень глюкозы в крови усиливает выведение хрома из организма, приводя к снижению его уровня у пациентов, страдающих СД [41].

В эксперименте установлено, что дефицит цинка сопровождается не только ухудшением секреции инсулина, но и увеличением резистентности тканей к действию этого гормона [14]. Цинк повышает сопротивляемость организма к инфекциям и барьерные функции кожи, что очень важно для больных СД, которые склонны к частым инфекционным заболеваниям и инфицированию ран кожи. Цинк входит в состав инсулина и клеток островков поджелудочной железы, локализирующихся в секреторных гранулах [14]. Среди эссенциальных минеральных веществ наиболее выраженными антиоксидантными свойствами обладает селен. Он входит в состав жизненно необходимого фермента глутатионпероксидазы. Недостаточность селена в организме проявляется в замедлении роста, нарушении синтеза сурфактанта (вещества, необходимого для сохранения объема альвеол), а также ведет к развитию катаракты, появлению дегенеративных изменений в поджелудочной железе, почках и печени, к ускоренному развитию атеросклероза. Обладая антиоксидантными свойствами, селен снижает содержание глюкозы в крови [42]. Исключительную роль в патогенезе СД играет марганец, который активизирует

ет мишени-лиганды, участвующие в синтезе инсулина. Установлено, что дефицит марганца вызывает гипергликемию, а также ведет к развитию такого осложнения, как стеатоз печени [42].

Для метаболизма глюкозы важное значение имеет магний, участвующий во многих внутриклеточных процессах. Вследствие неадекватного гликемического и метаболического контроля у больных СД2 развивается гипомагниемия. Снижение внутриклеточной концентрации магния приводит к инсулинорезистентности [18, 50]. Ряд клинических исследований показал, что постоянный прием магния (350 мг/сут) значительно снижает уровень глюкозы и играет важную роль в профилактике и лечении СД2 [38, 53].

Изменения в потреблении натрия пациентами СД2 оказывают влияние на метаболизм глюкозы и гемодинамические реакции. Есть исследования, посвященные изучению роли избыточного потребления данного микронутриента, воздействующего на инсулинорезистентность [36]. Однако роль ограниченного потребления натрия в снижении риска развития СД2 полностью не изучена [31]. Экспериментальные исследования показали, что гипокалиемия способствует нарушению толерантности к глюкозе, влияет на инсулинорезистентность [43]. Известно, что увеличение сывороточного уровня калия способствует улучшению метаболизма глюкозы [23]. Однако имеются исследования, которые не смогли продемонстрировать положительную роль гиперкалиемии в профилактике СД [20]. В заключение можно отметить, что однозначные выводы о положительных эффектах высокого содержания калия и низкого содержания натрия в профилактике и лечении СД2 сделать трудно, так как большинство наблюдений весьма непродолжительны, включают незначительное число участников и требуют дальнейшего изучения.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что для лечебно-профилактических мероприятий при СД2 важное значение имеет использование витаминно-минеральных комплексов. Однако при оценке их влияния на развитие данного заболевания и его осложнений, как правило, не учитывается индивидуальная обеспеченность витаминами, макро- и микроэлементами каждого больного. Внедрение персонализированного подхода в диабетологию и диетологию позволит обеспечить адекватную компенсацию всех метаболических расстройств на ранних стадиях нарушений углеводного обмена, что даст возможность снизить риск развития поздних осложнений СД и улучшить качество жизни больных. Важная роль принадлежит и разработке технологий прогнозирования факторов риска сосудистых осложнений СД2 на основе протеомного и нутриметаболического анализа с учетом особенностей витаминного и минерального статуса у больных СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: Мед. информ. агентство, 2011. 544 с.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 704 с.
3. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением // Артер. гиперт. 2009. №3. С.309-314.
4. Горбачева Ф.Е., Зиновьева О.Е., Мохова О.И., Абдулина О.В. Сравнительная оценка эффективности антиоксидантной терапии в лечении диабетической полинейропатии // Неврол. журн. 2004. №9. С.36-39.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике // Сах. диабет. 2010. №3. С.6-13.
6. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Михеева Е.П. и др. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокина у женщин репродуктивного возраста // Пробл. эндокринологии. 2012. №6. С.19-22.
7. Коденцова В.М. Обмен витаминов группы В при сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. 2000. №5. С.39-45.
8. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза-эффект // Вопр. пит. 2006. №1. С.30-39.
9. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Спиричев В.Б. Изменение обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации за период 1987-2009 гг. (к 40-летию лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН) // Вопр. пит. 2010. №3. С.68-72.
10. Потемкин В.В., Кубатиев А.А., Абрамова Е.А. и др. Роль гомоцистеина в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа // Пробл. эндокринологии. 2007. №3. С.10-13.
11. Рудницкая Т.А., Колпаков М.А. Гипергомоцистеинемия у больных с сахарным диабетом 2-го типа // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. 2008. №1-3. С. 35-41, 10-12.
12. Спиричев В.Б. Научные и практические аспекты патогенетически обоснованного применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Дефицит витаминов – фактор, осложняющий течение заболеваний и снижающий эффективность лечебно-профилактических мероприятий // Вопр. пит. 2011. №1. С.4-12.
13. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М., 2008. 66 с.
14. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М.: Колос, 2002. 424 с.
15. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. М.: Мед. информ. агентство, 2011. 352 с.
16. Akbaraly T.N., Fontbonne A., Favier A., Berr C. Plasma carotenoids and onset of dysglycemia in an elderly population: results of the epidemiology of vascular ageing study // Diabetes Care. 2008. V.31. P.1355-1359.
17. Al-Daghri N.M., Alkharfy K.M., Al-Othman A. et al. Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients

- with T2DM: an 18-month prospective interventional study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2012. V.11, No.1. P.85.
18. *Barbagallo M., Dominguez L.J., Galioto A.* et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X // *Mol. Aspects Med.* 2003. V.24. P.39-52.
 19. *Blum M., Dolnikowski G., Seyoum E., Susan S.H.* Vitamin D(3) in fat tissue // *Endocr. Rev.* 2008. V.33. P.90-94.
 20. *Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C.* et al. DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2006. V.355. P.1551-1562.
 21. *Broadhurst C.L., Domenico P.* Clinical Studies on chromium picolinate supplementation in diabetes mellitus-a review // *Diab. Technol. Ther.* 2006. V.8. P.677-687.
 22. *Buysschaert M., Dramais A.-S., Wallemacq P.E., Hermans M.P.* Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes. Relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance // *Diabetes Care.* 2000. V.23. P.1816-1822.
 23. *Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E.* Cardiovascular mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet.* 2002. V.359. P.995-1003.
 24. *De Paula F.J.A., Rosen C.J.* Vitamin D and fat / Vitamin D / eds. D. Feldman, J.W. Pike, J.S. Adams. Academic Press, 2011. P.769-776.
 25. *Ebesun M.O., Obajobi E.O.* Elevated plasma homocysteine in type 2 diabetes mellitus: a risk factor for cardiovascular diseases // *Pan. Afr. Med. J.* 2012. V.48.
 26. *Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M.* Oxidative stress and stress activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes // *Endocr. Rev.* 2002. V.23. P.599-622.
 27. *Fairchild A.L.* Public health. Diabetes and disease surveillance // *Science.* 2006. V.14. P.86-175.
 28. *Ford E.S., Mokdad A.H., Giles W.H., Brown D.W.* The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Diabetes.* 2003. V.52. P.2346-2352.
 29. *Gokkusu C., Palanduz S., Ademoglu E., Tamer S.* Oxidant and antioxidant system in NDDM patients: influence of vitamin E supplementation // *Endocr. Res.* 2001. V.27. P.377-386.
 30. *Graham T.E., Yang Q., Bluher M.* et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese and diabetic subjects // *N. Engl. J. Med.* 2006. V.354. P.2552-2563.
 31. *Hu G., Jousilahti P., Peltonen M.* et al. Urinary sodium and potassium excretion and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in Finland // *Diabetologia.* 2005. V.48. P.1477-1483.
 32. *Hurskainen A.R., Virtanen J.K., Tuomainen T.P.* et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with type 2 diabetes and markers of insulin resistance in a general older population in Finland // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012. V.28, No.5. P.23-418.
 33. *Husemoen L.L., Thuesen B.H., Fenger M.* et al. Serum 25(OH) D and Type 2 Diabetes Association in a General Population: A prospective study // *Diabetes Care.* 2012.
 34. *Kabadi S.M., Lee B.K., Liu L.* Joint effects of obesity and vitamin D insufficiency on insulin resistance and type 2 diabetes: results from the NHANES 2001-2006 // *Diabetes Care.* 2012. V.35, No.10. P.54.
 35. *Kull M., Kallikorm R., Lember M.* Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels // *Intern. Med. J.* 2009. V.39. P.256-258.
 36. *Lastra-Lastra G., Sowers J.R., Restrepo-Erazo K.* et al. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update // *Clin. Endocrinol.* 2009. V.71. P.1-6.
 37. *Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J.* et al. The Heart Outcomes Prevention. Evaluation by 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease // *N. Engl. J. Med.* 2006. V.354. P.1567-1577.
 38. *Lopez-Riadura R., Willett W.C., Rimm E.B.* Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women // *Diabetes Care.* 2004. V.27. P.134-140.
 39. *Lu L., Yu Z., Pan A.* et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals // *Diabetes Care.* 2009. V.32, No.7. P.1278-1283.
 40. *MacDonald M.R., Petrie M.C., Hawkins N.M.* et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure // *Eur. Heart. J.* 2008. V.29, No.10. P.40.
 41. *Ming-Hoang L.* Antioxidant Effects and Insulin Resistance Improvement of Chromium Combined with Vitamin C and E Supplementation for Type 2 Diabetes Mellitus // *Clin. Biochem. Nutr.* 2008. V.43. P.191-198.
 42. *Mueller A.S., Pallauf J.* Compendium of the antidiabetic effects of supranutritional selenate doses: in vivo and in vitro investigations with type II diabetic db/db mice // *J. Nutr. Biochem.* 2006. V.17. P.548-560.
 43. *Ogihara T., Asano T., Ando K.* et al. Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling // *Hypertension.* 2002. V.40. P.872-879.
 44. *Page G.L., Laight D., Cummings M.H.* Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease // *J. Clin. Pract.* 2011. V.65, No.6. P.684-690.
 45. *Parker J., Hashmi O., Dutton D.* et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis // *Maturitas.* 2010. No.3. P.225-236.
 46. *Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Li T.* et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women // *Diabetes Care.* 2006. V.29. P.650-656.
 47. *Pittas A.G., Harris S.S., Stark P.C., Dawson-Hughes B.* The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults // *Diabetes Care.* 2007. V.30. P.980-986.
 48. *Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B.* The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. V.92. P.2017-2029.
 49. *Regensteiner J.G., Popylisen S., Bauer T.A.* et al. Oral L-arginine and vitamins E and C improve endothelial function in women with type 2 diabetes // *Vasc. Med.* 2003. V.8. P.169-175.
 50. *Sales C.H., Pedrosa L.F.* Magnesium and diabetes mellitus: their relation // *Clin. Nutr.* 2006. V.25. P.554-562.
 51. *Saw S.M., Yuan J.M., Ong C.N.* et al. Genetic, dietary and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. V.73. P.232-239.
 52. *Sharma A., Kharb S., Chuba S.N.* et al. Evaluation of oxidative stress before and after control of glycemia and vitamin E supplementation in diabetic patients // *Metabolism.* 2000. V.49. P.160-162.

53. Song Y., Heg K., Levitan E.B. et al. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials // *Diabet Med.* 2006. V.23. P.1050-1056.
54. Stirban A., Negrean M., Stratmann B. et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2006. V.29. P.2064-2071.
55. Sun Y., Lai M.S., Lu C.J. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials // *Acta Neurol. Taiwan.* 2005. V.14. P.48-54.

56. Tiwari S., Pratyush D.D., Gupta B. et al. Prevalence and severity of vitamin D deficiency in patients with diabetic foot infection // *Br. J. Nutr.* 2013. V.109, No.1. P.99-102.
57. Udupa A.S., Nahar P.S., Shah S.H. et al. Study of comparative effects of antioxidants on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Diagn. Res.* 2012. V.6, No.9. P. 1469-1473.
58. Yilmaz H., Kaya M., Sahin M., Delibasi T. Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients // *Diabetes Metab. Syndr.* 2012. V.6, No.1. P.28-31.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕПТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ РЕНАЛЬНОГО ТРАНСПЛАНТАТА И ПОИСК ПУТЕЙ РЕШЕНИЯ ДАННОЙ ПРОБЛЕМЫ С ПОМОЩЬЮ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ СЕЛЕКТИВНЫХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ

М. Крстич, А.Б. Зулкарнаев, А.В. Ватазин, Е.И. Прокопенко

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Представлен анализ патогенетических механизмов развития септической нефропатии ренального трансплантата и поиск путей решения данной проблемы с помощью использования перспективных методов борьбы с тяжелыми септическими осложнениями — граммотрицательного и смешанного сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, ренальный трансплантат, селективная адсорбция, экстракорпоральные методы.

PATHOGENIC MECHANISMS OF SEPTIC NEPHROPATHY OF THE RENAL TRANSPLANTS AND THE SEARCH FOR WAYS OF SOLVING THIS PROBLEM WITH SELECTIVE USE OF MODERN EXTRACORPOREAL METHODS

M. Krstic, A.B. Zulkarnayev, A.V. Vatazin, E.I. Prokopenko

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

The article presents analysis of the pathogenic mechanisms of septic renal transplant nephropathy and the search for ways to solve this problem with the use of modern selective extracorporeal methods which are the most promising methods to struggle with severe septic complications and gram-negative sepsis which is a mixed-selective adsorption of endotoxin.

Key words: sepsis, renal transplant, selective adsorption, extracorporeal methods.

На сегодняшний день как в практической, так и в фундаментальной медицине остро стоит вопрос терапии состояний, характеризующихся развитием системного воспалительного синдрома и органических повреждений после трансплантации почки (ТП). Эти

состояния зачастую приводят к полиорганной недостаточности, смертность при которой приближается к абсолютной.

В последние десятилетия смертность от инфекций у реципиентов ренального трансплантата (РТ) не-

сколько снизилась, и отмечается тенденция к ее дальнейшему уменьшению. Улучшились результаты профилактики и лечения вирусных инфекций, однако бактериальные и грибковые сопровождаются стабильно высокой летальностью. Кроме того, по данным L. Linares и соавт. [13], проанализировавших результаты 1218 ТП, в 29% случаев причиной смерти у реципиентов РТ становились инфекции, причем в 35% был диагностирован сепсис, в 18% – бактериальная пневмония, в 4% – бактериальная инфекция брюшной полости. Роль бактериальной инфекции как причины летального исхода существенно не изменилась, вирусная регистрируется как причина смерти реже: в 7% случаев [13].

К развитию сепсиса после ТП предрасполагают многие факторы, основными из которых являются:

- широкое использование различных инвазивных процедур в посттрансплантационном периоде: катеризация центральных сосудов и мочевого пузыря, дренирование раны, применение мочеточниковых стентов и др.;

- действие специфических нарушений гомеостаза (уремия, анемия, белково-энергетическая недостаточность, метаболические нарушения), свойственных больным с терминальной стадией ХПН на дотрансплантационном этапе, что приводит к снижению репаративных способностей тканей, а также в значительной степени изменяет иммунный статус;

- постоянная (пожизненная) комплексная иммуносупрессивная терапия, которая создает условия для вторичного иммунодефицита за счет угнетения пролиферации Т- и В-лимфоцитов, продукции антител, что в ряде случаев может способствовать глубокому снижению противоинфекционного иммунитета.

Инфекционные осложнения отрицательно влияют на результаты трансплантаций. По мнению S. Becker и соавт., в ранние сроки послеоперационного периода наиболее частой причиной потери трансплантатов при ТП является инфекция мочевыводящих путей [7], при этом причиной сепсиса чаще всего служит грамотрицательная флора [19, 21]. Она служит одним из главных факторов, инициирующих системную воспалительную реакцию при развитии серьезных бактериальных инфекций. Основным начальным медиатором при грамотрицательном сепсисе является эндотоксин – облигатный липополисахарид бактериальной стенки грамотрицательных бактерий, один из самых сильных экзогенных пирогенов, открытый R. Pfeiffer в 1892 г. Структурно эндотоксин состоит из липида А, представленного цепями жирной кислоты и универсального для всех грамотрицательных бактерий полисахаридного ядра, к сердцевине которого прикреплена переменная углеводная цепочка – О-антиген, уникальная для каждой бактерии и определяющая ее серотип. Благодаря наличию гидрофобной части молекулы эндотоксин способен внедряться в двухслойную кле-

точную мембрану, способствуя ее реорганизации: изменению гидрофобности, поверхностного заряда и функциональной стабильности, нарушениям клеточного метаболизма и функций митохондрий, угнетению клеточного дыхания, ускорению окислительных процессов [8].

Биологическое действие эндотоксина реализуется через комплекс реакций, в которые вовлечены специфические молекулы. Важной структурой, обеспечивающей первый этап в процессе нативного моноцитарного иммунного ответа, является липополисахаридсвязывающий белок (LBP) массой около 58 кДа. Он продуцируется гепатоцитами и энтероцитами, обладает участками высокоафинного связывания с липополисахаридом и мембранным CD14 (mCD14). Он способен активировать CD14-негативные клетки путем связывания эндотоксина с растворимым CD14 (sCD14), который также является белком острой фазы воспаления. LBP обнаруживается и в крови здоровых людей, однако при воспалении его концентрация возрастает в десятки раз, в связи с чем его относят к белкам острой фазы воспаления.

Огромное значение в развитии сепсиса имеют Toll-подобные рецепторы (TLR), экспрессируемые моноцитами, дендритными и тучными клетками, В-лимфоцитами, гепатоцитами. Этот механизм опосредован прямым взаимодействием с TLR – основным сигнальным путем при связывании клеток организма-хозяина и эндотоксина. Toll-подобные рецепторы относят к нативному иммунитету. Данный класс клеточных рецепторов, распознавая консервативные структуры микроорганизмов (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), активирует клеточный иммунный ответ. Активация TLR происходит при связывании специфических лигандов, которыми для них являются определенные структуры бактерий, вирусов и грибов. После связывания лиганда разрывается комплекс со специфическим ингибитором Tollip (Toll interacting protein), происходит активация и связывание TIR-домена рецептора (Toll-interleukin-1 receptor) с различными комбинациями пяти доменосодержащих адаптерных белков: MyD88, TIRAP, TRIF (TICAM), TRAM и SARM. Причем каждый рецептор имеет свой набор адаптерных белков, при взаимодействии с которыми активируются определенные сигнальные пути и опосредуется соответствующий транскрипторный ответ клетки. Адаптерные белки, связываясь со специфическими ферментами-киназами (IRAK1, IRAK4, IKKs и др.), инициируют транскрипционную реакцию: происходит фосфорилирование неактивного комплекса ингибиторного белка IκB и NF-κB и его распад с высвобождением активного транскрипционного фактора NF-κB, транслокация его в ядро. Это, в свою очередь, приводит к экспрессии генов различных медиаторов и индукции системного воспалительного иммунного

ответа на эндотоксин. Специфичными для TLR2 являются различные структурные компоненты грамположительных бактерий: липотейхоевая кислота, липопротеины, пептидогликан бактериальной стенки и др. Специфичным лигандом для TLR4 служит эндотоксин (для активации этого рецептора необходимо наличие компонентов рецепторного комплекса: CD14 и LBP, а также лимфоцитарного антигена-96 – MD-2). Взаимодействуя с трансмембранным рецептором – TLR4-MD-2 – комплекс эндотоксин-LBP-CD14 специфическим образом активирует моноклеарные фагоциты, что сопровождается выделением цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-27, ФНО α . Понимание механизмов регулирования активации TLR может определить новые подходы к лечению сепсиса. Однако на сегодняшний момент эти работы далеки от внедрения в широкую клиническую практику [22].

Эндотоксин является фактором, необходимым для нормального развития иммунной системы и облигатным фактором адаптационного синдрома. Известно, что объем поступления эндотоксина в системный кровоток регулируется симпатoadреналовой системой. При нормальном гомеостазе существует четкий баланс между выработкой этого вещества облигатными бактериями кишечника и действием систем, инактивирующих его. Тем не менее большое количество эндотоксина, высвобождающегося при лизисе бактериальной стенки, приводит к быстрому истощению физиологических эндотоксинсвязывающих систем. При проникновении в жидкие среды организма эндотоксин, обладающий чрезвычайно высокой биологической активностью, приводит к различным патофизиологическим эффектам, которые заключаются в активации множества биологических систем: коагуляции, комплемента и клеток крови (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и эндотелиоцитов). При этом развивается комплекс адаптационных реакций, выражающийся в активации как клеточного, так и гуморального иммунитета. Выделение множества медиаторов клинически проявляется тяжелой системной воспалительной реакцией с дальнейшим формированием полиорганной недостаточности. Целенаправленное изучение биологического действия и метаболизма эндотоксина способствовало появлению новых подходов к терапии сепсиса [1, 2, 3, 4].

До сих пор не существует метода, который позволил бы коренным образом изменить показатели выживаемости при сепсисе. Результаты исследований свидетельствуют о том, что необходимо воздействовать на разные звенья патогенеза. Фильтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации позволяют устранять из организма медиаторы воспаления, токсические субстанции, продукты тканевого метаболизма, предотвращая прогрессирование сепсиса и формирование полиорганной недо-

статочности. Однако при использовании указанных методов вместе с воспалительными медиаторами удаляются и противовоспалительные, с вредными субстанциями – и полезные: витамины, гормоны, лекарственные препараты. В связи с этим применение неселективных методов афереза у реципиентов РТ сопряжено со сложностью поддержания терапевтической концентрации компонентов иммуносупрессии в крови, что крайне актуально на всех этапах послеоперационного периода. Современная высокоселективная сорбция оказывает избирательное действие только на конкретные субстанции – основные медиаторы системного воспалительного ответа при сепсисе, что может повысить выживаемость больных.

На сегодняшний день существуют сорбенты, предназначенные для селективного удаления эндотоксина, – Toraymixin и LPS Adsorber, обладающие всеми необходимыми свойствами для проведения эффективного и безопасного лечения сепсиса: высокие адсорбционные способность и темп сорбции, структурная стабильность, совместимость с кровью (отсутствие механического и химического повреждения крови). В одном из проведенных за последние годы исследований EUPHAS, посвященном эффективности раннего применения селективной адсорбции эндотоксина (САЭ) при абдоминальном сепсисе, установлено, что после этой процедуры увеличивались средние показатели гемодинамики и снижалась потребность в вазопрессорной поддержке. Общая динамика состояния пациентов была положительной, о чем свидетельствовало количество баллов по шкале SOFA. В группе сравнения, где методика не применялась, показатели были статистически значимо хуже. Летальность на 28-е сутки составила 32% при применении САЭ и 53% в группе сравнения [5]. Результаты других исследований подтверждают высокую эффективность селективного экстракорпорального метода гемокоррекции [9, 14, 20].

Эти и многие другие работы свидетельствуют о том, что эффективность САЭ детально изучается. Это обусловлено, во-первых, значительной стоимостью сорбционных колонок, а во-вторых, некоторой противоречивостью полученных результатов. По данным более 25 исследований, в которых приняли участие более 1400 пациентов с сепсисом различной этиологии, авторы на фоне снижения концентрации эндотоксина наблюдали статистически достоверное улучшение показателей артериального давления, тенденцию к снижению потребности в вазопрессорах и увеличение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Отмечено снижение различных системных противовоспалительных медиаторов после проведения селективной адсорбции [10, 11]. К сожалению, современные публикации как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященные изучению эффективности и особенностей клинического применения САЭ у больных после ТП, практически отсутствуют.

Необходимо отметить, что рецидивирующие тяжелые инфекции после ТП, в свою очередь, существенно влияют на развитие хронической трансплантационной нефропатии, которая характеризуется прогрессирующим фиброзом почечной ткани с неизбежной постепенной потерей функции РТ [16]. В основе почечного повреждения лежит комплекс неспецифических патологических процессов эндогенной и экзогенной природы. Данное нарушение функции трансплантата можно рассматривать как частный случай септической нефропатии. Известно, что у реципиентов РТ кроме представленных механизмов имеется и специфический фактор – обострение иммунологического конфликта между трансплантированным органом и организмом хозяина. Существует гипотеза, что помимо потерь трансплантатов в связи с необходимостью отмены иммуносупрессии при развитии тяжелых инфекций и неконтролируемом течении сепсиса, часть трансплантатов удаляются по причине стойкой утраты функции вследствие активного хронического отторжения, которое может быть спровоцировано длительно персистирующей или острой инфекцией. Это способствует прогрессированию хронической трансплантационной нефропатии и значительно ухудшает долгосрочный прогноз выживаемости трансплантата.

Проведенные исследования показали, что инфекции различной локализации способны значительно ухудшать функцию РТ в долгосрочной перспективе [18, 23, 24] или непосредственно при развитии инфекционного процесса [17, 24], инициировать острое отторжение [6] и повышать активность хронического [15], ухудшать долгосрочный прогноз выживаемости РТ и реципиентов [12]. Этот факт открывает перед медицинским и научным сообществом огромное поле для исследований в данной области. Вполне вероятно, что использование САЭ у реципиентов РТ станет одним из новых прогрессивных способов терапии, позволяющих не только снизить летальность при развитии тяжелого бактериального гнойно-септического осложнения, но и улучшить нарушенную на этом фоне функцию РТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аниховская И.А., Опарина О.Н., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома // Физиол. чел. 2006. №2. С.87-91.
2. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIRS-синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи // Бюлл. ВНЦ РАМН. 2005. №1. С.15-18.
3. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин – SIRS – полиорганная недостаточность // Труды РОП. 2006. Т.1. С.437-440.
4. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиол. чел. 2003. №4. С.154-164.
5. Antonelli M., Fumagalli R., Cruz D.N. et al. PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial // Contrib. Nephrol. 2010. No.167. P.83-90.
6. Audard V., Amor M., Desvaux D. et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant // Transplantation. 2005. V.80, No.8. P.1128-1130.
7. Becker S., Witzke O., Rübgen H., Kribben A. Urinary tract infections after kidney transplantation: Essen algorithm for calculated antibiotic treatment // Urologe A. 2011. V.50, No.1. P.53-56.
8. Cardoso P.G., Macedo G.C., Azevedo V., Oliveira S.C. Brucella spp. noncanonical LPS: structure, biosynthesis, and interaction with host immune system // Microb. Cell Fact. 2006. V.5. P.13.
9. Cavillon J.M. Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis // Lancet Infect. Dis. 2011. V.11, No.6. P.426-427.
10. Cruz D.N., Bellomo R., Ronco C. Clinical effects of polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients // Contrib. Nephrol. 2007. No.156. P.444-451.
11. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review // Crit. Care. 2007. V.11, No.2. R47.
12. Kamath N.S., John G.T., Neelakantan N. et al. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation // Transpl. Infect. Dis. 2006. V.8, No.3. P.140-147.
13. Linares L., Cofán F., Cervera C. et al. Infection-related mortality in a large cohort of renal transplant recipients // Transplant. Proc. 2007. V.39, No.7. P.2225-2227.
14. Martin E.L., Cruz D.N., Monti G. et al. Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project // Contrib. Nephrol. 2010. No.167. P.119-125.
15. Müller V., Becker G., Delfs M. et al. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? // J. Urol. 1998. V.159, No.6. P.1826-1829.
16. Nankivell B.J., Chapman J.R. Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions // Transplantation. 2006. V.81, No.5. P.643-654.
17. Oguz Y., Doganci L., Bulucu F. et al. Acute pyelonephritis causing acute renal allograft dysfunction // Int. Urol. Nephrol. 2002. V.34, No.3. P.299-301.
18. Pellé G., Vimont S., Levy P.P. et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function // Am. J. Transplant. 2007. V.7, No.4. P.899-907.
19. Pourmand G., Salem S., Mehra S. et al. Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience // Transpl. Infect. Dis. 2007. V.9, No.4. P.302-309.
20. Sato K., Maekawa H., Sakurada M. et al. Direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber for abdominal sepsis in Europe // Surg. Today. 2011. V.41, No.6. P.754-760.
21. Valera B., Gentil M.A., Cabello V. et al. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients // Transplant. Proc. 2006. V.38, No.8. P.2414-2415.
22. Villar J., Maca-Meyer N., Pérez-Méndez L., Flores C. Bench-to-bedside review: understanding genetic predisposition to sepsis // Crit. Care. 2004. V.8, No.3. P.180-189.
23. Witzke O., Schmidt C., Kohnle M. et al. Impact of febrile infections on the long-term function of kidney allografts // J. Urol. 2001. V.166, No.6. P.2048-2052.
24. Zukowski M., Kotfis K., Biernawska J. et al. Graft infection in kidney recipients and its relation to transplanted kidney function // Transplant. Proc. 2011. V.43, No.8. P.2997-2999.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ЖЕЛУДКА: НОВОЕ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Л.М. Когония, А.Г. Корнилова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

В связи с неудовлетворительными результатами лекарственной терапии при раке желудка постоянно ведутся поиски новых препаратов со щадящим спектром побочных эффектов. По результатам некоторых исследований было сделано предположение, что Her-2-положительный статус при раке желудка связан с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом. По данным публикаций оценивается клиническая эффективность и безопасность трастузумаба в комбинации с химиотерапией первой линии у больных метастатическим раком желудка с гиперсекрецией Her-2.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, таргетная терапия.

METASTATIC CANCER OF THE STOMACH (WHAT'S NEW IN DRUG THERAPY)

L.M. Kogonia, A.G. Kornilova

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Based on the non-satisfactory results of the medicament treatment of gastric cancer, the constant search is being carried out for new drugs with a sparing specter of side effects. Given the results of some investigations, it was assumed that Her-2-positive status of gastric cancer was associated with the aggressive disease course and unfavorable prognosis. According to publications data, clinical efficiency and safety of trastuzumab in combination with the first-line chemotherapy was assessed in patients with metastatic gastric cancer and Her-2 hypersecretion.

Key words: gastric cancer, chemotherapy, targeted therapy.

По мировым оценкам рак желудка занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости и является второй по частоте причиной смерти от раковых заболеваний. Данные научной литературы свидетельствуют о том, что при первичном обращении рак желудка I и II стадий диагностируется в США в 24% случаев, в России – в 23,3%; местнораспространенный рак III стадии в России выявляется в 30% случаев. Первично-метастатический рак в США составляет 33%, а в России – 41% [2, 4].

Известно, что в США из числа больных с локальной формой рака желудка, выявленной при первичной диагностике, у 45% в течение 5 лет развиваются метастазы. Регионарная форма у 85% пациентов прогрессирует и переходит в метастатическую фазу болезни. В Великобритании среди пациентов с резектабельной опухолью, получивших дооперационную химиотерапию, 5-летняя выживаемость составляет 36%. Однако при распространенных или метастатических формах порога 5-летней выживаемости достигают только 5-20% больных при медиане общей выживаемости ме-

нее 1 года [4, 14]. Из числа ежегодно диагностированных больных в 85% случаев сразу или в течение 2-3 лет болезнь переходит в метастатический этап. При этом необходимо отметить, что медиана выживаемости больных метастатическим раком желудка, леченных симптоматически, исчисляется сроком в 3-4 месяца.

Мета-анализ рандомизированных исследований II и III фазы продемонстрировал, что применение комбинированных схем химиотерапии приводит к существенному повышению показателей общей выживаемости по сравнению с химиотерапией одним препаратом или симптоматической поддерживающей терапией. При диссеминированном раке желудка основным методом лечения является лекарственная терапия. Однако прежде чем изложить материал о новых достижениях в лекарственном лечении этой нозологии, необходимо провести небольшой исторический обзор, касающийся применения различных химиопрепаратов.

Большинство онкологов считают наиболее оптимальным режимом лечения диссеминированной фор-

мы гастроэзофагеального рака схему химиотерапии, включающую 5-фторурацил (5-ФУ) и препараты платины. Однако необходимо помнить, что химиотерапия диссеминированного рака желудка началась в 60-х гг. именно с 5-ФУ. В первых отчетах сообщалось, что эффективность препарата варьирует от 15 до 50%. Такой разброс в цифрах эффективности сейчас объясняют несовершенством критериев оценки: о результатах судили по рентгенологическим изменениям, в основном – первичной опухоли [3]. Механизм действия 5-ФУ и его метаболизм были хорошо изучены в начале 90-х гг. прошлого столетия: антиметаболит 5-ФУ является имитатором физиологического пиримидина, участвующего в строительстве нуклеозидов и нуклеотидов ДНК. На синтез фторпиримидиновых метаболитов расходуется тимидилат синтетаза (TS) – ключевой фермент, катализирующий превращение уридина в тимидин, что ведет к прекращению синтеза ДНК в опухолевых клетках. В настоящее время установлено прогностическое значение экспрессии TS в опухолевых клетках при ответе на терапию фторпиримидинами (FU): у больных с низким исходным уровнем TS эффект при применении FU был достигнут в 50%, а при высоком уровне – в 5% случаев. Избыток в опухоли TS, который обеспечивает нормальное превращение урацила в тимидин и синтез дефектных фторпиримидинов, недостаточен для выраженного противоопухолевого действия. 5-ФУ быстро метаболизируется, время его полужизни в сыворотке составляет от 6 до 20 минут [14].

Недостаточность эффекта 5-ФУ, вводимого струйно, объясняют его короткой жизнью в крови (20 минут) и краткостью экспозиции на опухолевые клетки. Усилить эффект препарата пытались с помощью различных модуляций, которые развивались в разных направлениях:

- с помощью перехода на капельное или инфузионное введение: инфузионные режимы позволили незначительно (до 30%) повысить эффективность лечения 5-ФУ без выигрыша в отдаленной выживаемости с повышением медианы на 2 месяца, с серьезным снижением частоты мукозитов [21] и миелотоксичности [7, 21];

- использованием метаболитов 5-ФУ;

- добавлением в режим химических агентов – лейковарина, аллопуринола, Pала: применение лейковарина вместе с 5-ФУ приводит к образованию стойкого тройного комплекса TS и основного метаболита FU – фтордезоксифторидина монофосфата с метаболитом лейковарина – 5-формилтетрагидрофолатом, что проявляется в более выраженном (до 35-40%) непосредственном эффекте лечения и повышении медианы выживаемости до 8-9 месяцев. Продолжение исследований моделирующего эффекта FU аллопуринолом и Pала было приостановлено, так как первый препарат снижал токсичность высоких доз, но ослаблял его противоопухолевую эффективность, Pала же несколько

усиливал противоопухолевую эффективность, но не влиял на продолжительность жизни больных;

- созданием оральных препаратов. Так, в СССР была синтезирована транспортная форма фторурацила – фторафур (Ft), неизменный препарат циркулировал в крови от 6 до 16 часов. Превращение Ft происходит в печени и опухолевых клетках моноксигеназной системы, при этом образуется FU и 4-гидроксibuтинол. В опухолевых клетках фторурацила из Ft было больше, чем после внутривенного введения FU. Эффект Ft в режиме монотерапии при раке желудка варьировал от 10 до 25%. Далее на основе Ft был создан препарат УФТ – смесь фторафура и урацила в молярном соотношении 1:4. Эффективность этого препарата при метастатическом раке желудка составила 15-30% [7, 14].

Третье поколение препаратов, построенных на основе Ft, – S-I – представляет собой смесь фторафура с хлордигидрооксипиримидином (замедляет дегидратацию FU) и оксанатом калия (тормозит фосфорилирование в нормальной слизистой). Компоненты, входящие в состав S-I, обеспечивают длительную циркуляцию 5-ФУ, повышают его концентрацию после превращения Ft во фторурацил и защищают слизистую желудочно-кишечного тракта [21]. В Японии S-I является препаратом выбора для лечения метастатического рака желудка: объективный эффект составляет 40-50% с медианой выживаемости в 7-8 месяцев. При использовании этого препарата были выявлены прогностические значения показателей TS [3].

Следующим препаратом для внутреннего приема явился капецитабин, представляющий собой фторпиримидиновый карбамат, который был синтезирован по рациональным теоретическим соображениям. Неактивный сам по себе, капецитабин быстро всасывается из желудка. В печени под действием фермента карбоксилэстеразы происходит образование 5-дезоксифторцитидина. Следующий этап метаболизма осуществляется в печени и опухолях ферментом цитидиндеаминазой, экспрессия которого в этих тканях повышена. При этом образуется 5-дезоксифторцитидин, который превращается в опухолевых клетках во фторурацил с помощью тимидинфосфорилазы (TP). Этот фермент катализирует фосфорилирование тимидина в тимин, что является важнейшим этапом синтеза ДНК. Он регулирует опухолевую пролиферацию и является фактором, стимулирующим ангиогенез. В ходе исследований было замечено два важных факта:

- если TP в опухоли мало, больные с диагнозом рак желудка резистентны к фторпиримидинам;

- экспрессия этого фермента в опухоли выше, чем в нормальных тканях.

Большое количество TP ассоциировалось с плохим прогнозом для жизни, частым вовлечением в опухолевый процесс лимфатических узлов, агрессивным образованием опухолевых сосудов. Для эффективно-

сти капецитабина предпочтительнее средние значения TP [3].

С наименьшей активностью изучались возможности применения различных режимов введения 5-ФУ:

- капельное введение один раз в неделю 500-600 мг/м² (6 доз);

- капельное вливание 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни лечения, вместе со струйным в эти же дни – 400 мг/м²;

- непрерывная инфузия малых доз фторурацила по 200 мг/м² 28 дней ежедневно или больших доз – по 2,4-2,6 мг/м² в течение 24 часов еженедельно [3]. Таким образом, фторпиримидиновые препараты – фторурацил с лейковорином, S-I и капецитабин – в течение последних 35 лет традиционно составляли основу для построения комбинационных режимов терапии метастатического рака желудка.

Сочетание фторпиримидинов и препаратов из группы производных платины (5-ФУ+цисплатин) экстенсивно изучалось в клинической онкологии с 1980 г. Оно упоминается в большинстве более поздних клинических исследований: противоопухолевая эффективность этого лечения, по данным разных авторов, составляет до 40%, время до прогрессирования заболевания в среднем достигает 6 месяцев, показатели общей выживаемости – от 10 до 12 месяцев [4, 5, 16].

В большинстве исследований сообщаются сравнимые цифры эффективности данной схемы химиотерапии как при гастроэзофагеальном раке, так и при раке желудка, хотя одно клиническое исследование предполагает улучшение противоопухолевой эффективности при гастроэзофагеальном раке по сравнению с раком желудка: соответственно 48 и 37% [20].

Более современным и обычно используемым режимом химиотерапии является схема FOLFOX (болюсное и внутривенное введение 5-ФУ+лейковарин+оксалиплатин), которая в последние 15 лет успешно применяется для лечения колоректального рака. Основанием для применения этого режима при раке желудка явились данные, полученные в ходе клинического (по третьей фазе) сравнительного изучения схемы 5-ФУ+цисплатин со схемой 5-ФУ+оксалиплатин (the German FLO-regimen) [4]. В работе было показано снижение токсичности и сравнимая эффективность вышеуказанных схем химиотерапии, при этом отмечена большая приемлемость и эффективность (FLO-regimen) у больных в возрасте старше 65 лет.

Имеет ли смысл добавлять третий химиопрепарат к этому известному и уже состоявшемуся сочетанию медикаментов? Только один препарат – доцетаксел – продемонстрировал в рандомизированном исследовании определенную активность при добавлении к стандартной схеме фторпиримидин+платина (DCF). По сравнению с сочетанием фторпиримидин+платина, DCF-режимы продемонстрировали улучшение противоопухолевой эффективности (37 и 25%, $p=0,01$) и

показателей времени до прогрессирования заболевания (5,6 и 3,7 месяца, $p<0,001$), при этом улучшалась общая выживаемость (9,2 и 8,6 месяца) и двухлетняя общая выживаемость (18 и 9%, $p=0,02$).

В 2006 г. FOOD and DRUG ADMINISTRATION (FDA) подтвердил возможность применения доцетаксела с 5-ФУ+цисплатином. К сожалению, режим DCF продемонстрировал выраженную гематологическую токсичность, включая развитие фебрильной нейтропении в 29% случаев. Половина больных вынуждены были прервать лечение по причине развития различных серьезных побочных явлений или в связи с отказом от химиотерапии («отзыв информированного согласия»).

В американском рандомизированном исследовании II фазы в Memorial Sloan-Kettering было проведено сравнение эффективности стандартной схемы DCF при поддержке профилактического использования колониестимулирующих факторов с модифицированной (mDCF), в которой была редуцирована болюсная доза доцетаксела и цисплатина с двухдневными инфузиями 5-ФУ и лейковарина [21]. Модифицированная схема продемонстрировала меньшую токсичность по сравнению со стандартной: фебрильная нейтропения составила соответственно 6 и 17%, тошнота+рвота III-IV степени – 3% против 20. При этом mDCF обладала даже несколько большей эффективностью. Тем не менее, 30% пациентов в возрасте старше 56 лет, получившим лечение по этой схеме, потребовалась госпитализация в связи с развившимися побочными явлениями, что подтвердило мнение о том, что данный режим относительно тяжело переносится больными. Эти наблюдения позволяют сделать вывод о том, что схема mDCF предпочтительна для молодых пациентов с удовлетворительным общесоматическим статусом и без сопутствующих заболеваний, которые согласны на определенный риск развития лекарственной токсичности в ходе химиотерапии.

Не менее актуальными являются исследования по применению препаратов из группы антрациклинов в лечении этого заболевания. В Англии с 1990 г. наиболее часто используется схема химиотерапии с включением в нее эпирубицин+цисплатин+5-ФУ (ECF) или подобные режимы [8]. Однако, несмотря на стандартное использование этой схемы, никогда не проводилось рандомизированное исследование по оценке эффективности трипл-ECF и схем фторпиримидины+препараты платины.

Одним из мотивирующих моментов по включению антрациклинов в схемы химиотерапии явились данные, полученные Cochrane meta-analysis [28] при анализе трех клинических исследований, в которых изучалась отрицательная оценка ECF по сравнению с MCF: митомицин+цисплатин+5-ФУ [20].

Поскольку удалось оценить результаты лечения только у трети включенных в исследование пациентов, создалось впечатление о значительной токсичности

схемы MCF, однако выявить большую эффективность в группах больных, получавших ECF и 5-ФУ+цисплатин, не удалось в силу множественных отклонений в дозовых режимах.

В рандомизированном исследовании CALGB 80403/ECOG II фазы оценивались результаты лечения 1206 больных, получавших три схемы химиотерапии: ECF, FOLFOX или цисплатин+иринотекан+цетуксимаб (моноклональное антитело против рецепторов эпидермального фактора роста-EGFR) [9]. Все три режима показали практически равную противоопухолевую активность, одинаковое время до прогрессирования заболевания, а также равную общую выживаемость. Однако режим FOLFOX+цетуксимаб оказался менее токсичным, чем ECF+цетуксимаб, что позволило говорить о некотором, хотя и шатком, преимуществе применения антрациклинов при этом заболевании. Основываясь на этих данных, клиницисты редко используют антрациклинсодержащие схемы химиотерапии при метастатическом гастроэзофагеальном раке.

Все еще остается неопределенным вопрос, необходимо ли продолжать I линию химиотерапии до прогрессирования основного заболевания или она должна быть прекращена после 4-6 месяцев лечения. Ответ на этот вопрос может зависеть как от опыта клинициста, так и от географии: например, стандартная практика в Англии состоит в четком соблюдении 6-месячной последовательной химиотерапии, даже если нет признаков прогресса заболевания или серьезной токсичности [8]. С другой стороны, в странах Восточной Азии продолжают лечение, не всегда ориентируясь на прогрессирование опухоли или возникновение побочных явлений [17]. В США не определено отношение к вопросу о продолжении химиотерапии в том или ином случае. В частности, ряд исследователей строго придерживаются мнения о необходимости продолжать I линию терапии до прогрессирования заболевания. Подобная практика базируется на том, что гастроэзофагеальные раки среднечувствительны к проведению химиотерапии, а поэтому продолжение лечения может предотвратить или отсрочить прогрессирование процесса (радиологически и клинически). Учитывая кумулятивную токсичность, возникающую при применении платиновых препаратов (особенно развитие дозолимитирующей нейтропатии в результате использования оксалиплатина), может быть рассмотрен вопрос о преимущественном применении только фторпиримидинов после 3-4 месяцев химиотерапевтического лечения. Эти данные, по аналогии с результатами исследования OPTIMOX-111 (последовательное осуществление монотерапии 5-ФУ после предшествующего лечения по схеме FOLFOX) при диссеминированной форме колоректального рака, могут рассматриваться для гастроэзофагеальных раков.

Что касается целесообразности проведения II линии химиотерапии при гастроэзофагеальном раке,

то в последнее время опубликованы результаты трех исследований, которые свидетельствуют о ее эффективности [11, 15, 25]. Предполагается наличие преимущества применения как иринотекана, так и таксанов+паклитаксел или доцетаксел в случае развития прогрессирования процесса после I и даже II линии химиотерапии фторпиримидинами или в сочетании их с платиновыми препаратами. Иринотекан и таксаны обладают сравнимой эффективностью, хотя в одном из японских исследований (WJOG4007) отмечена меньшая токсичность при применении паклитаксела, и большинство получавших его пациентов далее были переведены на III линию химиотерапии.

В последние 15 лет активно разрабатываются медицинские подходы к широкому применению таргетных препаратов при гастроэзофагеальном раке. Несмотря на преимущества комбинированной терапии, прогноз в случае распространенного рака желудка или пищеводно-желудочного перехода остается неблагоприятным, в связи с чем назрела необходимость в поиске новых способов лечения с приемлемыми профилями безопасности.

Одной из хорошо изученных терапевтических мишеней является рецептор 2-го типа эпидермального фактора роста человека (Her-2, синоним Erb-B2), относящийся к семейству рецепторов, участвующих в пролиферации, апоптозе, адгезии, миграции и дифференциации опухолевых клеток. При раке желудка в 7-34% случаев обнаруживается его амплификация или гиперэкспрессия. Поскольку гиперэкспрессия Her-2 наблюдается в среднем у 20% больных с диагнозом рак желудка, то по аналогии с раком молочной железы (РМЖ) ряд исследователей предложили использовать трастузумаб. Этот препарат является моноклональным антителом, мишенью которого служит Her-2, индуцирующий антителозависимую клеточную цитотоксичность. Он ингибирует Her-2-опосредованную передачу сигнала и предотвращает расщепление внеклеточного домена Her-2 [13].

Было продемонстрировано, что при Her-2-положительном РМЖ трастузумаб повышает выживаемость больных как на ранних стадиях, так и при обнаружении метастазов, в связи с чем в настоящее время этот препарат входит в стандарты терапии при данной нозологии. У больных метастатическим РМЖ гиперэкспрессия Her-2 и амплификация его гена являются предиктором лучшего прогноза при применении трастузумаба [23]. Однако эта зависимость прослеживалась менее отчетливо на ранних стадиях РМЖ и пока не была подтверждена при других типах опухолей с гиперэкспрессией Her-2 [12]. В доклинических исследованиях трастузумаба при раке желудка был выявлен аддитивный противоопухолевый эффект при совместном применении трастузумаба с капецитабином или цисплатином либо с комбинацией обоих препаратов

[12]. Позже, несмотря на противоречивость данных, по результатам некоторых исследований было сделано предположение, что Her-2-положительный статус при раке желудка связан с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом.

Из-за высокой потребности в новых подходах к терапии рака желудка, при котором частота встречаемости Her-2-положительных опухолей сходна с аналогичным показателем при РМЖ [22], было обоснованное проведение клинического исследования этого препарата в терапии рака желудка. Целью этого исследования (ToGA-Trastuzumab for Gastric Cancer) стала оценка клинической эффективности и безопасности трастузумаба в комбинации с химиотерапией I линии у больных распространенным раком желудка или пищеводно-желудочного перехода с гиперэкспрессией Her-2.

В исследовании ToGA добавление трастузумаба к фторпиримидинам+цисплатин у пациентов с гастроэзофагеальным раком и аденокарциномой желудка с позитивной реакцией гиперэкспрессии Her-2 по данным ИГХ или fluorescent in situ hybridization (Her-2/CEP17 ratio [5]) привело к улучшению результатов лечения [6]: противоопухолевая эффективность составила соответственно 47 и 35% ($p=0,0017$), среднее время до прогрессирования заболевания – 6,7 и 5,5 месяца ($p=0,0002$), а показатели общей выживаемости – 13,8 и 11,1 месяца ($p=0,0046$). Лучшие данные были получены в результате добавления трастузумаба в группе больных с позитивной реакцией гиперэкспрессии Her-2-3+ или FISH-реакцией 2+.

К сожалению, оценка других таргетных препаратов – бевацизумаба, цетуксимаба, панитумумаба и гефитиниба – оказалась негативной при наличии антител к анти-EGFR [10, 18, 19, 27].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М., Базин И.С. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. М., 2007.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и СНГ в 2006 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М., 2008. №9 (Прил. 1).
3. Тюляндин С.А. Химиотерапия рака желудка // Практич. онкол. 2001. №3. С.44-51.
4. Ajani J.A., Rodriguez W., Bodoky G. et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial // J. Clin. Oncol. 2010. V.28. P.1547-1553.
5. Al-Batran S.E., Hartmann J.T., Probst S. et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie // J. Clin. Oncol. 2008. V.26. P.1435-1442.
6. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial // Lancet. 2011. V.376. P.687-697.
7. Comis R., Carter S. A review of chemotherapy in gastric cancer // Cancer. 1974. V.34. P.1576.
8. Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer // N. Engl. J. Med. 2008. V.358. P.36-46.
9. Enzinger P., Burtneß B., Hollis D. et al. CALGB 80403/ECOG 1206: A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer // J. Clin. Oncol. 2010. V.28. P.4006.
10. Ferry D., Dutton S., Mansoor W. et al. Phase III multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gefitinib versus placebo in esophageal cancer progressing after chemotherapy, COG (Cancer Oesophagus Gefitinib) // Ann. Oncol. 2012. V.23 (Suppl. 9). P.20-31.
11. Ford H., Marshall A., Wadsley J. et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma // J. Clin. Oncol. 2013. V.31. P.52-58.
12. Fujimoto-Ouchi K., Mori K. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models // Cancer Chemother. Pharmacol. 2007. V.59. P.795-805.
13. Hudis C.A. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice // N. Engl. J. Med. 2007. V.357. P.39-51.
14. Jemal A., Siegel R. Cancer statistics // J. Clin. Oncol. 2007. V.57. P.43-48.
15. Kang J.H., Lee S.I., Lim D.H. et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone // J. Clin. Oncol. 2012. V.30. P.1513-1518.
16. Kang Y.K., Kang W.K., Shin D.B. et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial // Ann. Oncol. 2009. V.20. P.666-673.
17. Koizumi W., Narahara H., Hara T. et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial // Lancet. 2008. V.9. P.215-221.
18. Lordick F., Bodoky G., Chung H. et al. Cetuximab in combination with capecitabine and cisplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer: Randomized controlled phase III EXPAND study // Ann. Oncol. 2012. V.23 (Suppl. 9). P.3-8.
19. Ohtsu A., Shah M.A., Van Cutsem E. et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study // J. Clin. Oncol. 2012. V.29. P.3968-3976.
20. Ross P., Nicolson M., Cunningham D. et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer // J. Clin. Oncol. 2002. V.20. P.1996-2004.
21. Shah M., Shibata S., Stoller R. et al. Random assignment multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (GE) // J. Clin. Oncol. 2010. V.28. P.4014.

22. Slamon D.J., Godolphin W. Studies of the HER2-n proto-oncogene in human breast and ovarian cancer // Science. 1989. V.244. P.707.
23. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer // N. Engl. J. Med. 2001. V.344. P.783-792.
24. Tournigand C., Cervantes A., Figer A. et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer-a GERCOR study // J. Clin. Oncol. 2006. V.24. P.394-400.
25. Ueda S., Hironaka S., Yasui H. et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial // J. Clin. Oncol. 2012. V.30. P.4002.
26. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjuland S. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group // J. Clin. Oncol. 2006. V.24. P.4991-4997.
27. Waddell T., Chau I., Barbachano Y. et al. A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3) // J. Clin. Oncol. 2012. V.30. P.40-48.
28. Wagner A.D., Unverzagt S., Grothe W. et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer // www.cohrane database syst. rev:CD004064.

РОЛЬ ЭНДОТОКСИНА В РАЗВИТИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МЕТОДЫ ЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ В КРОВИ

Е.В. Русанова¹, А.Г. Ниязматов², И.М. Протас³

¹ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

²ООО «НПФ "Рохат"», Москва

³ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Тяжесть и длительность гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации напрямую зависят от концентрации липополисахаридов (эндотоксина) в крови. Определение этой величины и ее динамики в процессе терапии позволяет уточнять тактику лечения и проводить его своевременную коррекцию. Выявление уровня эндотоксина в биологических жидкостях является необходимой составляющей диагностики в лечебно-профилактических учреждениях. В настоящее время получили распространение высокочувствительные методы: LAL-тест в различных его модификациях и МАЧ-тест.

Ключевые слова: эндотоксин, липополисахарид, гнойно-воспалительные заболевания, эндотоксинемия, грамотрицательные микроорганизмы.

THE ROLE OF ENDOTOXIN IN DEVELOPMENT OF SUPPURATIVE-SEPTIC DISEASES AND METHODS OF ENDOTOXIN LEVEL DETERMINATION IN BLOOD

E.V. Rusanova¹, A.G. Niyazmatov², I.M. Protas³

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

²"Rohat" Scientific-and-Production Co., Ltd., Moscow

³Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. N.F. Gamalei, Moscow

The severity and duration of suppurative inflammation of different locations is directly dependent on the level of lipopolysaccharides (endotoxin) in blood. Detection of this value and its dynamics during therapy enables determination of the treatment tactics and its correction. Examination of endotoxin level in biological fluids is a necessary diagnostic component in the therapeutic-and-prophylactic institutions. Today, highly sensitive methods such as LAL-test in different modifications and MAP-test (method of activated particles) are widely practised.

Key words: endotoxin, lipopolysaccharide, suppurative inflammation, endotoxemia, gram-negative microorganisms.

В последнее десятилетие значительно увеличилась роль грамотрицательных микроорганизмов в развитии гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что за последние 5 лет возросла частота выделения грамотрицательных бактерий у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии (ОРИТ) МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского: на слизистой трахеи – на 50%, в крови – на 20% [4]. Доля грамотрицательных инфекций в ОРИТ России составляет в среднем 62% [7]. Из числа инфекций, которые были зарегистрированы у больных сепсисом, более 50% вызваны грамотрицательной микрофлорой.

Бактериальный эндотоксин является постоянным структурным компонентом наружной клеточной стенки грамотрицательных бактерий. По структуре это липополисахарид (ЛПС), состоящий из липида А (базисной части или ядра) и О-специфической цепи полисахарида, образованной повторяющимися идентичными полисахаридными последовательностями. В отличие от экзотоксинов, ЛПС выделяется во внешнюю среду в основном при разрушении бактериальных клеток.

Человек находится в постоянном контакте с эндотоксином, т.к. в кишечнике обитает довольно большое количество грамотрицательных бактерий. В норме у человека проникновение малых доз эндотоксина приводит к развитию системной эндотоксинемии, которая обеспечивает поддержание всех частей иммунной системы в состоянии физиологического тонуса и адаптацию макроорганизма к изменяющимся условиям [2, 7, 12]. В 1 мл плазмы крови содержится примерно 3-10 пкг эндотоксина [7]. У здоровых людей имеются резервы связывания эндотоксина лейкоцитами¹ [5].

В зависимости от концентрации эндотоксин может вызывать активацию лейкоцитов и макрофагов, стимуляцию продукции эндогенного пирогена. Бактериальные эндотоксины являются исключительно сильными пирогенами: для развития лихорадочного приступа достаточно присутствия в инфузионном растворе бактериальных эндотоксинов в концентрации 1 нг/мл. Возможна активация антагонистов глюкокортикоидов, интерферона, интерлейкинов, фактора некроза опухоли (кахексина) и других медиаторов, а также синтеза белков острой фазы (в том числе амилоидного), миелопоэза, системы комплемента. Происходит поликлональная активация В-клеток. Могут также появляться индукция развития провирусов, митогенный эффект, подавление тканевого дыхания, гиперлипидемия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, эндотоксический шок и

острая полиорганная недостаточность [10]. Перечисленные процессы являются основными элементами таких клинически значимых состояний организма, как гнойно-септические заболевания брюшной полости, синдром системного воспалительного ответа, сепсис и септический шок.

Несмотря на давние (начиная с 40-х годов XX в.) и разносторонние исследования, эндотоксин до сих пор остается объектом пристального внимания, в том числе и в связи со сложностью и многоликостью его физиологического и патологического воздействия на организм человека [11]. Определение естественного физиологического уровня эндотоксина в условиях функционирования иммунитета организма и начального порога, после которого начинается его патологическое воздействие вплоть до смертельного исхода, остаётся трудноразрешимой задачей [1, 6].

Следует подчеркнуть, что выявление эндотоксина в крови внесено в номенклатуру медицинских услуг под кодом А09.05.107 (приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 №1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», приказ Минюста России от 24.01.2012 №23010). Услуга «Исследование эндотоксина в крови» включена в стандарты медицинской помощи. Несмотря на очевидную необходимость диагностики эндотоксинемии при различных видах патологии, в лечебно-профилактических учреждениях данное исследование, к сожалению, проводится крайне редко.

В настоящее время существует ряд иммунологических и биохимических методов, позволяющих определять содержание ЛПС в биологических жидкостях. Для определения содержания эндотоксина в лекарственных препаратах и изделиях медицинского назначения на протяжении более 30 лет успешно используется ЛАЛ-тест (LAL – Limulus amoebocyte lysate) в различных модификациях. Для сертификации фармацевтической и медицинской продукции на пирогенность ЛАЛ-тест включён в арсенал лабораторных методов многих стран. Этот тест основан на способности ЛПС вызывать коагуляцию белков, содержащихся в лизате амебоцитов мечехвоста. Постановка ЛАЛ-теста занимает 30-60 минут в зависимости от конкретной модификации. Впервые этот тест был включён в Фармакопею США 20-го издания в 1980 г. и получил название «Определение бактериальных токсинов».

ЛАЛ-тест обладает высокой чувствительностью: 1 пг/мл [8]. Некоторые компоненты анализируемой крови способны ингибировать или активировать реакцию ЛПС с лизатом амебоцита, а его молекулы связываются с различными компонентами крови, что оказывает влияние на результат теста. Молекулы ЛПС разных бактерий способны в разной степени активировать ЛАЛ-реакцию [9], поэтому активация иммунной системы различными видами ЛПС не всегда коррелирует с

¹ Патент РФ №2088936, 1997. Способ оценки антиэндотоксинового иммунитета относительно грамотрицательных бактерий (ЛПС-тест-ИФА).

чувствительностью ЛАЛ-теста. Этот тест неспецифичен к виду ЛПС, поэтому не позволяет идентифицировать вид патогена для диагностики грамотрицательных инфекций.

В 2011 г. на основе синтетического аналога реакции ЛАЛ для обнаружения ЛПС в жидких образцах разработаны наборы реагентов, получившие название EndoLISA™ (Hyglos GmbH, Германия). Принцип метода, лежащего в основе этих наборов, схож с принципом гетерофазного ИФА (ELISA). Это позволяет исключить проблему ингибирующего и активирующего влияния компонентов анализируемого образца на протекание реакции ЛАЛ за счёт гетерофазного выделения молекул ЛПС из анализируемого образца, поскольку его контакт с ферментом исключён и ферментативная реакция протекает при оптимальных стандартных условиях. Кроме того, специально разработанный фермент в отличие от ЛАЛ-теста исключает активацию каскада реакций с бета-глюканами. Метод показал хорошую корреляцию с ЛАЛ-тестом при анализе содержания различных ЛПС в растворах ($R^2=0,98$). Недостатком метода является длительное время проведения теста: 3 часа 20 минут. Кроме того, EndoLISA™ сохраняет другие особенности, присущие ЛАЛ-тесту, например, отсутствие специфичности к виду ЛПС. Исследователи, подвергавшие анализу результаты применения ЛАЛ-теста в клинике, делают заключение о необходимости осторожной интерпретации данных, полученных при помощи этого теста, так как нет строгой корреляции между содержанием эндотоксина в крови и тяжестью клинических явлений, а также прогнозом дальнейшего развития заболевания.

Метод определения ЛПС в крови может быть основан на обнаружении специфических биохимических маркеров и их уникальных компонентов, например, кетодезоксиоктулозоновой кислоты. Хотя такие способы и наиболее точны, они пока не нашли своего применения в медицинской практике, поскольку предполагают использование таких трудоёмких и дорогостоящих методов, как хроматография высокого разрешения и масс-спектрометрия [15].

Разработаны методы, основанные на способности молекул ЛПС активировать специализированные клетки крови посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, причём для этой цели могут быть использованы как специальные линии клеток, так и клетки крови диагностируемого пациента.

В наборе реагентов «НЕК-Blue™ комплект обнаружения ЛПС» (LPS Detection Kit, InvivoGen, США) используется линия клеток, специально разработанная для обеспечения чувствительности к малым количествам ЛПС. НЕК-Blue™ основан на способности TLR4-рецептора клетки «различать» липид А грамотрицательных бактерий как наиболее токсичную часть ЛПС. Были специально сконструированы клетки, чрезвычай-

но чувствительные к ЛПС, названные «НЕК-Blue™-4 клетки». Они стали основной частью этого комплекта. Присутствие низких концентраций ЛПС, начиная с 30 пг/мл, обнаруживается клетками НЕК-Blue™-4 и приводит к активации фактора NF-κB. При использовании набора происходит окрашивание реакционной смеси, которое можно регистрировать как визуально, так и спектрофотометрически. Этот тест довольно прост, однако требует условий культивирования клеточных культур. При этом он не предполагает быстрого получения результата, поскольку в ходе проведения анализа необходима инкубация клеток с анализируемым образцом в течение 18-24 часов. Кроме того, чувствительность набора (30 пг/мл) недостаточна для его применения в клинической лабораторной диагностике, поэтому он предназначен только для научных исследований.

При использовании диагностического набора реагентов ЕАА™ (анализ активности эндотоксина – Endotoxin Activity Assay, Spectral Diagnostics Inc., Канада) в реакции участвуют собственные нейтрофилы анализируемого образца крови. Этот диагностический тест основан на реакции ЛПС со специфическими антителами. Опсонизированный комплементарными белками комплекс «антитело–ЛПС» усиливает респираторный взрыв нейтрофилов в присутствии фермента зимозана. Оксиданты, продуцируемые нейтрофилами, вызывают окисление люминала и последующую эмиссию света, то есть люминолзависимую хемилюминесценцию.

Набор реагентов ЕАА одобрен в США для диагностического использования в медицинской практике. Его применение не занимает много времени: анализ одного образца – около 30 минут. При этом ЕАА относительно прост в применении и неспецифичен к виду молекул ЛПС. Для проведения анализа требуется хемилюминометр. В медицинской практике ЕАА используется в основном для контроля за экстракорпоральной гемоперфузией при очистке крови от эндотоксина, поскольку даёт количественную оценку его уровня в крови.

В России зарегистрированы диагностические наборы по определению эндотоксина в биологических жидкостях. Это реагенты метода активированных частиц (МАЧ) для определения общего, родового и видового ЛПС в сыворотке крови человека (ООО «НПФ “Рохат”», Россия). В основе исследования лежит МАЧ, основанный на иммобилизации специфических моноклональных антител IgG различных субклассов на полимерных химических микросферах. Микросферы представляют собой латексные частицы типа «ядро–оболочка», где ядро – полистирольный латекс, а оболочка – сополимер латекса и метакрилата цинка при массовом соотношении звеньев 1:0,8 – 1:0,4.

Молекулы ЛПС, присутствующие в исследуемой сыворотке крови, при взаимодействии с антителами

активируют полимерные частицы, вызывая их агрегацию, визуально наблюдаемую как створаживание. Учет результатов реакции выполняется визуально по одной из четырех степеней активирования частиц диагностикума. Постановка реакции не требует ни специального обучения персонала, ни специализированного оборудования, и проводится в течение 10 минут. Чувствительность наборов составляет 7,5 пг/мл ЛПС, специфичность – более 98,7%. Метод даёт количественную оценку концентрации эндотоксина в крови в диапазоне 7,5-500 пг/мл.

Диагностические наборы в количестве 17 штук позволяют определять в сыворотке крови пациентов не только общий эндотоксин грамотрицательных бактерий, но и эндотоксин рода и видов *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, а также контролировать эффективность и целесообразность проводимой антибактериальной терапии. Тройное последовательное определение общего эндотоксина, его рода и вида повышает достоверность получаемого результата.

Особенностью МАЧ-теста является то, что анализ может быть проведён только на свежей сыворотке крови, т.е. её необходимо использовать в течение двух часов после взятия крови, при этом учитывается физиологический уровень эндотоксина (в среднем около 5 пг/мл). Поэтому МАЧ-тест позволяет выявлять скрытые формы инфекций (в частности, очагов воспалений), вызванных грамотрицательными бактериями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика эндотоксинемии имеет большое значение для определения тактики лечения больных с гнойно-септическими заболеваниями и ее своевременной и адекватной коррекции. Об этом свидетельствует и внесение «Исследования эндотоксинов в крови» в номенклатуру медицинских услуг. Крайне редкое определение эндотоксинемии снижает эффективность диагностики и последующего лечения больных с гнойно-септическими заболеваниями, затягивая их выздоровление и создавая угрозу жизни. Этот пробел нашего здравоохранения необходимо восполнить, тем более что в распоряжении лабораторий в настоящее время имеются недорогие и эффективные методы: LAL-тест импортного производства и МАЧ-тест – отечественного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аниховская И.А., Опарина О.Н., Яковлева М.М. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома // Физиол. человека. 2006. №2. С.57-62.
2. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека // Микробиология. 2002. №2. С.83-89.
3. Лиходед В.Г., Аниховская И.А., Аполлонин А.В. и др. Fc-зависимое связывание эндотоксинов грамотрицательных бактерий полиморфноядерными лейкоцитами крови человека // Журн. микробиол. 1996. №6. С.76-79.
4. Русанова Е.В., Лопатин А.Ф. Микробиологические аспекты диагностики сепсиса // Клин. лаб. диагн. 2013. №9. С.59.
5. Ситников А.Г., Травина Л.А., Багирова В.Л. ЛАЛ-тест. Современные подходы к определению пирогенности. М., 1997. 96 с.
6. Таболин В.А., Яковлев М.Ю., Ильина А.Я. и др. Патогенетические механизмы и клинические аспекты действия термостабильного эндотоксина кишечной микрофлоры (обзор): http://www.rmj.ru/articles_524.htm.
7. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиол. человека. 2003. №4. С.154-165.
8. Cohen J. The detection and interpretation of endotoxemia. Intens // Care Med. 2000. V.26 (Suppl. 1). P.51-56.
9. Dehus O., Hartung T., Hermann C.J. Endotoxin evaluation of eleven lipopolysaccharides by whole blood assay does not always correlate with Limulus amebocyte lysate assay // Endotoxin Res. 2006. V.12, No.3. P.171-180.
10. Fink M.P., Mythen M.G. The role of gut-derived endotoxin in the pathogenesis of multiple organ dysfunction // Endotoxin in Health and Disease / ed. H. Brade et al. N.Y. – Basel, 1999. P.855-864.
11. Hurley J.C. Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates // Clin. Microbiol. Rev. 1995. No.8. P.268-292.
12. Ketchum P.A., Parsonnet J., Stotts L.S. et al. Utilization of a chromogenic Limulus amebocyte lysate blood assay in a multicenter study of sepsis // J. Endotox. Res. 1997. No.4. P.9-16.
13. Novitsky T.J. Limulus amebocyte lysate (LAL) detection of endotoxin in human blood // J. Endotox. Res. 1994. No.1. P.253-263.
14. Pedron T., Girard R., Kosma P. et al. Preparation and binding specificity of a monoclonal antibody recognizing 3-deoxy-D-manno-2-octulosonic acid (KDO) in lipopolysaccharides of *Re chemotype* // Hybridoma. 1992. No.11. P.765-777.
15. Rybka J., Gamian A. Determination of endotoxin by the measurement of the acetylated methyl glycoside derivative of KDO with gas-liquid chromatography-mass spectrometry // J. Microbiol. Methods. 2006. V.64, No.2. P.171-184.

Идентификация бактерий – экономим время, бережем качество

ИНДОКСИЛтест (полоски)

Полоски ИНДОКСИЛтест предназначены для быстрого обнаружения *Moraxella catarrhalis*, *Campylobacter* sp. по их ацетатэстеразной активности (время инкубации при комнатной температуре – 5-30 минут). Появление голубого цвета в диагностической зоне полоски свидетельствует о положительной реакции и демонстрирует наличие ацетатэстеразной активности у исследуемого микроорганизма.

Бета-лактамтест (полоски)

Диагностические полоски Бета-лактамтест предназначены для быстрого выявления активности бактериальной бета-лактамазы ацидиметрическим методом, который эффективен для определения у стафилококков, нейссерий и гемофилов (время инкубации при комнатной температуре – 5-60 минут). Бета-лактамаза гидролизует бензилпенициллин, содержащийся в зоне полоски. Гидролиз на полоске выявляется смещением pH и изменением цвета ацидиметрического индикатора в полоске.

ИНДОЛтест

ИНДОЛтест предназначен для определения образования индола в результате утилизации триптофана бактериями, обладающими триптофаназной активностью, в частности, *E. coli*, для разделения индолположительных и индолотрицательных штаммов; также служит необходимым тестом для некоторых наборов для идентификации (время инкубации при комнатной температуре – 5 минут).



ОФтест

ОФтест предназначен для быстрого (в течение 4 часов) определения ферментативного метаболизма глюкозы на модифицированной среде Хью-Лейфсона (время инкубации при 37°C – не более 4 часов). ОФтест помещен в лунки стриппированных микротитровальных планшетов, что позволяет ставить тест даже для одной культуры.



Erba Lachema s.r.o.

Представительство Erba Lachema в Российской Федерации, 109029, РФ, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, корп. 15, этаж 5, тел./факс +7 (495) 755 55 80 или 755 78 51, тел./факс +7 (495) 755 78 81 или 755 78 92, www.eralachema.ru

ЗАО «Эрба Рус»

Офис в г. Москве: 109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32/15, офис 503, тел./факс +7 (495) 755 55 80 или 755 78 51, тел./факс +7 (495) 755 78 81 или 755 78 92, e-mail: lachema@mail.ru, www.eralachema.ru

Офис в г. Пушкино: 142290, г. Пушкино (Московская область), пр. Науки, д. 5, тел./факс: +7 (4967) 33-05-30, 33-05-24, e-mail: lachema@rambler.ru, www.eralachema.ru

UA: Представительство Erba Lachema в Украине 08083, Украина, г. Киев, проспект Науки, д. 94/5, кв. 46, тел./факс +38 (044) 525-38-41, +38 (044) 331-21-37, e-mail: pashkevich@lachema.com.ua, www.lachema.com.ua

ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Л.А. Дасаева

Филиал ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова НКЦ геронтологии, Москва

Представлен обзор литературы, включающий особенности клинического течения пиелонефрита и возможности лабораторной диагностики заболевания с анализом новых медицинских технологий исследования мочи. Показана роль бактериоскопического, серологического, бактериологического, молекулярно-биологического и морфологического методов исследования. Продемонстрированы их диагностические возможности, информативность, доступность, простота и экономичность исполнения для оценки стадии течения заболевания и контроля эффективности профилактики и лечения хронического пиелонефрита.

Ключевые слова: пиелонефрит, лабораторная диагностика, морфология мочи, контроль эффективности лечения.

THE DIFFICULTIES IN DIAGNOSTICS OF THE CHRONIC PYELONEPHRITIS

L.A. Dasayeva

The branch of the Research Clinical Center of Gerontology n.a. N.I. Pirogov, Moscow

The review of the literature includes the features of the clinical pyelonephritis course and the possibilities of the laboratory diagnostics of the disease with analysis of new medical methods of the urine investigation. The role of microscopic, serological, bacteriological, molecular-biological, and morphological investigation was demonstrated. Their diagnostic opportunities, informativeness, availability, simplicity, and economy of execution were shown in assessment of the disease stage and the control of the efficiency of treatment and prophylaxis of the chronic pyelonephritis.

Key words: pyelonephritis, laboratory diagnostics, urine morphology, treatment efficiency control.

Пиелонефрит – инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением чашечно-лоханочной системы и тубулоинтерстициальной ткани, нередко с вовлечением клубочкового аппарата. Основные возбудители – грамположительные палочки семейства *Enterobacter*, из которых *Escherichia coli* составляет 80%, реже встречаются *Proteus*, *Klebsiella* и др. [13, 16, 17, 18, 21, 42].

Поражение почек при остром пиелонефрите характеризуется очаговым воспалением и лимфогистиоцитарной инфильтрацией интерстициальной ткани с отеком стромы и деструкцией канальцев. При хроническом пиелонефрите (ХП) преобладают соединительнотканые разрастания и участки расширения канальцев, заполненных коллоидом. Важнейший признак, отличающий пиелонефрит от других тубулоинтерстициальных поражений почек, – вовлечение в воспалительный процесс их чашечно-лоханочной системы [3, 10, 13, 14, 19, 20, 35].

Приоритетное значение в развитии пиелонефрита имеют биологические свойства микроорганизмов,

причем среди возбудителей преобладает грамотрицательная флора, которая высевается в среднем в 80% случаев. До 21% составляют *Enterococci* и до 14-16% – *Proteus mirabilis*. Возможны микробные ассоциации, которые встречаются примерно в 20% случаев [4, 11, 23, 38].

Многие авторы – А.Я. Пытель (1959, 1969), F. Renyi-Vamos и F. Balog (1979), М.Ю. Студенкин (1980), Н.А. Лопаткин (1982), О.Л. Тиктинский (1984) и др. – предлагали различные классификации пиелонефрита, однако единой общепринятой классификации заболевания до сих пор не существует. В клинической практике удобно подразделять пиелонефрит по характеру течения на острый и хронический, первичный и вторичный, т.е. неосложненный и осложненный [6, 8, 28, 36, 37]. Осложненным считается заболевание, которое возникло на почве уже существующей урологической патологии и нарушений уродинамики. Выделяют также пиелонефрит детского возраста, пожилых (старческий), беременных, при сахарном диабете, у спинальных больных, постлучевой и т.д. [2, 9, 19, 35,

36]. Пиелонефрит может выявляться случайно уже на поздних стадиях болезни, а также сопутствовать мочекаменной, гипертонической болезни и хронической почечной недостаточности [6, 23, 27, 28, 32, 42].

Классическое течение острого пиелонефрита характеризуется высокой температурой и сильным ознобом. Издавна диагноз заболевания основывался на его ведущих клинических проявлениях: лихорадке, ознобе, боли в пояснице, дизурии. В последнее время прослеживается тенденция к его латентному и малосимптомному течению [3, 13, 16, 19, 22]. Острый пиелонефрит может остаться нераспознанным, а обострения процесса, ставшего уже хроническим, порой проходят незамеченными или трактуются неправильно (ОРЗ, люмбаго, проявление гинекологической патологии). Трудность диагностики состоит и в том, что появление необратимых и манифестных симптомов, по данным инструментальных исследований, нередко отсрочено на годы в связи с субклиническим течением заболевания [16, 22, 27].

Артериальная гипертония является спутником и осложнением, в первую очередь, ХП [19, 29, 42]. Из-за высокой распространенности, коррелирующей с возрастом, этот симптом малоспецифичен у лиц пожилого и старческого возраста. Кроме того, ряд состояний с большой вероятностью может способствовать развитию пиелонефрита или осложняется его формированием: нефроптоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уролитиаз, сахарный диабет и др. [1, 2, 10, 21, 36].

Лабораторная диагностика инфекций мочевого тракта включает ряд методов [9, 13, 18, 24, 37].

1. Бактериоскопический, самый «старый» способ изучения микробного агента при микроскопии.

2. Серологический, основанный на реакции «антиген–антитело». При воздействии патогенных возбудителей (антигенов) в организме вырабатывается антительный ответ в виде иммуноглобулинов различных классов – М, А, G [7, 24, 39].

3. Культуральный (бактериологический) – «золотой стандарт» в микробиологии. Этот метод сложен тем, что требует особых условий: аттестованного для определенного класса опасности помещения, соответствующего оборудования (автоклав, термостаты, средоварки) и высококвалифицированных специалистов. Недостатком его также является длительность процесса диагностики и привередливость микроорганизмов к условиям роста [12, 25, 41].

4. Молекулярно-биологический, основанный на способности цепей ДНК распознавать друг друга:

а) наиболее распространенный метод – полимеразная цепная реакция. Его суть состоит в том, что в исследуемый образец, содержащий инфекционный агент, вносятся нуклеотидные последовательности (праймеры), комплементарные генетическому материалу искомого возбудителя;

б) другим известным методом амплификации нуклеиновых кислот является лигазная цепная реакция. Он основан на способности ДНК-лигазы соединять две пары комплементарных олигонуклеотидов после их гибридизации с последовательностями ДНК-мишени *in vitro*. Этот метод в России используется редко ввиду отсутствия отечественных реагентов и высокой стоимости импортных [9, 40, 43].

5. Клинический анализ мочи. При обострениях ХП в анализах мочи наблюдается повышение количества лейкоцитов (лейкоцитурия). В большинстве случаев оно незначительно, но может достигать 40–60 и более лейкоцитов в поле зрения. Более точные показатели дает проба Нечипоренко (норма до 2000–4000 в 1 мл). Прямая корреляционная связь между степенью лейкоцитурии и тяжестью пиелонефрита существует не всегда. Протеинурия, как правило, минимальна или отсутствует, хотя в отдельных случаях может превышать 1 г/л. Наличие солей в осадке мочи (кальциурия, уратурия, фосфатурия) не является типичным признаком пиелонефрита и скорее указывает на уролитиаз, мочекаменный диатез или процессы резорбции кости. Результаты клинического анализа мочи надо всегда сопоставлять с жалобами, анамнезом и клинической картиной [6, 8, 11, 29, 32].

6. В трехстаканной пробе мочи наличие бактерий во всех порциях мочи обычно сочетается с высокой лейкоцитурией в этих же порциях, что при наличии также и клинических проявлений свидетельствует в пользу данного диагноза. Выявление бактерий и лейкоцитурии только в первой порции при отсутствии клинических проявлений пиелонефрита более характерно для кольпита, цистита, уретрита, простатита. Эритроцитурия не исключается, но не является характерным признаком. Чаще она наблюдается при цистите или сочетании пиелонефрита с мочекаменной болезнью, аденомой или раком простаты [4, 7, 9, 13, 22].

7. Наиболее достоверной является проба Зимницкого, выявляющая разброс показателей удельного веса мочи в течение суток [24, 37, 40]. Относительная плотность мочи при пиелонефрите служит важным признаком. Она может не только уменьшаться в ходе хронического течения болезни, но и транзиторно понижаться в острую стадию, возвращаясь потом к нормальным значениям, что является одним из критериев ремиссии.

Посев мочи почти идеален для выявления возбудителя и подбора адекватного антибактериального препарата. В реальной клинической практике этому препятствует ряд объективных причин:

– необходимость трехкратного посева, поскольку однократный дает не менее 20% ложноположительных результатов, однако исследование занимает значительное время – от нескольких дней до недели;

– существует проблема сбора средней порции мочи, необходимой для посева, у пожилых, лиц с параплегией, больных после операции. Взятие мочи катетером в настоящее время не рекомендуется в связи с большим риском внесения восходящей инфекции;

– при росте бактериальной культуры остается неразрешенным вопрос о том, поддерживается ли воспалительный процесс в почках именно этими микроорганизмами. Достоверным считается обнаружение не менее 100 тыс. микробных тел на 1 мл мочи [14, 22, 39, 43].

При пиелонефрите происходит активация местного и гуморального иммунитета в виде выработки антител против возбудителя. Процесс хронизации обусловлен двумя факторами: особенностями иммунитета у больных и спецификой микроорганизма, вызвавшего пиелонефрит. У больных ХП, осложненным и неосложненным, в латентной фазе воспаления наблюдаются значительные нарушения иммунореактивности в виде количественного и качественного дефицита Т-клеточного звена иммунитета, сочетающегося со снижением функциональной активности фагоцитов при относительно удовлетворительном состоянии В-системы [4, 8, 12, 38, 41].

Из диагностических технологий, разработанных в последние два десятилетия, предоставляющих клиницисту интегральную информацию о патологических процессах молекулярного уровня, заслуживает внимания анализ морфологической картины дегидратированных биологических жидкостей. Новая технология «Литос-система», разработка которой началась еще 26 лет назад профессором С.Н. Шатохиной и академиком РАМН В.Н. Шабалиным [31, 34], основана на анализе морфологической картины кристаллических и некристаллических структур в дегидратированной биологической жидкости. Ранее считалось, что «уловить» структуру биологической жидкости весьма затруднительно, а в практическом отношении – просто невозможно, так как жидкие среды организма подвижны, а молекулярные связи в них высокодинамичны и неустойчивы. Однако изучение закономерностей формирования и структурных свойств земной коры дало толчок к поиску аналогии структуропостроения биологических жидкостей. Удивительным при этом было то, что природные закономерности формирования макроструктур наблюдались и в дегидратирующейся капле биологической жидкости [5, 19, 26, 31]. При фазовом переходе из жидкого состояния в твердое в капле происходит перераспределение молекул в зависимости от осмотической и онкотической активности, формируются концентрационные волны идентичных молекулярных комплексов и возникает порядок, являющийся «фазовым портретом» распределения всех ее компонентов, который становится доступным для анализа. Метод получил назва-

ние клиновидной дегидратации, а высушенная капля представляет собой тонкую пленку, названную фацией [1, 15, 33, 34].

Благодаря новой технологии в фациях мочи удается наблюдать признаки бактериального и грибкового инфицирования, активный процесс камнеобразования в почках или его отсутствие; определять состав камнеобразующих солей мочи; диагностировать острый кандидоз органов мочевой системы, гипоксически-ишемическое состояние, поражение гломерулярного аппарата почек, процесс склерозирования почечной ткани и другую патологию [30, 31, 33, 34]. Особого внимания заслуживает данная технология при изучении морфологических особенностей фаций мочи в различные периоды течения ХП. И.С. Шатохиной (2009) было показано, что при динамическом наблюдении 108 больных морфологическая картина фаций мочи позволила выделить четыре стадии заболевания: полная ремиссия, неполная ремиссия, высокий риск обострения, обострение. Новый метод позволяет оценить смену патологических процессов в течении ХП. Так, стадия активности воспалительного процесса при эффективном лечении сменяется активным процессом камнеобразования, который обусловлен явлениями защитной биоминерализации. При усиленном диурезе эта стадия переходит в гипоксически-ишемическое состояние, а затем в стадию полной ремиссии [7, 26, 30, 34]. Автором установлена возможность оценки суточной динамики патологического процесса с учетом возраста больных. В частности, было показано, что у пациентов среднего возраста с полной ремиссией заболевания в дневные и вечерние часы отмечалась активация процессов защитной биоминерализации (связывание органического детрита кристаллами солей), в то время как у больных старшей возрастной группы с полной ремиссией ХП отмечались морфологические признаки гипоксически-ишемического состояния ткани почек с последующим появлением в картине мочи маркера склерозирования почечной ткани [5, 15, 31, 33].

Работы отечественных ученых [9, 30, 33, 34] показали, что новая диагностическая технология анализа структур мочи позволяет более глубоко оценить характер повреждения паренхимы и чашечно-лоханочной системы почек с учетом всех механизмов патогенеза инфекционного и иммуновоспалительного процесса при ХП и может широко использоваться в практической деятельности врача. Новая технология, характеризующая патологический процесс в почках (связывание органического детрита в инертные минерализованные агрегаты), помогает быстро и экономично контролировать эффективность профилактики и лечения ХП, избегать осложнений заболевания и склерозирования ткани почек, что особенно актуально у детей и лиц старших возрастных групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов И.А. Пиелонефрит / под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 1995. С.109-140.
2. Борисов И.А. Трудности диагностики пиелонефрита в пожилом и старческом возрасте // Вестн. нов. мед. техн. 2013. №1. С. 74-76.
3. Братчиков О.И. Острый пиелонефрит: Учебное пособие. 2008. 34 с.
4. Бухарин О.В. Персистенция бактериальных патогенов как результат отношений в системе «паразит – хозяин» // Журн. микробиол. 1997. №4. С.3-9.
5. Голубева Н.Г. Гипоксически-ишемическое поражение почек у новорожденных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
6. Грачева И.Л., Казакова И.А. Возможности современной терапии хронического пиелонефрита в условиях дневного стационара //Клин. нефрол. 2011. №1. С.61-63.
7. Дати Ф., Метцман Э. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение / пер. с англ. М.: Лабора, 2007. 560 с.
8. Ермоленко Е.И., Герасименко Л.М. Особенности пиелонефритогенных *Escherichia coli*, выделенных в различные сроки инфекционного процесса // Журн. микробиол. 1989. №2. С.3-7.
9. Избранные главы гериатрической урологии / под ред. Л.М. Горилковского. М.: Ньюамед, 2002.
10. Калугина Г.В., Клушанцева М.С. и др. Хронический пиелонефрит. М.: Медицина, 1993. 239 с.
11. Кобелев А.А. Особенности возбудителей хронического пиелонефрита // Урол. нефрол. 1987. №5. С.66-70.
12. Кулаева Н.Н., Колмакова Е.В., Шумилкин В.Р. Иммуногенетические маркеры хронического пиелонефрита // Нефрологический семинар. СПб.: ТНА, 1996. С.171-179.
13. Кучер А.Г., Каюров И.Г. Некоторые проблемы диагностики хронического пиелонефрита. // Леч. Врач. 2006. №4. С.108-110.
14. Лопаткин Н.А. Хронический пиелонефрит // Материалы пленума правления Всерос. общ. урологов. Екатеринбург, 1996. С.107-125.
15. Лутковская Ю.Е. Особенности морфологической картины мочи у иммунокомпрометированных больных различных возрастных групп: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
16. Люлько А.В. Пиелонефриты. Киев, 1989.
17. Люлько А.В., Горев Б.С., Кондрат П.С. Пиелонефрит. Киев: Здоровье, 1989. 227 с.
18. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Диагностика и лечение болезней почек. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 384 с.
19. Нефрология /под ред. Е.М. Шилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 688 с.
20. Нефрология / под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 1995. 416 с.
21. Нефрология: Руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. 2-е изд. 688 с.
22. Никольская Н.Н., Шепелин И.А. Урогенитальные инфекции – методы диагностики // Мед. алфавит. 2008. №12. С.19-21.
23. Пытель Ю.А. Пиелонефрит // Клиническая нефрология / под ред. Е.М. Тареева. М.: Медицина, 1983. С.274-305.
24. Руководство по нефрологии / под ред. Дж.А. Витворт, Дж.Р. Лоренс / пер. с англ. М.: Медицина, 2000.
25. Ставская В.В., Блоштейн И.Г. и др. Некоторые вопросы диагностики хронического пиелонефрита // Клин. мед. 1986. №1. С.84-88.
26. Таболин В.А., Вербицкий В.И., Чугунова О.Л., Голубева Н.Г. Применение Литос-системы в детской нефрологии // VI Международная специализированная выставка «Аптека-99», Первая международная ассамблея «Новые медицинские технологии»: Тез. докл. 1999. С.87-88.
27. Тиктинский О.Л. Воспалительные неспецифические заболевания мочеполовых органов. Л.: Медицина, 1984. 303 с.
28. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Пиелонефриты. СПб.: Медиа Пресс, 1996. 256 с.
29. Храйчик Д.Е., Седор Дж.Р., Ганц М.Б. Секреты нефрологии / пер. с англ. под ред. Ю.В. Наточина. М. – СПб.: Бином, 2001.
30. Шабалин В.Н., Шатохина И.С. Морфологическая картина мочи как отражение суточного биоритма функции почек // Геронтол. гериатр. 2004. Вып.3. С.210-214.
31. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей. М.: Хризостом, 2001. 303 с.
32. Шарафаев А.З. Ультразвуковые критерии хронического пиелонефрита // Каз. мед. ж. 2008. №4. С.87-90.
33. Шатохина И.С. Суточная динамика морфологической картины мочи больных хроническим пиелонефритом // Материалы III Всерос. науч.-практич. конф. «Функциональная морфология биологических жидкостей человека». М., 2004. С.105-107.
34. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Атлас структур не-клеточных тканей человека в норме и патологии. Т.1. Морфологические структуры мочи. М.: Триада, 2011.
35. Шпигель А.Н. Диагностика латентной формы первичного хронического пиелонефрита // Тер. арх. 1980. №4. С.17-20.
36. Шулуток Б.И. Воспалительные заболевания почек: пиелонефрит и другие тубулоинтерстициальные заболевания. СПб.: Ренкор, 1996. 254 с.
37. Anderson P.A.M. Urinary tract infections // Cur. Opin. in Urol. 1996. No.6. P.100-103.
38. Darouiche R.O., Cadle R., Kill K.-S. Recurrence of bacteriuria and progress to symptomatic urinary tract infections in spinal cord – injured patients // J. Rehabil. Res. Develop. 1996. V.33. P.264-269.
39. Francesco D., Erwin M. Proteins. Laboratory testing and clinical use. Holzheim, 2005.
40. Guibert J. Bacteriology of urinary germs responsible for pyelonephritis // Rev. praticien. 1993. V.43, No.9. P.1081-1085.
41. Johnson J.R. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection // Clin. Microbiol. Rev. 1991. V.4, No.1. P.80-128.
42. Oxford Textbook of Clinical Nephrology / eds. A.M.A. Davison, J.S. Cameron, J.-P. Grunfeld et al. Oxford: Oxford University Press, 2005. 3rd ed. 3048 p.
43. Pennington D.J., Loneragan G.J. et al. Experimental pyelonephritis in piglets: diagnosis with MR imaging // Radiology. 1996. V.201, No.1. P.199-205.

РОЛЬ СИСТЕМЫ HLA В ОТТОРЖЕНИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев, Н.Г. Дмитриева, О.Н. Яковчик, В.А. Федулкина

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Известно, что количество совпадений по антигенам главного комплекса гистосовместимости имеет прямую связь с длительностью функционирования почечного трансплантата. В статье анализируется роль совпадения по HLA в предсенситизации реципиентов почечного трансплантата и в продукции антител de novo, а также уделяется внимание не-HLA-антителам.

Ключевые слова: главный комплекс гистосовместимости, лейкоцитарные антигены человека, отторжение, антитела, трансплантация почки.

ROLE OF HLA IN RENAL TRANSPLANT REJECTION

A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnayev, N.G. Dmitrieva, O.N. Jakovchik, V.A. Fedulkina

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

It is known that the number of matches of the major histocompatibility complex antigens has a direct relationship with the duration of a renal transplant functioning. The lecture examines the role of HLA matching in presensitization of renal transplant recipients and de novo production of antibodies. Attention is also paid to non-HLA antibodies.

Key words: major histocompatibility complex, human leukocyte antigens, rejection, antibodies, renal transplantation.

В настоящее время во всем мире выполняется около 30 тыс. трансплантаций почки в год. Такому широкому распространению этого метода заместительной почечной терапии способствовал тот факт, что в результате этой операции по сравнению с другими методами обеспечивается наиболее полная медицинская и социальная реабилитация больных с терминальной стадией хронической болезни почек [2, 7].

В ходе развития науки значительно улучшились результаты аллотрансплантации почки (АТП). В российских трансплантационных центрах в 2009 г. средняя годовичная выживаемость почечных аллотрансплантатов (ПАТ), полученных от трупных доноров, составила 91,5%, двухлетняя – 88,2, трехлетняя – 86,6, четырехлетняя – 81,3%, пятилетняя – 84,4, а при родственной трансплантации – 96,9, 95,6, 93,5, 89,7 и 84,4% соответственно [2].

Важнейшую роль в распознавании чужеродного биологического материала играет главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) – большая группа тесно сцепленных генов, обладающих крайне выраженным полиморфизмом. Эти гены кодируют специфические мембранные белки –

главные человеческие лейкоцитарные антигены (human leucocyte antigens, HLA).

В крупном ретроспективном исследовании установлено, что совместимость по HLA – важнейший фактор, определяющий долгосрочную выживаемость ПАТ [13]. В США проведено фундаментальное исследование [7], в котором проанализированы результаты 159 119 трансплантаций почки от трупного донора и 83 471 от живого за 20-летний период (1988-2007 гг.). Отмечено, что период полужизни ПАТ вырос с 8 до 10 лет при трансплантации трупных почек и с 12 до 18 при пересадке от живого донора. Оценивались также результаты трансплантаций в зависимости от совместимости по HLA. Разница в 10-летней выживаемости ПАТ между 6 совпадениями и без совпадений составила 10% с длительностью полужизни ПАТ 11,6 и 8,6 лет соответственно, причем почти треть аллотрансплантатов в период с 1996 по 2005 г. была пересажена с полным несовпадением по HLA, а 15% – с полным совпадением. Все это подчеркивает важность понимания иммунологических аспектов трансплантации почки для увеличения выживаемости трансплантатов путем снижения риска развития и повышения эффективности лечения отторжения ПАТ.

Даже в эпоху современной иммуносупрессии несовпадение по HLA ухудшает прогноз выживания ПАТ. В уже ставшем классическим руководстве G.M. Danovich и соавт. [3] отмечено, что 10-летняя выживаемость при трансплантации почки между HLA-идентичными людьми составляет 77%, тогда как при отсутствии совпадений – 46%. W.H. Lim и соавт. [23] также считают, что несовпадение по HLA ухудшает прогноз для долгосрочного функционирования ПАТ: увеличение количества несовпадений по HLA-A, -B и -DR связано со статистически значимым более высоким риском развития отторжения. В более современных исследованиях [1, 11, 12] авторы подчеркивают, что наибольшее влияние на выживаемость ПАТ оказывает количество совпадений по HLA-DR. Так, В.Ю. Абрамов и соавт. сообщают, что при полном совпадении по этому антигену трехмесячная выживаемость ПАТ составила 98%, при несовпадении по одному антигену – 86%, по двум – 81% [1].

Формально несовпадение по HLA может создавать предпосылки для ухудшения выживаемости реципиентов, поскольку даже современная противокризисная терапия значительно повышает риск развития инфекций. С широким внедрением валганцикловира, вальцита для профилактики и лечения вирусных инфекций результаты несколько улучшились. Однако при развитии серьезных грибковых и бактериальных инфекций у реципиентов ПАТ отмечаются быстрое прогрессирование инфекционного процесса и высокая летальность.

Антитела de novo. Известно, что несовпадение по HLA, особенно II класса, способствует образованию донорспецифических антител de novo, что значительно повышает риск развития антителоопосредованного острого отторжения и утраты ПАТ [32]. При этом гуморальные кризы – самый неблагоприятный тип острого отторжения, часто приводящий к хронической нефропатии ПАТ и значительно ухудшающий прогноз [30].

Образование антител de novo в результате несовпадения по антигенам HLA ухудшает прогноз при повторной АТП. Только 10% реципиентов, перенесших АТП от донора без несовпадений по HLA и ожидающих повторную трансплантацию в связи с утратой функции ПАТ, имеют предсуществующие антитела. При увеличении количества несовпадений доля пациентов с предсуществующими антителами увеличивается до 37% [31]. При этом сам процесс отторжения приводит к десенсибилизации даже изначально несенсибилизированных реципиентов. Так, M. Arnol и соавт. сообщают, что если предыдущий ПАТ был потерян в связи с острым отторжением, то это вдвое повышает риск утраты ПАТ после повторной АТП [5].

Считается, что донорспецифические антитела de novo можно обнаружить примерно у половины реципиентов с острым отторжением и у 95% больных, в био-

птатах которых выявлены депозиты C4d [30], причем в большинстве случаев антитела образуются в течение первых трех месяцев после АТП [4]. Несовпадение по HLA-DQ – антигену, который, как правило, не учитывается при рутинном подборе пары «донор–реципиент», – предрасполагающий фактор для образования антител de novo, что значительно ухудшает прогноз [9, 28]. По данным M. Willicombe и соавт. [32], у 18% реципиентов ПАТ в сроки до 5 лет после АТП были обнаружены донорспецифические HLA-антитела, причем у половины из них – к антигену DQ. Эти больные имели значительно более высокий риск развития острого отторжения, трансплантационной гломерулопатии и утраты ПАТ. Несовпадение по DR и DQ выражено способствовало развитию антител de novo. При этом сочетание HLA-A, -B или -DR антител с HLA-DQ может еще больше ухудшить прогноз выживаемости ПАТ [9].

J.M. Devos и соавт. обнаружили через два года после АТП донорспецифические антитела у 18% реципиентов, у 77% из которых имелись HLA-DQ-антитела: у 53% – изолированно, у 24% – в сочетании с HLA-A, -B или -DR антителами. В течение этого срока у 22% реципиентов с антителами de novo отмечены эпизоды острого отторжения, у реципиентов без антител – в 11%. Образование данных антител способствует статистически значимому повышению уровня креатинина в крови, протеинурии и снижению выживаемости ПАТ через три года после АТП [9], а также снижению 5-летней выживаемости [17]. HLA-DQ-антитела могут быть маркером хронического активного или субклинического острого отторжения [10].

Среди исходно несенсибилизированных реципиентов доля больных с антителами de novo достигает 12 случаев на 100 реципиентов через год после АТП и ежегодно возрастает. Образование антител наиболее выражено происходит в течение именно первого года после операции, в дальнейшем встречаемость антител de novo увеличивается на 4-5 случаев на 100 реципиентов в год. Обнаружено, что несовпадение по HLA-DQ – предрасполагающий фактор для образования антител. Очевидна важность послеоперационного мониторинга в связи с тем, что каждый год после АТП доля больных с наличием антител de novo возрастает примерно на 5% даже среди исходно несенсибилизированных реципиентов [28]. Эти результаты согласуются и с современными исследованиями других авторов. По данным A.I. Sánchez-Fructuoso и соавт., через три года 15% исходно несенсибилизированных реципиентов ПАТ имели HLA-антитела de novo [29]. Другие авторы отмечают, что доля больных, имеющих донорспецифические антитела de novo через три года после АТП, достигает 25%. При этом практически все исследователи признают тот факт, что появление данных антител – признак высокого риска развития криза отторжения, ухудшения функции и утраты ПАТ [10].

Таким образом, в результате как увеличения числа сенсibilизированных реципиентов, так и нарастания титра антител с удлинением срока после трансплантации значительно возрастает риск не только развития криза отторжения, но и полной утраты функции ПАТ. Это связано с тем, что поздние кризы отторжения в наибольшей степени ухудшают прогноз выживаемости ПАТ: при развитии ранних (до года после АТП) кризов 5- и 8-летняя выживаемость составляет 91,5 и 70,2%, при поздних – 54,1 и 30% соответственно [33].

Предсенсibilизация. Особую проблему представляет собой АТП у предсенсibilизированных реципиентов, имеющих в крови предсуществующие антитела. Несмотря на оптимизацию протоколов иммуносупрессии, такие пациенты имеют значительно более высокий риск развития антителоопосредованного острого отторжения [19]. Установлено, что титр предсуществующих антител (как правило, класса IgG) имеет прямую связь с риском развития острого отторжения и обратную с выживаемостью ПАТ [20, 24]. До 25% больных, находящихся в листе ожидания в США, имеют панель реактивных антител (panel-reactive antibodies, PRA) более 5%, в Европе – до 14%. По данным других авторов, в зависимости от метода определения антител до 20-40% больных, находящихся в листе ожидания, имеют предсуществующие антитела к различным донорским антигенам. В России такая обобщающая статистика, к сожалению, отсутствует, в связи с чем высокосенсibilизированным пациентам приходится длительно ожидать донорскую почку [15, 31].

Сенсibilизация, как правило, происходит в результате переливаний крови и предшествующих трансплантаций, а также в ходе беременности. Приблизительно 15-25% женщин имеют предсуществующие антитела после первой беременности и 50-60% – после второй. Цитотоксическая В-клеточная реактивность обнаруживается в листе ожидания у 20% пациентов, которые перенесли переливание крови, у 40% после 10 переливаний и у 70% – после 20.

Важным для трансплантологии аспектом является возможность сенсibilизации при АТП, что значительно ухудшает прогноз при повторной операции. Антитела класса IgG определяются примерно у 64% пациентов, ожидающих повторную АТП, у 84%, ожидающих третью, и у 92% – четвертую [31]. По данным же отечественных авторов, больше половины больных, ожидающих повторную АТП, одновременно имеют антитела к HLA как I, так и II класса [4]. Чем меньше было несовпадений по HLA при первой трансплантации, тем ниже будет сенсibilизация реципиента при повторной АТП [11, 12]. При этом количество несовпадений по HLA имеет прямую и статистически значимую связь с ухудшением выживаемости ПАТ также у предсенсibilизированных пациентов (PRA>80%) даже при отсутствии донорспецифичности [27].

Приоритет: совпадения по HLA или продолжительность ишемии? Нет единого мнения относительно того, что оказывает большее влияние на выживаемость ПАТ: совпадение по HLA или продолжительность консервации почек. Так, R.J. Johnson и соавт., проведя ретроспективное исследование, пришли к выводу, что количество совпадений по HLA наравне со временем консервации остается одним из ключевых факторов, определяющих долгосрочный прогноз выживания ПАТ [16].

I.I. Doxiadis и соавт. рассматривают время «холодовой» ишемии как один из основных факторов, повреждающих ПАТ, причем более важный, чем количество совпадений по HLA I класса. Авторы предполагают, что распределение донорских почек преимущественно с учетом максимального совпадения по HLA-DR и совпадений по HLA-A и -B как дополнительных факторов может улучшить результаты АТП. Это позволит уменьшить время «холодовой» ишемии благодаря тому, что можно будет более эффективно распределять органы по территориальному принципу и не транспортировать их в отдаленные районы [11, 12]. W.J. Burlingham и соавт., напротив, установили, что при отсутствии несовпадений по HLA наблюдается увеличение 8-летней выживаемости по сравнению с результатами АТП при полном несовпадении даже при увеличении времени «холодовой» ишемии [6].

Не-HLA-антитела. Даже полное совпадение по основным HLA I и II классов не гарантирует отсутствия эпизодов острого отторжения в послеоперационном периоде. Интересно исследование G. Opelz, в котором автор проанализировал результаты АТП при отсутствии HLA-несоответствий. У реципиентов без предсуществующих антител 10-летняя выживаемость ПАТ была значительно выше, чем у реципиентов с их наличием (72 против 55-63% соответственно). Это доказывает, что в отторжении принимают участие не только HLA-антитела [25]. Оно может быть также обусловлено антителами к минорным антигенам гистосовместимости – крайне полиморфным по функции и строению белкам, которые различаются даже у монозиготных близнецов. Связываясь с лигандом, они способны активировать клетки CD4 и CD8, инициируя иммунный ответ, проявляющийся в виде реакции отторжения даже при отсутствии HLA-антител [26].

Примером минорных антигенов могут быть антигены, кодируемые цепью высокополиморфных генов, расположенных рядом с локусами MHC класса I: HLA-A и -B (MHC class I chain-related antigen A, B – MICA, MICB). MICA (-B) являются стресс-индуцированными антигенами и представлены на эндотелиальных клетках, моноцитах, кератоцитах, фибробластах и клетках эпителия кишечника, но в отличие от «канонических» не участвуют в презентации антигенов Т-клеткам. Лигандом для MICA (-B) являются молекулы NKG2D

– активирующий рецептор клеток NK и CD8. Взаимодействие MICA (-B) с лигандом может активировать клеточную цитотоксичность. Имеются современные данные литературы, что MICA-антитела у пациентов с острым или сверхострым отторжением встречаются значительно чаще, чем у больных без признаков отторжения [35].

Несовпадение по этим антигенам также способствует образованию специфических MICA (-B) антител *de novo*, что негативно сказывается на долгосрочной выживаемости ПАТ. В крупном современном исследовании, проведенном Y. Zou и соавт., установлено, что MICA-антитела были обнаружены у 11% реципиентов, что ассоциировалось с высоким риском развития отторжения. При этом влияние наличия данных антител на снижение выживаемости ПАТ было наиболее очевидно при 5-6 совпадениях по фенотипу основных HLA [8, 36]. Наличие MICA-антител сопряжено с ухудшением функции ПАТ в долгосрочной перспективе (более 10 лет наблюдения) [22].

Роль MICA-антител в развитии острого отторжения также подтверждает тот факт, что они весьма часто обнаруживаются у пациентов с C4d-позитивным отторжением [34]. К появлению предсуществующих MICA-антител предрасполагают предшествующие АТП, гемотрансфузии и беременности [21].

Особенности пары «донор–реципиент». Установлено, что гендерное несоответствие в паре «донор–реципиент» повышает риск развития отторжения. Это может быть обусловлено наличием минорных антигенов, кодируемых генами Y-хромосомы (т.н. H-Y антиген, H-Y-эффект). Однако при АТП H-Y-антиген все же, по-видимому, не играет ключевой роли, поскольку на клетках ПАТ он экспрессируется слабее, чем в кровеносной ткани [26].

Гипотеза о влиянии гендерных различий пары «донор–реципиент» подтверждена также и рядом других исследований [14, 18]. Очевидно, что при АТП в пределах одного пола результаты выживаемости ПАТ несколько лучше. Тем не менее подобные различия статистически значимы лишь в крупных исследованиях, что свидетельствует о второстепенной роли минорных антигенов в развитии реакции отторжения. При этом следует учитывать, что помимо основных HLA существует множество других антигенных систем, способных инициировать данную реакцию.

Таким образом, несовпадение по HLA, а также другим антигенам является фактором риска развития реакции отторжения, однако степень этого влияния остается предметом дискуссий, особенно в условиях применения современных протоколов иммуносупрессии. В то же время иммунологическая совместимость, главным образом, по HLA, – один из важнейших иммунологических факторов, определяющих долгосрочную выживаемость ПАТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.Ю., Тарабарко Н.В., Мойсюк Я.Г. и др. Совместимость по общим HLA-DR-антигенам эффективно предупреждает раннюю утрату трансплантата почки // Вестн. транспл. искусств. органов. 2006. №5. С.12-17.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // Нефрол. диал. 2011. №3. С.150-264.
3. Данович Г.М. Трансплантация почки / пер. с англ. под ред. А.Г. Мойсюка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С.54-138.
4. Сушков А.И., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г. Роль предсуществующих и *denovo*-антидонорских антител при трансплантации почки // Вестн. транспл. искусств. органов. 2012. №1. С.84-91.
5. Arnol M., Prather J.C., Mittalhenkle A. et al. Long-term kidney regraft survival from deceased donors: risk factors and outcomes in a single center // Transplantation. 2008. V.86, No.8. P.1084-1089.
6. Burlingham W.J., Muñoz del Rio A., Lorentzen D. et al. HLA-A, -B, and -DR zero-mismatched kidneys shipped to the University of Wisconsin, Madison, 1993-2006: superior graft survival despite longer preservation time // Transplantation. 2010. V.90, No.3. P.312-318.
7. Cecka J.M. Kidney transplantation in the United States // Clin. Transpl. 2008. P.1-18.
8. Cox S.T., Stephens H.A., Fernando R. et al. Major histocompatibility complex class I-related chain A allele mismatching, antibodies, and rejection in renal transplantation // Hum. Immunol. 2011. V.72, No.10. P.827-834.
9. Devos J.M., Gaber A.O., Knight R.J. Donor-specific HLA-DQ antibodies may contribute to poor graft outcome after renal transplantation // Kidney Int. 2012. V.82, No.5. P.598-604.
10. Devos J.M., Patel S.J., Burns K.M. et al. De novo donor specific antibodies and patient outcomes in renal transplantation // Clin. Transpl. 2011. P.351-358.
11. Doxiadis I.I. Compatibility and kidney transplantation: the way to go // Front Immunol. 2012. V.3. P.111.
12. Doxiadis I.I., Rahmel A., Claas F.H. Towards kidney allocation on basis of HLA-DR compatibility // Clin. Transpl. 2010. P.61-64.
13. Freitas M.C. Kidney transplantation in the US: an analysis of the OPTN/UNOS registry // Clin. Transpl. 2011. P.1-16.
14. Gratwohl A., Döhler B., Stern M., Opelz G. H-Y as a minor histocompatibility antigen in kidney transplantation: a retrospective cohort study // Lancet. 2008. V.372, No.9632. P.49-53.
15. Huber L., Lachmann N., Dürer M. et al. Identification and therapeutic management of highly sensitized patients undergoing renal transplantation // Drugs. 2012. V.72, No.10. P.1335-1354.
16. Johnson R.J., Fuggle S.V., O'Neill J. et al. Factors influencing outcome after deceased heart beating donor kidney transplantation in the United Kingdom: an evidence base for a new national kidney allocation policy // Transplantation. 2010. V.89, No.4. P.379-386.
17. Kanter Berga J., Pallardo Mateu L.M., Beltran Catalan S. et al. Donor-specific HLA antibodies: risk factors and outcomes after kidney transplantation // Transplant. Proc. 2011. V.43, No.6. P.2154-2156.

18. Kim S.J., Gill J.S. H-Y incompatibility predicts short-term outcomes for kidney transplant recipients // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. V.20, No.9. P.2025-2033.
19. Lee K.W., Kim S.J., Lee D.S. et al. Effect of panel-reactive antibody positivity on graft rejection before or after kidney transplantation // Transplant. Proc. 2004. V.36, No.7. P.2009-2010.
20. Lefaucheur C., Loupy A., Hill G.S. et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation // J. Am. Soc. Nephrol. 2010. V.21, No.8. P.1398-1406.
21. Lemy A., Andrien M., Wissing K.M. et al. Major histocompatibility complex class 1 chain-related antigen and antibodies: sensitizing events and impact on renal graft outcomes // Transplantation. 2010. V.90, No.2. P.168-174.
22. Li Z., Luo M., Qiu J. et al. Detection of antibodies against major histocompatibility complex class I-related chain A in long-term renal graft recipients // Exp. Clin. Transplant. 2012. V.10, No.3. P.239-242.
23. Lim W.H., Chadban S.J., Clayton P. et al. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients // Clin. Transplant. 2012. V.26, No.4. E428-E437.
24. Meng H.L., Jin X.B., Li X.T. et al. Impact of human leukocyte antigen matching and recipients' panel reactive antibodies on two-year outcome in presensitized renal allograft recipients // Chin. Med. J. (Engl.). 2009. V.122, No.4. P.420-426.
25. Opelz G. Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies // Lancet. 2005. V.365, No.9470. P.1570-1576.
26. Pabón M.A., Navarro C.E., Martín R. et al. Minor histocompatibility antigens as risk factor for poor prognosis in kidney transplantation // Transplant. Proc. 2011. V.43, No.9. P.3319-3323.
27. Paramesh A.S., Zhang R., Baber J. et al. The effect of HLA mismatch on highly sensitized renal allograft recipients // Clin. Transplant. 2010. V.24, No.6. E247-E252.
28. Rebellato L.M., Everly M.J., Haisch C.E. et al. A report of the epidemiology of de novo donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in «low-risk» renal transplant recipients // Clin. Transpl. 2011. P.337-340.
29. Sánchez-Fructuoso A.I., Santiago J.L., Pérez-Flores I. et al. De novo anti-HLA antibodies in renal allograft recipients: a cross-section study // Transplant. Proc. 2010. V.42, No.8. P.2874-2876.
30. Sureshkumar K.K., Hussain S.M., Carpenter B.J. et al. Antibody-mediated rejection following renal transplantation // Expert. Opin. Pharmacother. 2007. V.8, No.7. P.913-921.
31. Süsal C., Morath C. Current approaches to the management of highly sensitized kidney transplant patients // Tissue Antigens. 2011. V.77, No.3. P.177-186.
32. Willicombe M., Brookes P., Sergeant R. et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated With a Significant Risk of Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy // Transplantation. 2012. V.94, No.2. P.172-177.
33. Wu J., Chen J., Wang Y. et al. Impact of acute rejection episodes on long-term renal allograft survival // Chin. Med. J. (Engl.). 2003. V.116, No.11. P.1741-1745.
34. Zhang M., Lu F.M., Qu L.X. et al. Serum major-histocompatibility-complex class I-related chain A antibody detection for the evaluation of graft dysfunction in renal allograft recipients // Chin. Med. J. (Engl.). 2011. V.124, No.14. P.2127-2131.
35. Zou Y., Stastny P. Antibodies against major histocompatibility complex class I-related chain A in transplant recipients // Chin. Med. J. (Engl.). 2011. V.124, No.5. P.764-770.
36. Zou Y., Stastny P., Süsal C. et al. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection // N. Engl. J. Med. 2007. V.357, No.13. P.1293-1300.

CONTENTS

MODERN INVASIVE AND NON-INVASIVE DIAGNOSTIC TECHNOLOGIES AND THERAPEUTIC METHODS IN MEDICINE

<i>Gegenava B.B., Vishnyakova M.V., Kiseliov A.M., Vashchenko A.B., Demidov I.N., Vishnyakova M.V. (jnr.)</i>	
Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformation using three-dimensional navigation	3
<i>Mravyan S.R., Shuginin I.O., Pronina V.P., Terpigorev S.A.</i>	
Gestation of patients with Eisenmenger's syndrome: is it always contraindicated?.....	8
<i>Khomyakova E.N., Sergushev S.G., Ryabtseva A.A., Andryukhina O.M.</i>	
Detection of optical density of the macular pigment in secondary gestation	14
<i>Misnikova I.V., Dreval A.V., Lakeeva T.S.</i>	
Effect of metformin and pyoglitazon on the risk factors of cardiovascular pathology diagnosed during screening of patients with type 2 diabetes mellitus.....	23
<i>Stadnik S.N.</i>	
Peculiarities of clinical course of dyscirculatory encephalopathy in patients with atrial fibrillation.....	29
<i>Mitina T.A., Golenkov A.K., Baryshnikov A.Yu., Karaulov A.V., Trifonova E.V., Chernykh Yu.B., Katayeva E.V., Lutskeya T.D., Vysotskaya L.L., Dudina G.A., Zacharov S.G., Fomin A.M., Lyubimova N.V., Kogarko I.N.</i>	
Assessment of the residual tumor in patients with multiple myeloma based on the analysis of the free light chains of immunoglobulins in blood serum	33
<i>Nikitin A.A., Chukumov R.M., Iljin M.V., Egorova M.V., Nikitin D.A.</i>	
Substitution of condylar process endoprosthesis with variable head height for defects of mandibular joint process in children and teenagers	37

MEDICO-SOCIAL PROBLEMS AND QUESTIONS OF PUBLIC HEALTH CARE ORGANIZATION

<i>Kozyaikin V.V., Kotov S.V., Isakova E.V., Kel N.V., Belova Yu.A.</i>	
The prevalence of arterial hypertension as one of the leading factors of the stroke risk in the Moscow Region on the example of the small regional settlement.....	45
<i>Koretskaya L.R., Shapovalova M.A.</i>	
Hospital medical help in the neurological practice as a medical-and-economical problem	52

SCIENTIFIC REVIEWS, LECTURES

<i>Lapik I.A.</i>	
The features of micronutrient status in patients with type 2 diabetes mellitus	56
<i>Krstic M., Zulkarnayev A.B., Vatazin A.V., Prokopenko E.I.</i>	
Pathogenic mechanisms of septic nephropathy of the renal transplants and the search for ways of solving this problem with selective use of modern extracorporeal methods	61
<i>Kogonia L.M., Kornilova A.G.</i>	
Metastatic cancer of the stomach (what's new in drug therapy).....	65
<i>Rusanova E.V., Niyazmatov A.G., Protas I.M.</i>	
The role of endotoxin in development of suppurative-septic diseases and methods of endotoxin level determination in blood	70
<i>Dasayeva L.A.</i>	
The difficulties in diagnostics of the chronic pyelonephritis	75
<i>Vatazin A.V., Zulkarnayev A.B., Dmitrieva N.G., Jakovchik O.N., Fedulkina V.A.</i>	
Role of HLA in renal transplant rejection	79

Редакторы: Шахриманьян Л.И., Заранкина Л.Ю., Мачульская Ю.Н.

Корректоры: Грибкова М.Ю., Ситникова Л.Н., Должкова М.С.

Дизайн и компьютерная верстка: Кузнецов А.А.

Подписано в печать 18.07.2013. Формат 60x84/8. Гарнитура «Calibri». Печать офсетная.

Усл. печ. 10,5 л. Тираж 1000 экз. Заказ №126

ИПО «У Никитских ворот», 121069, г. Москва, ул. Большая Никитская, д. 50/5,

тел.: 690-67-19, www.uniki.ru

ISBN 978-5-98511-220-7



9 785985 112207