

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

# Вестник МЕДСИ

ИЮЛЬ – СЕНТЯБРЬ  
2011

№12

Новые подходы к лечению  
аутоиммунных ревматических заболеваний.  
Анти В-клеточная терапия

Иммунохимические маркеры  
опухолевого роста или как мы можем  
выявлять рак на начальных стадиях развития

Современные стационар-замещающие  
технологии – новый путь повышения  
эффективности и доступности  
чрескожных коронарных вмешательств

Бронхиальная астма:  
новые перспективы в терапии

Проблема лекарственной болезни:  
пути решения

Семейная гиперхолестеринемия:  
скрининг, диагностика и лечение взрослых и детей

Острый гангренозный калькулезный  
холецистит в сочетании с механической желтухой

M—E—D—C—И

**РЕДАКЦИЯ**

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

Коновалов Г. А.

*Шеф-редактор*

Николаева Э. Л.

*Научный секретарь*

Никифорова Д. А.

*Фоторедактор*

Варганова Р. П.

*Дизайн-центр*

Чиквашвили Г. Р.

*Цветокорректор*

Попов Д. С.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

Абельцев В. П.

*доктор медицинских наук, профессор*

Дженжера Е. Н.

*кандидат медицинских наук*

Емельянов С. И.

*доктор медицинских наук, профессор*

Зубарев А. В.

*доктор медицинских наук, профессор*

Кешелава В. В.

*доктор медицинских наук, профессор*

Киселёва Т. Н.

*доктор медицинских наук, профессор*

Нестерова И. В.

*доктор медицинских наук, профессор*

Рошковский В. М.

*доктор медицинских наук, профессор*

Северцев А. Н.

*доктор медицинских наук, профессор*

Соколов П. Л.

*доктор медицинских наук*

Чучалин А. Г.

*доктор медицинских наук, профессор,*

*академик РАМН*

Шахнович В. А.

*доктор медицинских наук, профессор*

**АДРЕС РЕДАКЦИИ**

Москва, Грузинский пер., д. 3а

Телефон (495) 254-44-36

Факс (495) 254-44-93

E-mail: daria@medsi.ru

Учредитель ЗАО ГК «МЕДСИ»

Тираж 5000 экз.

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала «Вестник «МЕДСИ» ссылка на журнал обязательна. Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации

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

**СОДЕРЖАНИЕ**

**2.** Миссия «Медси»

**3.** Новости «Медси»: Конференция Центра Неврологии «Медси» – «Актуальные вопросы клинической ангионеврологии». Председатели – руководитель Центра Неврологии «Медси», профессор В. А. Шахнович и врач-невролог отделения экспресс-диагностики, к.м.н. М. И. Кадомская. Заседание Научного Совета ГК «Медси». Доклад Председателя Научного Совета ГК «Медси», профессора Г. А. Коновалова о проведенной научной работе. Выборы новых членов в состав Научного Совета ГК «Медси». Доклад члена Научного Совета ГК «Медси», профессора С. К. Соловьева «Новые подходы к лечению аутоиммунных ревматических заболеваний. Анти В-клеточная терапия» (подготовлен совместно с директором НИИР РАМН, академиком РАМН, профессором Е. Л. Насоновым). Доклад члена Научного Совета ГК «Медси», профессора А. Б. Полетаева «Иммуннохимические маркеры опухолевого роста или как мы можем выявлять рак на начальных стадиях развития»

**25.** Современные стационар-замещающие технологии – новый путь повышения эффективности и доступности чрескожных коронарных вмешательств. Ю. Г. Матчин, д.м.н., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях. ФГУ «РКНПК МЗСР РФ», член Научного Совета ГК «Медси». О. Б. Привалова, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии ГКБ 51 департамента здравоохранения г. Москвы, соискатель

**41.** Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии. А. Г. Чучалин, академик РАМН, д.м.н., профессор. Директор института пульмонологии МЗСР РФ, главный терапевт МЗСР РФ, член Научного Совета ГК «Медси»

**54.** Проблема лекарственной болезни: пути решения. В. Ф. Учайкин, академик, д.м.н., профессор. Президент Ассоциации педиатров-инфекционистов, зав. кафедрой детских инфекций РГМУ РАМН, член Научного Совета ГК «Медси», О. Б. Ковалев, д.м.н., профессор, А. Л. Россина, к.м.н. ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗСР РФ. Кафедра инфекционных болезней у детей педиатрического факультета

**63.** Семейная гиперхолестеринемия: скрининг, диагностика и лечение взрослых и детей. Клиническое руководство, подготовленное группой экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной Ассоциации США

**76.** Острый гангренозный калькулезный холецистит в сочетании с механической желтухой у больной 93 лет. В. П. Кочуков, д.м.н., ведущий хирург, Е. Г. Островерхова, А. А. Ложкевич, А. Л. Степняк, И. В. Валиков, Е. Ю. Адева, И. А. Казьмин. ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ. Главный врач – к.м.н., заслуженный врач РФ С. И. Дорохов

**79.** Новости мировой медицины

# МИССИЯ «МЕДСИ»

## **«МЕДСИ» НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПЕРЕД СВОИМИ ПАЦИЕНТАМИ:**

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

## **«МЕДСИ» НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПЕРЕД СВОИМ КОЛЛЕКТИВОМ:**

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

## **«МЕДСИ» НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПЕРЕД СВОИМИ АКЦИОНЕРАМИ:**

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

## **«МЕДСИ» НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПЕРЕД ГОСУДАРСТВОМ:**

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



*Доверяя медицинскому центру «МЕДСИ» самое ценное — здоровье, наши пациенты могут быть уверены в беспрекословном исполнении принципов, сформулированных в Миссии «МЕДСИ».*

*Наша основная задача — осуществление своевременной профилактики, информативной диагностики и качественного лечения пациентов*

# НОВОСТИ «МЕДСИ»

## КОНФЕРЕНЦИЯ ЦЕНТРА НЕВРОЛОГИИ «МЕДСИ»

3 октября 2011 г. в Клинико-диагностическом центре «Медси» состоялась научно-практическая конференция по актуальным вопросам клинической ангионеврологии.

Тема конференции — «Актуальные вопросы клинической ангионеврологии». В конференции участвовали профильные специалисты клиник «Медси» Москвы и Московской области. С приветственным словом к собравшимся обратился Научный руководитель ГК «Медси», Председатель Научного Совета ГК «Медси», профессор Г. А. Коновалов. Затем, руководитель Центра Неврологии, профессор В. А. Шахнович рассказал о структуре и планах развития Центра Неврологии «Медси» на Белорусской.



На конференции выступили ведущие российские специалисты в области неврологии, лучевой и ультразвуковой диагностики, иммунологии. Тематами их докладов стали: «Взгляд невролога на проблему ангионеврологии» (профессор, д.м.н. В. А. Шахнович); «Современные тенденции ультразвуковой диагностики в ангионеврологии» (профессор, д.м.н. Г. И. Кунцевич); «Возможности ультра-

звуковых технологий в определении нестабильных атеросклеротических бляшек» (профессор, д.м.н. Т. В. Балахонова); «Современные возможности нейровизуализации» (к.м.н. Ф. М. Ахмеджанов); «Элинейротест — значение для понимания глубины неврологических нарушений» (д.м.н., профессор А. Б. Полетаев); «Нейрососудистый check-up» (к.м.н. М. И. Кадомская). ■ →

## НАУЧНЫЙ СОВЕТ



### **ЗАСЕДАНИЕ НАУЧНОГО СОВЕТА ГРУППЫ КОМПАНИЙ «МЕДСИ»**

Заседание Научного Совета ГК «Медси» 6 октября открыл Научный руководитель ГК «Медси», Председатель Научного Совета ГК «Медси», профессор Г. А. Коновалов.

Он рассказал о проведенной научной работе. Затем состоялись выборы, в результате которых новы-

ми членами Научного Совета стали: д.м.н., профессор Клиники акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева ММА им. И. М. Сеченова – А. Д. Липман, д.м.н., профессор, хирург Американского Медицинского центра – А. Н. Северцев, д.м.н., старший консультант и руководящий партнер Центра нейрохирургии Швейцарского нейроинститута, профес-

сор – Э. Чеснулис, д.м.н., ведущий хирург «Объединенной больницы с поликлиникой» УД Президента РФ – В. П. Кочуков, к.м.н., вице-президент ЗАО ГК «Медси» – А. Г. Ломакин. На заседании Научного Совета с докладами выступили члены Научного Совета ГК «Медси» – профессор С. К. Соловьев и профессор А. Б. Полетаев. ■

**А. Г. Ломакин**



**В. П. Кочуков**



**А. Д. Липман**



**А. Н. Северцев**



## ДОКЛАД: «НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. АНТИ В-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ»



*С. К. СОЛОВЬЕВ, д.м.н., профессор, зав. лабораторией методов интенсивной терапии НИИР РАМН, член Научного Совета ГК «Медси»  
Директор – Е. Л. НАСОНОВ, академик РАМН, д.м.н., профессор*

Аутоиммунные заболевания включают более 80 нозологических форм, относятся к числу наиболее распространенных и тяжелых болезней человека.

Частота аутоиммунных заболеваний в популяции достигает 8%. Аутоиммунитет составляет основу широкого спектра ревматических болезней, включая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию, системные васкулиты и др. Для лечения аутоиммунных заболеваний в целом и ревматических болезней в частности используется широкий спектр препаратов, обладающих противовоспалительной (глюкокортикоиды – ГК), цитотоксической или иммуносупрессивной (в низких дозах) активностью,

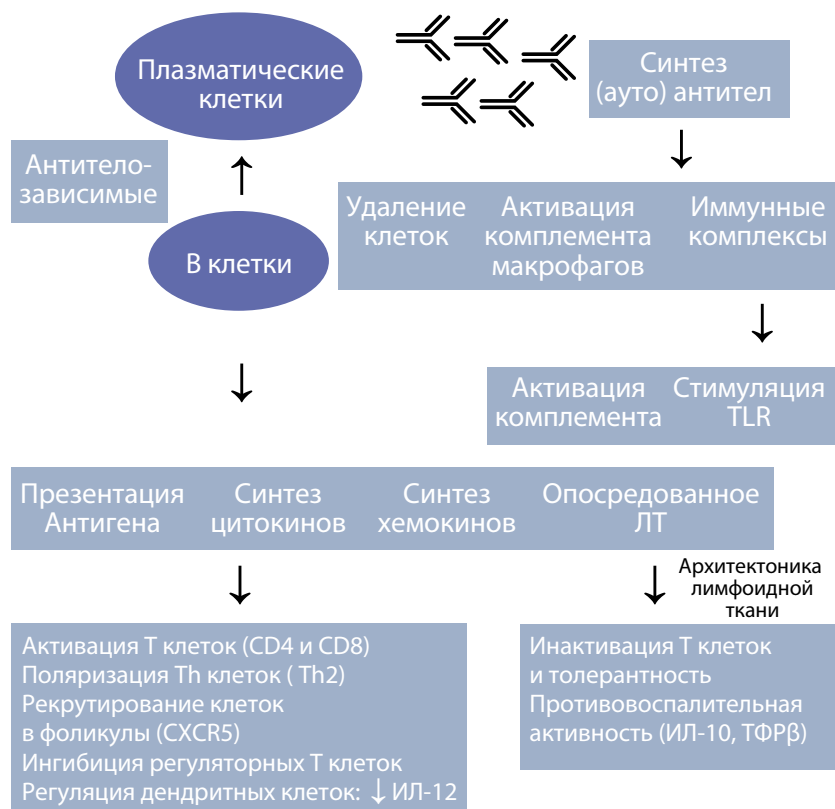
большая часть из которых создавались для лечения злокачественных новообразований или подавления отторжения трансплантата. Рациональное применение этих препаратов в сочетании с экстракорпоральными методами очищения крови в период обострения, позволило существенно улучшить непосредственный и отдаленный прогноз, однако во многих случаях не позволяет контролировать прогрессирование заболевания, развития угрожающих для жизни осложнений или ассоциируется с тяжелыми побочными эффектами.

**Ревматоидный артрит (РА)** – наиболее частое аутоиммунное ревматическое заболевание, распространенность которого в популяции достигает 1,0%, а экономические по-

тери для общества сопоставимы с ишемической болезнью сердца. Хотя в конце 20 века в лечении РА достигнут существенный прогресс, фармакотерапия этого заболевания, по-прежнему, остается одной из наиболее сложных проблем клинической медицины [1].

В настоящее время «золотым» стандартом фармакотерапии РА является метотрексат (МТ) и лефлуномид, эффективность и безопасность которых соответствует современным критериям «медицины, основанной на доказательствах». Однако, терапия «стандартными» БПВП (в первую очередь МТ) в максимально эффективных и переносимых дозах, начиная с самого раннего периода болезни, действительно позволила улучшить непо- →

## Роль В клеток в развитии аутоиммунитета



средственный (подавление боли и воспаления суставов) и даже отдаленный (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов, тем не менее в целом результаты лечения РА до недавнего времени не внушали оптимизма. Примерно у половины больных БПВП недостаточно эффективно контролируют клинические проявления РА и прогрессирование деструктивного процесса в суставах, часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения этих препаратов в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта.

Бурный прогресс биологии и медицины в конце 20 века нашел свое яркое

практическое отражение в расширении возможностей фармакотерапии РА и других воспалительных ревматических заболеваний. С помощью методов биотехнологии были созданы принципиально новые противовоспалительные препараты, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические агенты» («bio-logics»), применение которых, благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания, теоретически хорошо обосновано и позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА. Среди широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, принимающих участие в развитии РА, особое внимание привлечено к фактору некроза опухоли (ФНО)-а, который рассматривается как основной

## РИТУКСИМАБ (Rituximab, MabThera, Roche)

### Генно-инженерные химерные (мышь-человек) анти-CD20

Варибельные участки тяжелых (451 аминокислот) и легких (213 аминокислот) цепей иммуноглобулина мышинового происхождения

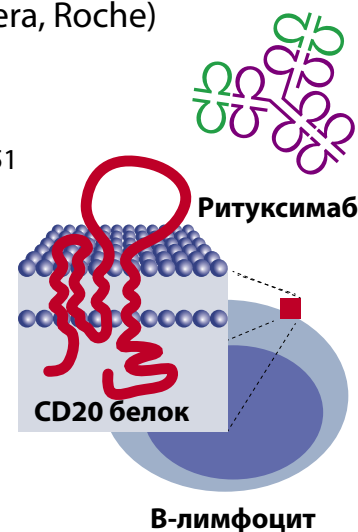
Константный участок каппа цепи IgG<sub>1</sub> человека

Аффинность к CD20 антигену – 8.0 нмоль

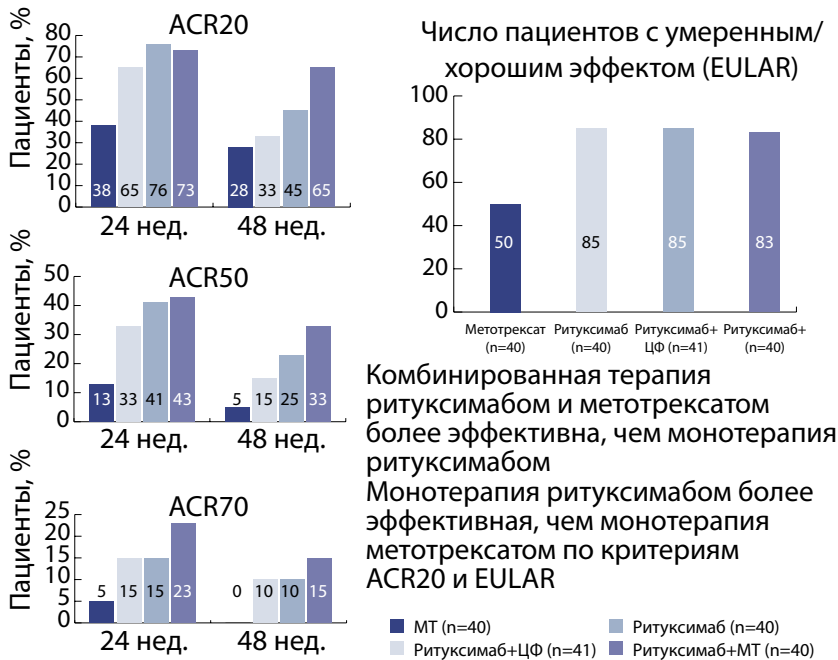
### Длительный T<sub>1/2</sub>

После 2-х инфузий по 1000 мг  
t<sub>1/2</sub> 19-22 сут

Разрабатывался для лечения CD20+ неходжкинских В-клеточных лимфом (низкой градации или фолликулярной) (FDA, 1997)



### Эффективность монотерапии ритуксимабом и комбинированной терапии и циклофосфамидом при РА



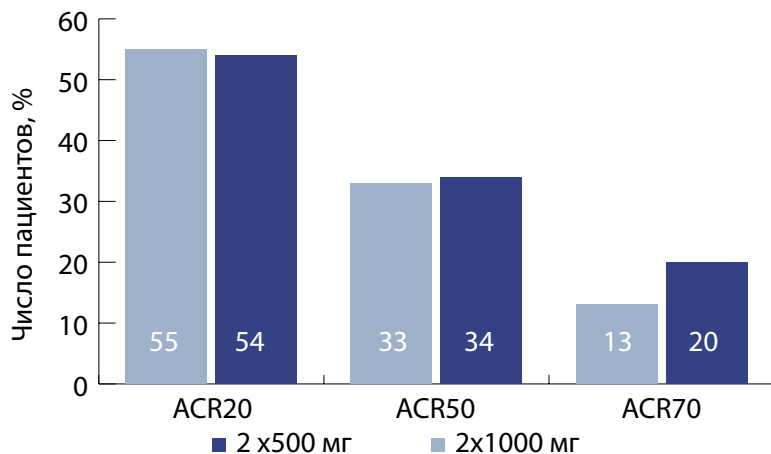
собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО-а. Результаты проведенного анализа, соответствующие критериям «медицины, основанной на доказательствах», свидетельствуют о том, что инфликсимаб и адалимумаб являются эффективными препаратами для лечения РА, резистентного к терапии «стандартными» БПВП, включая МТ. Учитывая современную концепцию фармакотерапии РА, основанную на необходимости ранней агрессивной терапии, анализ результатов применения инфликсимаба и адалимумаба в качестве «первых» БПВП (в сочетании с МТ) при «раннем» РА, представляют особый интерес. Установлено, что у больных с «ранним» РА на фоне комбинированной терапии инфликсимабом и МТ или

цитокин, определяющий развитие синовиального воспаления и остеокласт-опосредованной костной деструкции при артритах. Не удивительно, что именно ФНО-а в настоящее время является важнейшей «мишенью» для так называемой «антицитокиновой» терапии РА и других воспалительных заболеваний суставов, таких как анкилозирующий спондилит и псориатический артрит. Это послужило основанием для разработки группы препаратов — так называемых ингибиторов ФНО-а, блокирующих биологическую активность этого цитокина в циркуляции и на клеточном уровне.

Самый значительный клинический опыт накоплен в отношении препарата инфликсимаб

(ремикеид) — химерных моноклональных антител к ФНО-а. Другим представителем класса ингибиторов ФНО-а является адалимумаб (хумира) — первый и пока единственный препарат, представляющий

### DANCER: эффективность различных доз ритуксимаба при РА



У пациентов с неадекватным ответом на БПВП доза ритуксимаба 500 мг x 2 не отличается по эффективности от дозы 1000 мг x 2

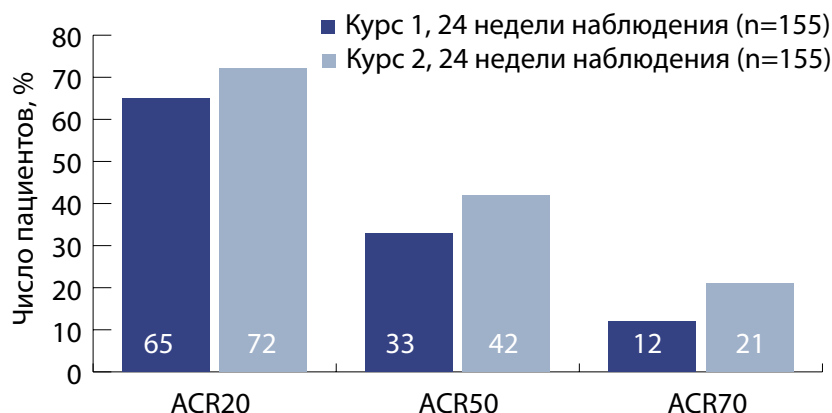


адалimumабом и МТ у большего числа пациентов удается достичь состояния «ремиссии», и добиться существенного замедления прогрессирования деструкции суставов, чем на фоне монотерапии МТ.

### Анти В-клеточная терапия при ревматоидном артрите

Внедрение этих препаратов позволило добиться существенных успехов в лечении РА, которые были недостижимы при применении «стандартных» химических БПВП и глюкокортикоидов (ГК). Тем не менее, примерно 40% пациентов недостаточно реагируют на лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$ , имеют противопоказания к их применению или подвержены тяжелым побочным эффектам. РА – гетерогенное, с точки зрения патогенетических механизмов, заболевание и гиперпродукция ФНО- $\alpha$  является не единственным механизмом

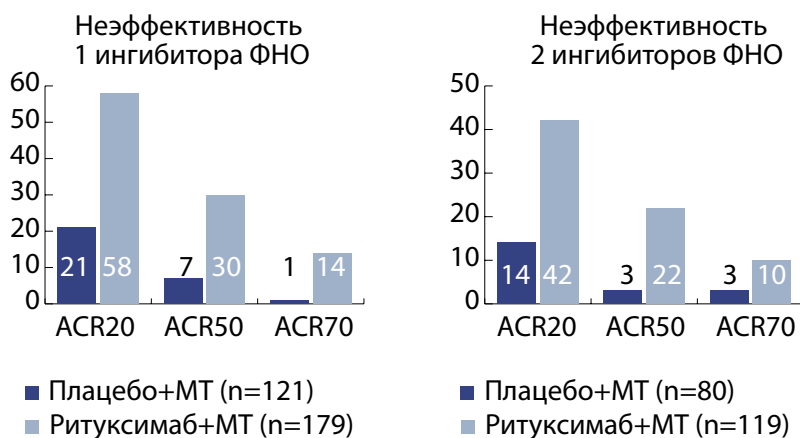
### Повторные курсы ритуксимаба: ответ по ACR через 24 недели по сравнению с исходным



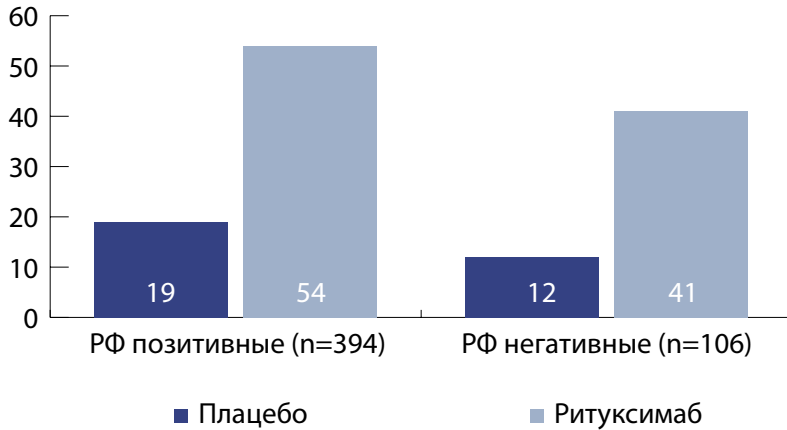
воспаления и тканевой деструкции при РА. Среди разнообразных иммунологических нарушений, лежащих в основе развития аутоиммунных заболеваний, изучение дефектов В-клеточной регуляции вызывает особый интерес, в том числе и с точки зрения разработки новых патогенетически обоснованных подходов к лечению. Напомним, что одна из первых концепций иммунопатогенеза РА основывалась на представлении об этом заболевании не

как о Т-клеточной цитокин зависимой патологии, а В-клеточной иммунокомплексной болезни, в развитии которой основное значение придавали синтезу ревматоидных факторов (РФ). Кроме того, обращалось внимание на то, что при РА и других аутоиммунных ревматических заболеваниях наблюдается увеличение риска В-клеточных неходжскинских лимфом. В-лимфоциты – важный компонент регуляции клеточного (активация Т-клеток) и гуморального (дифференцировка в антитело-продуцирующие плазматические клетки) иммунного ответа, осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом. В-клетки могут принимать активное участие в развитии аутоиммунного процесса при РА за счет различных механизмов: презентирование антигенов Т-лимфоцитам (особенно в позднюю стадию иммунного ответа), синтез аутоантител и цитокинов.

### REFLEX: ответ по ACR у пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО- $\alpha$



**REFLEX: ответ по ACR в зависимости от серопозитивности по ревматоидному фактору 24 неделя**

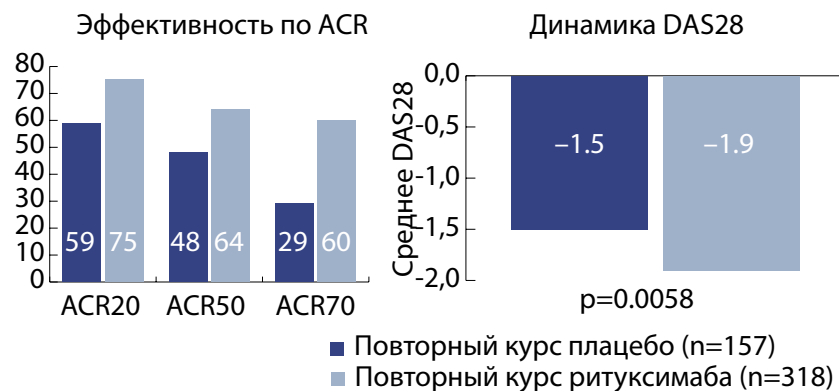


При РА в зоне воспаления суставов образуются эктопические ростковые лимфоидные структуры, состоящие из агрегатов Т и В лимфоцитов. При этом клетки, инфильтрирующие синовиальную оболочку (синовиоциты, дендритные клетки и др.), синтезируют факторы, влияющие на выживаемость, функциональную активность и миграцию В клеток. К ним относятся фактор, активирующий В клетки (BAFF), лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL), СТХ лиганды хемокинов (12 и 13) и лимфотоксин β, интерферон γ, ИЛ-5, ИЛ-15, ФНОα. Особенно сильной антиген-презентирующей способностью обладают В лимфоциты, синтезирующие ревматоидные факторы (РФ), которые могут презентировать иммунные комплексы (ИК) Т лимфоцитам, независимо от типа антигена. Кроме того, некоторые типы ИК (напри-

мер, содержащие хроматин), активируют В клетки (в частности индуцируют синтез РФ) посредством лигандов Toll-подобных рецепторов (особенно TLR9). В многочисленных экспериментальных исследованиях (коллагеновый и другие антиген-индуцированные артриты мыши с дефицитом В клеток) доказано прямое участие аутоантител (РФ и антител к циклическому цитруллинированному пептиду – аЦЦП и др.) в развитии артрита, напоминающего РА человека [22]. При этом

аЦЦП и РФ обнаруживаются в сыворотках условно здоровых людей задолго до клинической манифестации РА. [23]. Патогенный потенциал аутоантител может быть связан с их способностью напрямую (или за счет образования ИК) повреждать органы-мишени за счет Fc рецептора (Р) опосредованной активации системы комплемента или активации лимфоцитов. Все это делает В клетки перспективными терапевтическими мишенями при РА и других аутоиммунных ревматических заболеваниях и служит основанием для изучения эффективности препарата ритуксимаб (Мабтера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) – химерных моноклональных антител к CD20 молекуле В клеток, который с успехом применяется в медицине с 1997 года для лечения В клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Напомним, что в процессе созревания от стволовых клеток в плазматические клетки

**Эффективность повторных курсов ритуксимаба по сравнению с плацебо через 48 недель**



В-лимфоциты проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных дифференцировочных мембранных антигенов. CD20 — клеточный мембранный антиген, экспрессия которого характерна для ранних и зрелых В-лимфоцитов, но не стволовых, ранних пре-В, дендритных и плазматических клеток. Уникальная роль CD20, как мишени для фармакологических воздействий связана с несколькими обстоятельствами. CD20 не высвобождается с мембраны В-лимфоцитов и поэтому не присутствует в свободной (циркулирующей) форме, которая потенциально может препятствовать взаимодействию анти-CD20 антитела с мембранной CD20 молекулой. CD20 не экспрессируется на стволовых, ранних



пре-В и плазматических клетках. Поэтому удаление CD20 В-лимфоцитов не нарушает В-клеточный иммунный ответ. Полагают, что истощение (depletion) В-лимфоцитов под действием ритуксимаба реализуется за счет комбинации

нескольких механизмов, включающих комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза. В свою очередь истощение В клеток может оказывать существенное влияние на основные механизмы развития РА:

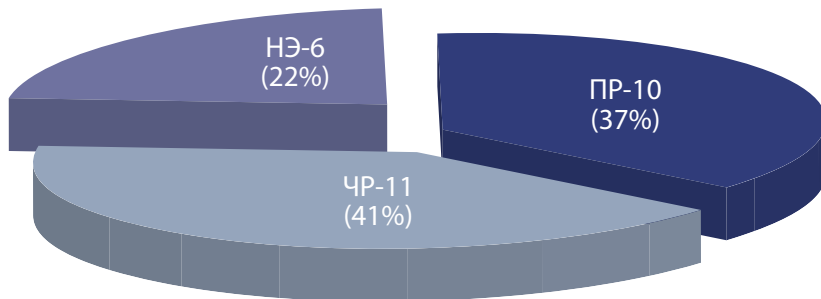
- Нарушение антиген-презентирующей функции В клеток в отношении индукции пролиферации и синтеза цитокинов CD4+ Т клетками.
- Деструкция aberrantных ростковых центров, что приводит к снижению образования аутоантиген-специфичных В клеток памяти, плазматических клеток и синтеза антител.
- Истощение предшественников плазма-

**Фармакотерапия ревматоидного артрита при неэффективности или токсичности ингибиторов ФНО-α**



### Достижение ремиссии через год от начала терапии ритуксимабом

Эффективность терапии РМ у 27 больных ВН



тических клеток, что приводит к подавлению синтеза антител и образованию иммунных комплексов.

- Модуляция активности других аутореактивных клеток за счет нарушения функции Т клеток.
- Активация Т регуляторных клеток (CD4+CD25).
- Подавление синтеза патогенных аутоантител.

Результаты рандомизированных плацебо контролируемых исследований (РПКИ) и многочисленных открытых испытаний, касающихся оценки эффективности и безопасности ритуксимаба при РА суммированы в международных рекомендациях. В первое РКИ вошел 161 пациент с активным РА, получивший лечение не менее 5 БПВП, включая МТ (>10 мг/нед.) в течение 4 и более недель, до начала исследования [32]. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: группа 1 – только МТ (> 10 мг/

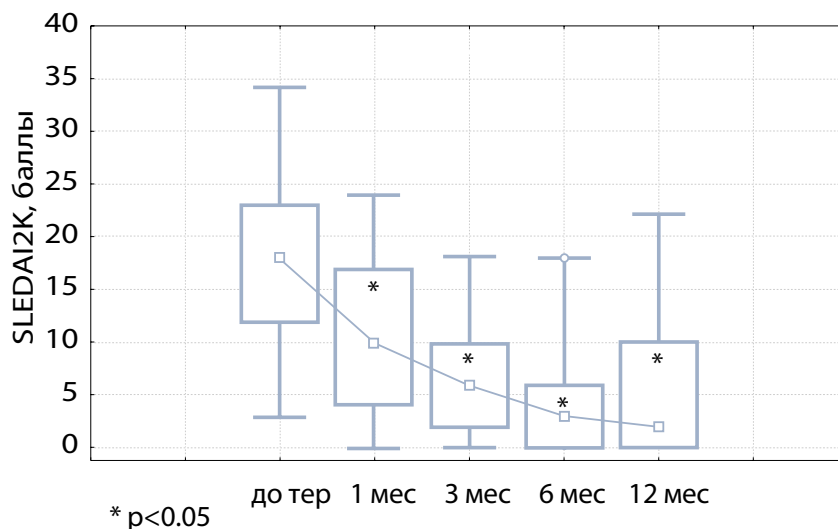
нед.); группа 2 – только ритуксимаб (1 г 2 раза на первый и 15 день); группа 3 – ритуксимаб в той же дозе в сочетании с циклофосфамидом (ЦФ) (750 мг на 3 и 17 дни); группа 4 – ритуксимаб и МТ. Все пациенты получали ГК в течение первых 17 дней испытания (общая доза 910 мг: метилпреднизолон в/в 100 мг в день 1, 3, 15 и 17, в сочетании с преднизолоном п/о 60 мг/день со 2 по 4-7 дни и 30 мг/день с 8 по 14 дни). У пациентов, получавших комбинированную терапию эффективность (число пациентов с ответом по ACR50) была достоверно выше чем у пациентов, получавших монотерапию МТ ( $p < 0.005$ ). По критерию ACR20 у пациентов всех трех групп, получавших ритуксимаб, эффективность была выше, чем на фоне монотерапии МТ ( $p = 0.025-0.001$ ). Наиболее высокая частота ответа по ACR70 имела место у пациентов, получавших ритуксимаб и МТ ( $p = 0.048$  по

сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТ). Сходные данные получены при оценке эффективности ритуксимаба с использованием индекса DAS28. Только у 5% пациентов, леченных МТ, по сравнению с 20% пациентов, получавших ритуксимаб, имел место «хороший ответ» (снижение  $DAS > 1.2$  и низкая активность заболевания –  $DAS28 < 2.4$ ). Число пациентов, «не отвечающих» на терапию (снижение  $DAS < 0.6$  или  $DAS28 > 3.7$ ) составило соответственно 50% в группе, получавшей МТ и 18% ритуксимаб. К 48 неделе в группах пациентов, получавших ритуксимаб, эффект по ACR50 был существенно выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ ( $p = 0.002$ ). В процессе лабораторного исследования в динамике было установлено, что лечение ритуксимабом приводит к быстрому и стойкому снижению титров РФ, а также CD19 клеток (отражает «истощение» В-клеток). Примечательно, что, несмотря на снижение числа В-лимфоцитов, существенного уменьшения концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) у пациентов, получавших ритуксимаб, не отмечено.

В РПКИ DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) [33] вошли паци- →

енты с серопозитивным по РФ умеренно тяжелым и тяжелым РА, которые были резистентны, по крайней мере, к одному БПВП или ингибитор ФНО- $\alpha$  – 27%-32%) и с недостаточной эффективностью МТ. Установлено, что комбинированная терапия МТ и ритуксимабом была достоверно эффективней монотерапии МТ. Эффект (ACR20) имел место у 28% в группе плацебо и у 54-55% получавших ритуксимаб, по критерию ACR 50 соответственно, у 13%, 33% и 34% пациентов, а по критерию ACR70 – у 5%, 13% и 20% ( $p=0.029$  и  $p<0.001$ ). При этом достоверных различий в эффективности терапии у пациентов, получавших 500 мг и 1000 мг ритуксимаба, не отмечено. Введение ГК перед инфузией ритуксимаба не влияет на эффективность, но снижает частоту посттрансфузионных реакций. Результаты другого исследования «REFLEX» свидетельствует о том, что комбинированная терапия ритуксимабом и МТ более эффективно тормозит деструкцию суставов, чем монотерапия МТ. Особый интерес представляет данные открытой фазы РКПИ, в которой оценивалась эффективность и безопасность повторных курсов терапии ритуксимабом. Установлено, что повторные курсы терапии ритуксимабом не уступают, а в определенной степени превосходят

Динамика активности СКВ по SLEDAI2K



по эффективности первый курс терапии, причем эта тенденция прослеживалась независимо от предшествующей терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ . Наряду с выраженным клиническим эффектом, повторные курсы ритуксимаба тормозили прогрессирование деструкции суставов. При этом у подавляющего большинства пациентов (87%), у которых не наблюдалось прогрессирования деструкции суставов в течение 1 года наблюдения, деструктивные изменения не прогрессировали и в течение второго года, независимо от клинического эффекта терапии.

#### Оптимизация терапии ритуксимабом при РА

Серия исследований посвящена анализу эффективности различных доз ритуксимаба у пациентов с недостаточной эффективностью МТ. В исследо-

вании MIRROR проведено сравнение эффективности 1000, 1500 и 2000 мг ритуксимаба у больных РА с недостаточной эффективностью МТ. Через 48 недель достоверных различий по эффективности в сравниваемых группах пациентов отмечено не было, за исключением умеренного нарастания числа пациентов с хорошим/умеренным эффектом по критериям EULAR (соответственно 88% vs. 72%,  $p<0.05$ ). Однако у пациентов, которые получали до назначения ритуксимаба ингибиторы ФНО- $\alpha$ , эффективность стандартной дозы ритуксимаба (хороший/умеренный эффект по EULAR) была несколько выше (88%), чем при использовании низких доз препарата (72% в обоих случаях) ( $p<0.05$ ). Пока остается открытым вопрос о назначении ритуксимаба в качестве первого ГИБП при РА. Интересные данные

исследования «SERENE» (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in methotrexate inadequate responders), которое было посвящено изучению возможности применения ритуксимаба в качестве первого ГИБП у пациентов с неэффективностью МТ. В исследование было включено 512 пациентов, рандомизированных на три группы: 167 пациентов получали ритуксимаб в дозе 500 мг х 2, 170 – ритуксимаб (1000 мг х 2) и 172 – плацебо. Критериями включения был активный РА. Через 24 недели пациенты, не достигшие ремиссии ( $DAS28 \leq 2.6$ ), получили повторный курс ритуксимаба. Было показано, что как низкие, так и стандартные дозы ритуксимаба были достоверно эффективнее плацебо. При этом, как и в предыдущих исследованиях, отмечена тенденция к нарастанию эффективности повторного курса ритуксимаба по сравнению с первым курсом. Предварительные результаты свидетельствуют о возможности комбинированной терапии ритуксимабом не только с МТ, но и другими БПВП, в частности лефлуномидом. Есть данные, которые свидетельствуют о потенциальной возможности монотерапии ритуксимабом у пациентов с непереносимостью МТ (и/или другими БПВП), что существенно расширяет возможности лечения этого заболевания в реальной

клинической практике. Таким образом, ритуксимаб является чрезвычайно эффективным и относительно безопасным препаратом для лечения РА и может рассматриваться как образец нового направления в лечении аутоиммунных заболеваний человека, в основе которого лежит модуляция В клеточного звена иммунитета.

### **Системная красная волчанка**

**Системная красная волчанка (СКВ)** – аутоиммунное заболевание (АЗ), характеризующееся потерей В клеточной толерантности и выработкой ауоантител против различных компонентов клеточного ядра. Известно существование двух субпопуляций иммунноглобулинсекретирующих клеток: длительноживущие плазматические клетки и короткоживущие плазмабласты/плазмациты. Длительноживущие плазматические клетки не делятся, могут существовать до нескольких лет и являются основным источником защитных антител. Вторая группа иммунноглобулинсекретирующих клеток – короткоживущие плазмабласты или плазмациты. У здоровых людей эти клетки образуются и локализуются в лимфоидных тканях. У больных СКВ плазмабласты можно обнаружить в кровяном русле. Продолжитель-

ность жизни таких клеток от нескольких дней до нескольких недель. Плазмабласты экспрессируют маркеры зрелых В лимфоцитов CD19, CD20, CD40 и чувствительны к действию цитостатической терапии. Установлено, что антитела к двуспиральной (дс) ДНК секретируются плазмабластами, поэтому анти-дс ДНК IgG часто исчезают из периферического кровотока больных СКВ после терапии цитотоксическими препаратами, что ассоциируется со снижением активности заболевания. В настоящее время ведется активная разработка биологических препаратов, способных оказывать селективное действие на определенные звенья патогенеза СКВ. Принимая во внимание все вышесказанное, применение анти-В-клеточных препаратов является перспективным направлением терапии СКВ. Первое сообщение о применении РТМ при СКВ относится к 2001 году и демонстрирует высокую эффективность препарата у больных с цитопенией, полисерозитом, лимфаденопатией. В настоящее время в литературе имеются сведения о применении РТ у 1500 больных СКВ, рефрактерных к стандартной терапии большими дозами ГК и циклофосфана (ЦФ).

Инфузии РМ в короткие сроки, от 1 до 4 недель, приводят к купированию различных внепочечных →

проявлений, таких как гематологический криз, цереброваскулит, полиартрит, серозит. Терапия РТМ способна также индуцировать ремиссию при быстро прогрессирующем волчаночном нефрите и тяжелом поражении ЦНС.

При лечении СКВ оптимальными являются следующие протоколы введения РТМ: стандартный – 4 ежедневные инфузии по 375 мг/м<sup>2</sup> (применяется также при лечении больных криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусным гепатитом С, идиопатической мембранозной нефропатией) и так называемый короткий модифицирующий курс – 2 инфузии по 1 гр. с интервалом в 2 недели (используется при лечении РА). Поскольку действие РТМ синергично с ЦФ, а комбинация этими препаратами высокоэффективна в терапии лимфом, она целесообразна и при лечении СКВ. Предположительно, комбинированная терапия с ЦФ позволяет получить более глубокое истощение (деплецию) В клеток, необходимую для достижения максимальной эффективности. Значительный интерес представляют исследования, посвященные эффективности и безопасности повторных курсов РТМ. В исследовании К. Р. Ng и соавт. были включены 7 больных, которые получили 2-3 курса терапии РТМ,

#### Эффективность терапии РТМ при язвенно-некротическом васкулите



Язвенно-некротический васкулит до начала терапии РТМ

каждый курс состоял из 2 инфузий РМ по 500-1000 мг. У большинства больных к терапии был добавлен ЦФ. РМ назначался повторно только при обострении СКВ после восстановления популяции В клеток. Эффективность РТМ отмечалась у 50% больных, время до повторного назначения РТМ варьировало от 3-13 мес. Интересно, что продолжительность ремиссии после повторных циклов терапии была в 2 раза дольше. В исследовании К. G. Smith и соавт. 11 больных СКВ получили 2 курса терапии: РТМ назначался по стандартной схеме в сочетании с ЦФ (500 мг однократно при первом введении РТМ), повторный курс РТМ проводился по короткой схеме без добавления высоких доз ГК и ЦФ. При повторных курсах ремиссия наступала быстрее, однако ее продолжительность была несколько меньше. В обоих исследованиях повторная терапия РТМ не сопровождалась значительным снижением уровня иммуноглобулинов и хорошо переносилась пациентами.



Через месяц после 4-х инфузий по 500 мг

В связи с этим рассматривается возможность использования повторных курсов РМ в качестве поддерживающей терапии у больных хорошо ответивших на первый курс лечения. Между двумя курсами допускается интервал не менее 24 нед. При повторном назначении препарата необходимо соблюдать некоторые условия: отсутствие значимых неблагоприятных реакций при первом курсе лечения, наличие у больного обострения клиники СКВ (BILAG A-B), нормальный уровень иммуноглобулинов крови и количества CD4<sup>+</sup> ( $\geq 100/\text{мм}^3$ ).

#### Волчаночный нефрит

Исследование эффективности терапии РТМ при ВН с наибольшим количеством больных предпринято М. Vigna-Perez и соавт. Среди 22 больных, принявших участие в исследовании у 18 выявлен IV класс, у 2 – III и у 2 – V класс нефрита по классификации ВОЗ. У всех больных предшествующая стандартная



Генерализированное поражение кожи по типу подострой кожной волчанки: эритематозные высыпания, местами сливающиеся, на лице, волосистой части головы, на шее, груди, спине, верхних и нижних конечностях с эрозированием и геморрагическими корками



Через месяц после 2-х инфузий РТМ по 500 мг

иммунносупрессивная терапия была неэффективна. РТМ назначали в дозах от 500 мг до 1000 мг в 1 и 15 день. Изменений в предшествующей цитостатической терапии при назначении РТМ не проводилось. В результате у 90% больных отмечено выраженное снижение активности по MEX-SLEDAI на 60 и 90 день после терапии. В исследовании Leandro M. J. et al. среди 24 больных у 17 ос-

новным клиническим проявлением СКВ был нефрит IV класса. После проведения комбинированной терапии РМ (по 1000 мг x 2) и ЦФ (по 750 мг x 2) у 8 больных отмечено снижение активности нефрита по BILAG до 0-1 баллов. Особенно следует отметить высокую эффективность комбинации РТМ и ЦФ, предотвратившую проведение запланированного гемодиализа у двух пациентов детского возраста с олигоанурической стадией почечной недостаточности [Marks S. D., 2005]. Выполнение повторных биопсий почки играет важную роль в оценке активности заболевания у больных с волчаночным нефритом. Исходя из этого, особое значение приобретает влияние терапии РТМ не только на клиническое течение волчаночного нефрита, но и на морфологические изменения в биоптате почки. В исследовании I. Gunnarsson и соавт. было включено 6 больных с IV и III классом нефрита по ВОЗ. Авторами использовалась комбинированная терапия РТМ с ЦФ: перед первой и четвертой инфузией РТМ вводился ЦФ в дозе 500 мг/м<sup>2</sup>. Через 6 месяцев у 3 больных наблюдалась полная ремиссия нефрита, у 1 больного – частичная. У остальных 3-х больных отмечалось улучшение состояния. При проведении повторных биопсий у всех пациентов отмечено сни-

жение класса нефрита по ВОЗ и достоверное снижение индекса морфологической активности. Поскольку авторы отмечают отсутствие увеличения индекса хронизации при повторных биопсиях, можно предположить, что терапия РТМ предупреждает развитие необратимого поражения почек, по крайней мере в течение года после терапии. Недавно этими авторами представлены данные о положительной динамике морфологических изменений биоптатов почки уже у 17 больных.

В исследование эффективности РТМ при СКВ, проведенном в НИИР РАМН, было включено 27 больных с ВН. Достоверное снижение активности ВН по SLICC RA/RE до 6 (3-7) отмечалась уже с 3-го месяца после курса РТМ,  $p=0,003$ . Среднее значение индекса активности нефрита прогрессивно снижалось к 6-му месяцу до 3 (0-6),  $p=0,0007$ , и к 12-му месяцу до 0 (0-6),  $p=0,002$ . Из 27 пациентов, завершивших наблюдение, эффективность терапии в различных контрольных точках получена у 21, или в 78% случаев. Из них полную ремиссию (ПР) удалось достичь у 10, частичную ремиссию (ЧР) – у 11 больных. Соответственно терапия была неэффективна у 6 оставшихся пациентов (из них 4 погибли, 1 переведена на гемодиализ). Важно отметить, что у больных ВН →



эффективность терапии РТМ проявлялась позднее, чем при внепочечных проявлениях: ЧР наблюдалась в среднем через 3 мес. (1-6), а ПР через 6 мес. (3-12).

**Динамика морфологической активности ВН.** В нашем исследовании перед началом терапии РТМ у 14 из 15 больных выявлен диффузный пролиферативный гломерулонефрит и у 1 больной – очаговый пролиферативный гломерулонефрит. После курса терапии РТ 8 больным были проведены повторные биопсии почки. Переход IV класса нефрита в III выявлен у 3 больных и во II – у 1 больной. Переход III класса нефрита в I обнаружен у 1 больной. В 3-х случаях при повторной биопсии сохранялся IV класс нефрита. Достоверное снижение индекса морфологической активности (ИА) выявлено у всех больных после терапии. Интересно, что при повторной биопсии повышение индекса хронизации (ИХ) обнаружено только у 2 больных, что не сопровождалось ухудшением функции почек: полная клиническая ремиссия нефрита у одной из них была достигнута только через 12 мес., у другой – через 6 мес. и сохраняется до 24 мес.

**Клиническая эффективность терапии РТМ у больных СКВ без поражения почек.** В нашем исследовании у 19 больных показаниями для терапии являлись различные внепочечные про-

явления СКВ: нейролюпус, генерализованное поражение кожи, тромбоцитопения и полиартрит. Клиническая эффективность оценивалась по индексу SLEDAI2K. Достоверное снижение счета индекса отмечалось уже через неделю после завершения курса терапии до 6 (ИД 2-11),  $p=0,0008$ . Первоначальный ответ на терапию практически сразу после завершения курса РТМ был обусловлен в основном купированием таких симптомов, как серозит, лихорадка, поражение кожи и слизистых оболочек, в нескольких случаях тромбоцитопения. Активность СКВ по SLEDAI2K продолжала неуклонно снижаться до 12 мес.,  $p\leq 0,005$ . До применения РТМ генерализованное поражение кожи наблюдалось у 5 больных. Из них у 3 тяжесть состояния определял язвенно-некротический васкулит, у 2 – диффузное поражение кожи по типу подострой кожной волчанки. Стойкой ремиссии удалось достичь у 4 больных, причем все они после курса РТМ получали лишь ГК и плаквенил. Эффект от РТМ не был получен у 1 больной с язвенно-некротическим васкулитом, у которой курс терапии был прерван в связи с развитием сывороточной болезни и тромбоцитопении.

Тяжелое поражение нервной системы, требующее проведения интенсивной терапии, на-



Анулярная полициклическая эритема у больной с поражением кожи по типу подострой красной волчанки. Антитела к Ro 121 Ед/мл

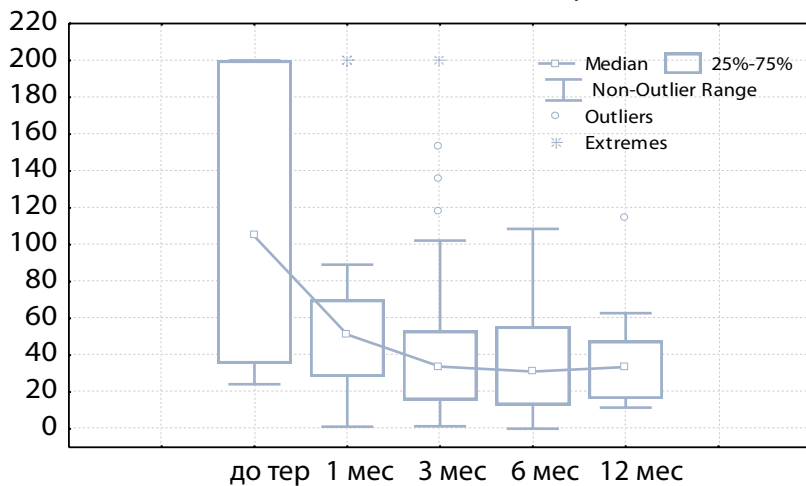


Та же больная через неделю после 4-х инфузий РТМ по 500 мг

блюдалось у 8 пациентов, включенных в исследование. У половины из них терапия РТМ сочеталась с введениями ЦФ (по 600 мг после 1-й и 4-й инфузии – 3 больных, по 1000 мг – 1 больная). После курса терапии РТМ половина больных получала поддерживающую цитостатическую терапию: ММФ – 2, АЗА – 1, ЦФ внутримышечно 200 мг/нед. в течение 3 мес. – 1 больная. Таким образом, у 3 пациенток анти-В-клеточная терапия не была комбинирована с цитостатиками во время или после курса РТМ. Терапия РТМ была эффективна у 87% больных в этой группе.

**Динамика иммунологических показателей активности СКВ после терапии РТМ**

Динамика уровня антител к дс ДНК у 43 больных с исходно повышенным титром



Такие проявления церебропатии, как эпилептические припадки, зрительные нарушения, психоз, как правило, купировались в течение первых 2-3 недель после проведения курса РТМ, в то время как при полинейропатии улучшение наступало постепенно и достигало максимума к 6-12 мес.

До начала терапии РТМ тромбоцитопения была ведущим клиническим проявлением у 5 больных СКВ. В общей сложности терапия РТМ привела к наступлению полной ремиссии у 4 из них. Восстановление уровня тромбоцитов сразу после курса терапии наблюдалось у 3 больных. В качестве поддерживающей терапии 3 больных получали ГК и плаквенил, 1 – ГК и ММФ в дозах 500-1000 мг. Еще одной больной поддерживающая терапия не проводилась.

**Повторные курсы РТМ у больных СКВ.** В нашем исследовании повторные курсы РТМ были проведены у 8 больных в течение первых 12 мес., у 5 из них ведущим клиническим проявлением СКВ был ВН. Повторный курс терапии был проведен до наступления обострения в качестве поддерживающей терапии у 5 больных. Только у 1 больной с нефритом и почечной недостаточностью ни первый, ни второй курс не привели к значительному улучшению состояния. У остальных 7 больных получена стойкая ремиссия. Обострение СКВ еще у 1 больной через 42 мес. после первого курса проявлялось церебропатией, полиартритом и было купировано повторным назначением РТМ.

**Динамика показателей гуморального и клеточного иммунитета.** До начала курса терапии у всех боль-

ных обнаружен АНФ в титре  $\geq 1/320$  и антитела к дс ДНК. Как в группе больных с ВН, так и у больных с экстраренальными проявлениями СКВ статистически достоверное снижение уровня антител к дс ДНК наблюдалось уже через 1 мес. после курса РТМ и сохранялось до 12 мес. Содержание IgG, IgM, IgA в сыворотке существенно не изменилось на протяжении периода наблюдения. Снижение концентрации IgG и/или IgM исходно или через 4 нед. после терапии отмечено у 9 больных и не сопровождалось увеличением частоты инфекционных осложнений.

**Скорость достижения и продолжительность деплеции В-лимфоцитов после курса РТМ.** Уровень В-лимфоцитов до начала терапии у большинства больных был в пределах нормы. Не выявлено зависимости между изначальным количеством CD19+ В-лимфоцитов и эффективностью терапии. Полная деплеция В-лимфоцитов, определяемая как снижение CD19+  $< 0,5\%$ , отмечена у всех, кроме 8 больных, через 1 мес. после начала терапии. Деплеция была неполной у 4 больных с ВН и у 4 больных с внепочечными проявлениями, причем у 5 из них был проведен неполный курс терапии (500-1500 мг РТМ). Восстановление количества В-лимфоцитов в периферической крови больных на →

блюдалось в среднем через 6 (3-12) мес. и в большинстве случаев не ассоциировалось с обострением СКВ.

### Побочные эффекты

Лечение ритуксимабом очень хорошо переносится и редко приводит к развитию побочных эффектов, требующих прерывания терапии. Наиболее частым побочным эффектом являются инфузионные реакции (30-35% после первой инфузии при использовании ГК в качестве премедикации). При этом частота этого осложнения существенно снижается при повторном введении препарата. Недавно были суммированы данные, касающиеся частоты побочных эффектов ритуксимаба, зарегистрированных в основных РКПИ и открытой фазе этих исследований при РА в течение 6-летнего периода (5013 человек-лет). Представленные данные свидетельствуют, что частота осложнений и тяжелых инфекционных осложнений очень низкая и не меняется в течение 6-летнего периода наблюдения. При этом не зарегистрировано ни одного случая развития туберкулеза, злокачественных новообразований или реактивации вирусных инфекций. Переносимость терапии РТМ у больных СКВ по данным литературы практически не отличается от РА, в основном фиксируются инфузионные реакции, как правило во время

первой инфузии. Инфекционные осложнения редки и их частота не отличается от основной популяции больных СКВ. В нашем исследовании в большинстве случаев терапия хорошо переносилась больными СКВ. Различные побочные реакции отмечались в 9 случаях: инфузионные реакции – 2, гриппоподобный синдром – 2, гриппоподобный синдром и тромбоцитопения – 1, крапивница – 2, геморрагические высыпания – 1, тендинит – 1. В 3 случаях курс РТМ не был завершён в связи с развитием неблагоприятных реакций (тяжелая крапивница во время инфузии, тромбоцитопения, геморрагическая сыпь – по 1 случаю). Вторичные инфекции различной степени тяжести, потребовавшие специфической терапии, отмечены у 10 больных в течение 1-го года наблюдения. Большинство случаев развития вторичной инфекции отмечено во время деплеции В-лимфоцитов (6 из 10).

Таким образом, применение РТМ является новым перспективным подходом к лечению аутоиммунных ревматических заболеваний, который может быть рекомендован в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВТМП) пациентам, страдающим наиболее тяжелыми формами ревматических болезней. Очевидно, что для достижения максимальной эф-

фективности и безопасности терапии лечение РТМ должно проводиться только в высококвалифицированных медицинских учреждениях, имеющих опыт ведения пациентов с этими заболеваниями и кабинеты терапии ГИБП, сертифицированные для оказания ВТМП. ■

### Литература

1. Насонов Е. Л. «Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите». *Научно-практическая ревматология*, № 1 (приложение), 2009.
2. Насонов Е. Л., Соловьев С. К., Ананьева Л. П. и др. «Ритуксимаб: прогресс в лечении ревматических заболеваний». *Научно-практическая ревматология*, № 4 (приложение 1), 2010.
3. Насонов Е. Л., Александрова Е. Н. «Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите: 2010». *Научно-практическая ревматология*, № 4 (приложение 1), 2010.
4. Торгашина А. В., Соловьев С. К., Насонов Е. Л. «Анти В-клеточная терапия у больных системной красной волчанкой по результатам пилотных и рандомизированных клинических испытаний». *Научно-практическая ревматология*, № 4 (приложение 1), 2010.
5. Соловьев С. К., Торгашина А. В., Александрова Е. Н., Насонов Е. Л. «Эффективность терапии ритуксимабом у больных системной красной волчанкой». *Собственные результаты. Научно-практическая ревматология*, № 4 (приложение 1), 2010.

## ДОКЛАД: «ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА ИЛИ КАК МЫ МОЖЕМ ВЫЯВЛЯТЬ РАК НА НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ»



А. Б. ПОЛЕТАЕВ, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина РАМН, член Научного Совета ГК «Медси»

*...We have met with a paradox. Now we have some hope of making progress...”  
Niels Bohr*

### Введение. Естественные аутоантитела в норме и патологии

Последние двадцать лет развития клинической иммунологии характеризовалось появлением ряда, на первый взгляд парадоксальных идей, противоречащих устоявшимся врачебно-медицинским взглядам. В качестве примера можно отметить загадку аутоантител (а-АТ). Выявление а-АТ в сыворотке человека ранее рассматривали исключительно как патологическое явление, связанное с развитием аутоиммунных болезней, однако в настоящее время надежно установлено, что развитие любых хронических заболеваний (отнюдь не только аутоиммунных) обязательно сопровождается ростом продукции опре-

деленных видов а-АТ. Это подтверждается исследованиями сывороток крови пациентов с атеросклеротическими сосудистыми поражениями, инсультами, осложнениями течения беременности, разными формами рака [Полетаев, 2010; Backes et al., 2011; Poletaev et al., 2007] и другими. Более того, установлено, что естественные а-АТ клас-

**Большинство врачей искренне верят в то, что основная функция иммунной системы – это выявление и уничтожение «Микробов» (шире – «Чужого»)**

са IgG и IgM, направленные против самых разных антигенов собственного организма, постоянно присутствуют в сыворотке

крови любого здорового человека на протяжении всей индивидуальной жизни [Lacroix-Desmazes et al., 1998]. Причем, если у подавляющего большинства здоровых лиц сывороточные уровни а-АТ определенной антигенной специфичности оказываются весьма близкими, то при развитии тех или иных хронических заболеваний, как правило, наблюдаются существенные отклонения в содержании определенных видов а-АТ, весьма специфичных для каждой болезни [Lacroix-Desmazes et al., 1998; Poletaev, Churilov, 2010]. Последнее объясняется весьма просто на основании правила И. Е. Ковалева, гласящего, что уровень продукции определенных а-АТ регулируется уровнем соответствующих антигенов по →

принципу обратных связей [Ковалев, Полевая, 1985]. Понятно, что уровни отмирания-регенерации клеток печени, легких, почек, кишечника и т.п., так же как и интенсивность экспрессии тех или иных органо-

ветствующих а-АТ, весьма специфичны для самых разных болезней. Иными словами иммунная система как бы «видит» патологический очаг, начиная с самых ранних стадий развития болезни, и реагирует на

ные реакции физиологически оправданны и имеют компенсаторный (саногенный) характер.

Например, если после перенесенного ишемического инсульта у пациентов отмечается существенное повышение сывороточного содержания разных «нейротропных» а-АТ — это является прогностически благоприятным признаком. Напротив, отсутствие заметной вторичной реакции иммунной системы на первичное поражение нервной ткани, типично для пациентов с последующими неблагоприятными исходами [Полетаев и др., 2004]. Этот пример дополнительно подтверждает концепцию иммуннохимического гомеостаза И. Е. Ковалева [Ковалев, Полевая, 1985]. В том числе, два ее ключевых положения: 1) Уровень продукции а-АТ есть функция от уровня доступности соответствующего аутоантигена; 2) Основным предназначением антител и, в частности, естественных а-АТ, в условиях нормы и патологии, является поддержание общего гомеостаза за счет клиренса организма от избытка соответствующих антигенов.

Некоторые виды а-АТ, обладающие собственной ферментоподобной активностью (абзимы), могут инактивировать или даже разрушать свои антигены-мишени непосредственно [Полетаев, 2010]. Однако в большинстве случаев

#### Однако, известно:

- что наша иммунная система не борется с большинством населяющих нас («домашних») микробов, несмотря на их чужеродность;
- что число микроорганизмов в организме любого здорового человека в 10 раз (!) выше численности клеток тела;
- что многие микробы необходимы нашему организму, поскольку производят не синтезируемые нами активные факторы (например, лишь микрофлора делает для нас *vitamin B12*);
- что, если животные выращиваются в безмикробной среде (гнотобионты) срок их жизни укорачивается

специфических антигенов примерно равны у всех здоровых лиц. Что и обуславливает приблизительно равные уровни продукции «гепатотропных», «пульмотропных» и т.п. а-АТ у всех здоровых лиц. В то же время, развитие любого хронического заболевания прямо обуславливается нарушениями интенсивности процессов апоптоза-некроптоза-некроза определенных типов специализированных клеток и/или нарушениями экспрессии определенных антигенов, специфичных для тех или иных клеточных популяций. Что, в свою очередь, закономерно (обратные связи!) отражается в изменениях продукции соот-

него, изменяя уровни продукции а-АТ к антигенам затронутых тканевых (органных) структур.

#### **Количественные изменения в продукции аутоантител, как иммунофизиологический феномен**

Вопреки распространенному мнению об обязательной аутоагрессивности любых форм аутоиммунных реакций, берущему начало от идей П. Эрлиха, («*horror autotoxicus*»), вторичное повышение продукции естественных а-АТ в нормальных условиях не сопровождается аутодеструктивными проявлениями [Полетаев, 2010]. Более того, подобные аутоиммун-

**С позиций физиологии:  
Иммунная система – основная система поддержания молекулярно-клеточного гомеостаза. Ее основная функция: КЛИРЕНС (а вовсе не поиски и уничтожение «Чужого»)**

естественные а-АТ обеспечивают клиренс опосредованно, как опсоины (молекулярные сигнатуры), присоединяемые к молекулярным или партикулярным антигенам, подлежащим утилизации, и резко повышающие способность макрофагов поглощать такие, маркированные антителами антигены [Poletaev, Churilov, 2010].

С медицинской точки зрения принципиальным моментом является необходимость в дифференцировке первичных и вторичных аутоиммунных реакций. Первичные (патогенные) аутоиммунные реакции, к примеру, индуцированные лимфотропными вирусами, к счастью наблюдаются сравнительно редко. Такие реакции могут сопровождаться деструктивными или дизрегуляторными нарушениями на уровне вовлеченных клеток, тканей и органов, и вести к развитию аутоиммунных болезней. Напротив, вторичные (саногенные) аутоиммунные реакции, индуцируемые в ответ на первичные органные или тканевые нарушения, являются физиологическими и отражают адаптивную реакцию иммунной системы, направленную на вос-

становление пораженных структур. Физиологические (вторичные) аутоиммунные реакции в первую очередь обеспечивают более эффективный клиренс пораженного органа, поскольку избыточное отмирание его клеток ведет к избыточной продукции потенциально вредных реакционноспособных соединений, поступающих из пораженного органа в межклеточную среду [Поletaev, 2010]. В результате, физиологические аутоиммунные реакции, проявляющиеся количественными изменениями продукции определенных а-АТ, могут рассматриваться в качестве универсального маркера любых форм хронической патологии. Понятно, что иммунные маркеры любой хронической патологии, пригодные для выявления

**В основе клиренса лежит АТ-зависимый макрофагальный фагоцитоз. Макрофаги слепы (нет рецепторов для антигенов); имеют множество рецепторов для АНТИТЕЛ, связанных с АГ. АНТИТЕЛА выполняют роль СИГНАТУРЫ («указующий перст»)**

болезни на доклинических этапах ее развития, равно как и для мониторинга за динамикой развития болезни, например, в ходе ее лечения (Скурыдин и др.,

2010), представляется весьма заманчивым использовать в практической медицине (Арапов, Полетаев, 2006).

**Рак: о возможностях раннего выявления активно растущей опухоли**

Известно, что процесс активного формирования и агрессивного роста самых разных злокачественных опухолей сопровождается повышением продукции а-АТ к опухолеассоциированным антигенам [Belousov et al., 2008]. Этот феномен является прямым свидетельством того, что иммунная система в обязательном порядке обращает внимание на растущую опухоль, «видит» ее [Xie et al., 2011]. Но при этом, как правило, не разрушает ее. Почему?

Если бы раковые клетки происходили в результате мутаций онкогенов как полагают сторонники концепции онкогена [Киселев и др., 1990], они должны

были бы продуцировать качественно новые раковоспецифические антигены, ранее отсутствовавшие в организме. В такой ситуации очевидная недоста-



**Игорь Ефимович Ковалев (1985):**  
**Производство ауто-АТ прямо зависит от количества доступного ауто-АГ. Повышение АГ ведет к росту сывороточного уровня АТ (Feed-back principle)**



точность противораковой активности иммунной системы едва ли поддавалась бы рациональному объяснению. Другое дело, если в основе опухолеобразования лежит патологическая пролиферация собственных стволовых клеток, вышедших из-под системного контроля организма над тканевой пролиферацией и дифференцировкой [Полетаев, 2010]. Понятно, что клетки, находящиеся на разных стадиях дифференцировки, в том числе стволовые, т.е. изначально присутствующие в организме, не воспринимаются как что-то чужеродное, поскольку их антигены не являются новыми для организма и не инициируют деструктивной иммунной реакции на синтезирующие их клетки. Конечно, в условиях прогрессирующего роста опухоли происходит углубление «эмбрионализации» ее клеток, сопровождающейся существенным повышением экспрессии

и синтеза фетальных белков (АФП, РЭА, некоторых изоферментов и др.) [Черезов, 1997]. Однако и такие белки не являются «чужими», поскольку они продуцируются (хотя бы в минимальных количествах) не только эмбрионами, но и в любом здоровом взрослом организме.

Таким образом, экспериментально проверенная информация свидетельствует, что изменения в антигенном составе активно растущей опухоли

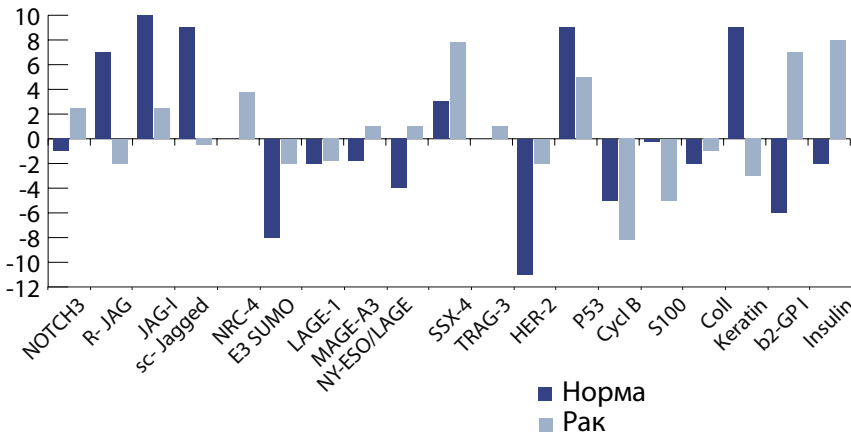
являются, по преимуществу, количественными. Эти изменения неизбежно сопровождаются вторичными, также количественными сдвигами в продукции естественных а-АТ соответствующей антигенной направленности. Поэтому относительное содержание многих а-АТ при раке может существенно отличаться от ситуации нормы. В результате происходит изменение общего паттерна (относительных соотношений) а-АТ сывотки крови. Именно на этом феномене основывается способность иммунной системы «видеть» растущую опухоль. И он же дает возможность создания скрининговых иммунохимических методов раннего выявления опухолевого процесса.

Отметим, что ситуация с иммунным распознаванием злокачественной опухоли активно растущей в организме [Backes et al., 2011; Belousov et al., 2008],

**У всех здоровых лиц уровни отмирания клеток печени, почек, легких, и т.д. примерно одинаковы. Производство антител регулируется количеством антигенов, поэтому содержание «антител-мусорщиков» разной специфичности примерно одинаково у всех здоровых лиц**  
**НО НЕ У БОЛЬНЫХ !**

- Поражение органа ведет к активации апоптоза и изменению продукции многих АГ, что вызывает рост продукции соотв. АТ;
- Рак и атеросклероз, болезни печени или почек, и др. болезни имеют свое «антительное отражение»;
- Сывороточные концентрации ауто-АТ – это «зеркало» состояния организма

**Различия «профилей» ауто-АТ у здоровых женщин и больных раком шейки матки**



полностью аналогична иммунному распознаванию незлокачественной патологии, т.е. ситуации, когда формирующийся в любом органе очаг любой хронической болезни сопровождается (отражается) вторичными, принципиально неструктурными аутоиммунными реакциями, проявляющимися изменениями продукции а-АТ к антигенам затронутых структур [Poletaev, Churilov, 2010]. Это позволяет объяснить, казалось бы, загадочный феномен:

почему иммунная система «видит» растущую опухоль, но, в большинстве случаев, не разрушает ее (не проявляет заметной противоопухолевой агрессии).

С учетом того, что используемые сегодня тесты на «онкомаркеры», за многие годы применения показали свою весьма низкую специфичность и чувствительность [Xie et al., 2011], потребность в новых способах диагностики онкологических заболеваний весьма велика. Особенно это касается потребно-

сти в разработке более надежных и информативных биохимических (иммунохимических) методов выявления злокачественных опухолей на ранних стадиях развития.

**Принцип Минимакса и отражение изменений в состоянии органов и организма в целом системой аутоантител**

Каким образом можно судить об изменениях функционального состояния триллионов клеток нашего организма на основании анализа количественных изменений нескольких десятков или сотен разных а-АТ? Возможно ли, чтобы даже несколько тысяч а-АТ отражали многообразные организменные изменения? Ответ будет положительным, если мы будем иметь в виду принцип Минимакса, позволяющий кодировать или отражать гигантские объемы информации посредством системной комбинации ограниченного числа элементов [Poletaev et al., 2008].

Этот принцип лежит в основе кодирования первичной структуры тысяч разных белков посредством комбинаций всего четырех пар нуклеотидов матричной ДНК.

На этом принципе основана возможность создания неограниченного числа литературных произведений →

**Опухолевые АГ, связываемые антителами раковых больных и здоровых лиц (Laemmli method, 5-12% ПААГ)**

samples 3 and 5 - without reducing treatments





и иных документов с помощью комбинаций 2-3 десятков знаков алфавита.

Этот принцип используется в детской игрушке – калейдоскопе, в котором отражение различных комбинаций дюжины цветных стеклышек дает невообразимое число паттернов узоров.

Принимая во внимание не суммативный, но системный принцип организации общеорганизменной сети а-АТ, легко понять принцип, по которому огромное множество функциональных состояний организма человека и его отдельных частей может быть отображено (и считано) с помощью сравнительно небольшого набора а-АТ. При этом принципиально важно уяснить идею, которая содержится в приводимых ниже цитатах:

«Исходный принцип «одно антитело – одна болезнь» сегодня представляется почти бессмысленным и бесполезным. Значительно большими диагностическими и прогностическими потенциалами обладает анализ профилей аутоантител, взамен ранее применявшегося учета изменений со стороны аутоантител какой-то одной определенной специфичности» [Meroni et al., 2007].

«Вместо попыток привязки определенных (отдельных) антигенов и антител к одной болезни или группе болезней, существенно более оправдан-

**Смена прежней парадигмы –**

**БОЛЕЗнь - ЛЕЧЕНИЕ**

**На новую –**

**ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ БОЛЕЗНИ**

**С появлением «превентивной диагностики» это будет возможным !**

ным представляются попытки отобразить разные болезни в изменениях высоко специфичных паттернов серореактивности, связанных с изменениями множества аутоантител» [Backes and other 2011].

С учетом сказанного, для создания иммунохимических инструментов, пригодных для ранней диагностики опухолевого роста, необходима экспериментальная проработка разных вариантов мультикомпонентных тест-систем на основе сочетаний опухолеассоциированных антигенов, особенно тех, экспрессия которых существенно меняется в ходе малигнизации. Подбор адекватных наборов антигенов позволит разработать диагностические тест-системы, с помощью которых можно будет выявлять изменения в паттернах естественных а-АТ, типичные для неопластических процессов. Мы полагаем, что выявление подобных маркерных изменений, уже в ближайшие 3-5 лет может стать одним из эффективных инструментов диагностики, пригодных для массовой диспансеризации населе-

ния и направленной на выявление онкологических заболеваний на ранних стадиях развития [Backes et al., 2011; Damirov et al., 2011]. ■

## СОВРЕМЕННЫЕ СТАЦИОНАР-ЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ – НОВЫЙ ПУТЬ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ДОСТУПНОСТИ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ



*Ю. Г. МАТЧИН, д.м.н., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях ФГУ «РКНПК МЗСР РФ», член Научного Совета ГК «Медси»*

*О. Б. ПРИВАЛОВА, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии ГКБ 51 департамента здравоохранения г. Москвы, соискатель.*

### Реферат

Современные стационар-замещающие технологии - новый путь повышения эффективности и доступности чрескожных коронарных вмешательств.

Настоящая статья представляет собой литературный обзор, посвященный актуальной проблеме поиска путей увеличения эффективности, безопасности и доступности чрескожных коронарных вмешательств. Одним из решений является внедрение в практику амбулаторной коронароангиографии. В статье обсуждаются «за» и «против» такой организационной модели, приводятся и анализируются результаты последних клинических исследований.

**Ключевые слова:** коронароангиография, амбулаторная коронароангиография, стационар-замещающие технологии.

### Abstract

Modern hospital-substituting technologies as a new approach to greater efficacy and availability of percutaneous coronary interventions.

The article reviews the publications on urgent problem of the search of the approaches to greater efficacy, safety, and availability of the percutaneous coronary interventions. Introduction of outpatient coronary angiography into the practice is one of the solutions. The article discusses pros and contras of this organizational model; the results of the recent clinical studies and given and analyzed.

**Key words:** coronary angiography, outpatient coronary angiography, hospital-substituting technologies.

**К**онец XX-го и начало XXI-го столетий ознаменовались неуклонным ростом количества инвазивных исследований сердца и сосудов. Современные данные свидетельствуют о том, что уже в 2005 году суммарное количество проведённых коронароангиографий (КАГ) в Европе составило 2 298 762 процедуры

[1]. С 1992 года количество проводимых в Европе КАГ увеличилось в 3 раза. Данный рост связан с расширением показаний для коронарографии, ростом числа лабораторий, а также количества больных, которым показана КАГ по разным причинам, в том числе, за счёт старения населения. Число проводимых ангиографических про →

цедур в России существенно меньше, чем в Европе и США [2], что во многом связано с недостаточным количеством ангиографических установок и неразвитой материально-технической базой в медицинских учреждениях с кардиологическими и инфарктными отделениями, а также низкой эффективностью использования ангиографических лабораторий.

Диспропорция между потребностью в КАГ и материально-техническими и кадровыми возможностями учреждений в российских экономических и правовых

разработке новых технологий, позволивших проведение прижизненного рентгенографического изучения анатомии сердца. Относительно нетоксичный контраст был получен лишь в 1920 году [4].

В 1929 году Forssman ввёл катетер в собственную вену на предплечье и провёл его до правого предсердия, что доказало возможность катетеризации человеческого сердца [5]. В 1940-х гг. выполненный из полиэтилена – нового на тот момент материала – катетер впервые введён в плечевую артерию и ретроградно проведён в восхо-

---

## С ВВЕДЕНИЕМ В ПРАКТИКУ МЕТОДА ПРОВЕДЕНИЯ КАГ ЧЕРЕЗ ЛУЧЕВУЮ АРТЕРИЮ, УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕМ КАТЕТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЯВИЛАСЬ ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ КАГ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ. ТАКОЙ ПОДХОД ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ КОЛИЧЕСТВО ОСЛОЖНЕНИЙ

---

реалиях заставляет искать способы оптимизации использования уже имеющихся ресурсов. В связи с введением в практику метода проведения КАГ через лучевую артерию [3], усовершенствованием катетерных технологий появилась возможность проведения КАГ в амбулаторных условиях. Показано, что такой организационный подход позволяет снизить количество осложнений во время и после вмешательства, уменьшить стоимость обследования и увеличить число КАГ.

Использование стационар-замещающих технологий при проведении КАГ потенциально позволяют снизить материальные расходы, увеличить оборот коек и повысить доступность процедуры.

### История вопроса

Изучение анатомии коронарных артерий длительное время проводилось при вскрытиях тел умерших. Первое подробное описание анатомии коронарных артерий встречается в работах Леонардо Да Винчи, в эпоху Ренессанса. Предпосылки для изменения подхода к изучению строения собственных сосудов сердца появились в 1895 году в результате открытия рентгеновского излучения, что положило начало

для визуализации проксимальных коронарных артерий [6].

В начале 50-х гг. прошлого века разработана и стала входить в практику диагностическая катетеризация левых отделов сердца [7], что позволило получать изображения врождённых и приобретённых пороков митрального и аортального клапанов, а также визуализировать анатомию полости левого желудочка, в том числе анатомию выносящего тракта. В конце 50-х годов рентгеноконтрастные вещества начали вводить в правые отделы сердца [8], что позволило визуализировать строение правого предсердия, трикуспидального клапана, правого желудочка, клапана лёгочной артерии, собственно лёгочной артерии и левого предсердия.

Селективное введение рентгеноконтрастного вещества в правую коронарную артерию мужчине средних лет, выполненное доктором Ф. Мэйсоном Соунсом (Dr F. Mason Sones) 30 октября 1958 года, открыло новую эру сердечно-сосудистой медицины, перевернувшую понимание и лечение кардиологических больных в 20-м веке [9, 10].

КАГ – первая техника, позволившая

визуализировать состояние коронарного кровотока, - так и остаётся «золотым стандартом» диагностики обструктивного заболевания коронарных артерий. Несмотря на появление большого числа высокотехнологичных методов визуализации коронарного кровотока и оценки миокардиальной перфузии, КАГ остаётся центральной процедурой в алгоритме диагностики и лечения ИБС.

Первая амбулаторная КАГ проведена в 1973 году в Институте Сердца штата Вирджиния [11]. Уже в 1977 Schneider сообщил,

За рубежом накоплен богатый опыт работы стационар-замещающих форм медицинской помощи. Так, в Великобритании в 50-е годы появились первые дневные стационары. В настоящее время там эффективно работают дневные стационары для лиц с неврологической патологией, последствиями травм, инвалидов и лиц пожилого возраста [14]. Стационар-замещающие формы медицинской помощи известны в нашей стране довольно давно. Первый дневной стационар был открыт в 1930 году в Московской психоневрологической

---

## ГЛАВНАЯ ЦЕЛЬ СТАЦИОНАР-ЗАМЕЩАЮЩЕЙ ТЕХНОЛОГИИ – СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ В КРУГЛОСУТОЧНЫЕ СТАЦИОНАРЫ И, СООТВЕТСТВЕННО, УМЕНЬШЕНИЕ РАСХОДОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПРИ СОХРАНЕНИИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

---

что около 54% больных, проходящих катетеризацию сердца в его лаборатории, делают это без госпитализации в больницу [12].

### Стационар-замещающие технологии

Оптимизация ресурсов здравоохранения и сокращение количества стационарных коек — одна из основных задач любой системы здравоохранения. Так, согласно данным министерства здравоохранения РФ за 2005 год, около 60% бюджета здравоохранения было израсходовано на содержание круглосуточных стационаров (164 млрд. рублей), в то время как не менее 30% из госпитализированных больных могли бы получить медицинскую помощь в амбулаторных условиях [13]. Именно поэтому развитие стационар-замещающих технологий является одним из приоритетных направлений, предусмотренных в рамках «Концепции развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации». Главной целью стационар-замещающей технологии является снижение количества госпитализаций в круглосуточные стационары и, соответственно, уменьшение расходов системы здравоохранения при сохранении качества оказания медицинской помощи.

больнице им. П. Б. Ганнушкина. Позднее дневные стационары стали использоваться в рамках противотуберкулёзных и психоневрологических диспансеров. Большое развитие стационар-замещающая форма медицинской помощи населению получила в 70-ые годы XX столетия в СССР и стала эталонной моделью для систем здравоохранения других стран (Великобритания, Германия, Китай). К большому сожалению, после распада советского государства эти технологии были надолго забыты и только в последние годы стали получать новый импульс.

### Амбулаторная КАГ

Под «амбулаторной коронароангиографией» (аКАГ) понимают проведение КАГ и выписку больного в течение 23 часов с момента поступления в стационар [15]. Следует подчеркнуть, что проведение аКАГ возможно как в той же лаборатории, где КАГ проводится стационарным больным, так и в специально созданном для амбулаторных пациентов подразделении, размещённом в больнице или рядом с ней — так, чтобы больным, при необходимости, могла быть оказана специализированная помощь [16]. Кроме этого, аКАГ можно проводить →

в лаборатории рядом с больницей, не имеющей возможности проведения операций на сердце, или в передвижной лаборатории для проведения КАГ [17].

При использовании амбулаторного подхода снижается вероятность отмены процедуры; немаловажно и то, что часто больные предпочитают избегать госпитализации. К возможным недостаткам можно отнести рост числа осложнений, как в результате ранней мобилизации больных, так и в результате отсутствия врачебного надзора после выписки.

Ющем, после появления эхокардиографии и других неинвазивных техник, произошло вытеснение КАГ и катетеризации сердца как методик, используемых для диагностики врождённых и приобретённых пороков сердца, а также другой кардиальной патологии [21].

Последние 30 лет ознаменовались расширением показаний для проведения КАГ. Кроме того, существенно выросло число заведений кардиологического профиля обоих типов – стационарного и амбулаторного. Коронароангиография всё также часто ис-

---

## ПОСЛЕДНИЕ 30 ЛЕТ ОЗНАМЕНОВАЛИСЬ РАСШИРЕНИЕМ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КАГ. ВЫРОСЛО ЧИСЛО ЗАВЕДЕНИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ОБОИХ ТИПОВ – СТАЦИОНАРНОГО И АМБУЛАТОРНОГО. КОРОНАРОАНГИОГРАФИЯ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕТСЯ С ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ

---

В настоящий момент абсолютное большинство проводимых процедур катетеризации сердца в РФ производится госпитализированным больным. И вместе с тем, ангиографическое оборудование в России используется по меньшей мере в 2-3 раза менее эффективно, чем в странах Европы. В отечественной литературе лишь небольшое количество статей затрагивает вопрос амбулаторного подхода к КАГ (18-20).

### Показания и противопоказания к амбулаторной КАГ

Первоначальные показания к коронароангиографии ограничивались наличием выраженных симптомов нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности. У большей части таких больных имела место сердечная недостаточность III/IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), в то время как пациентам с менее выраженной симптоматикой исследование коронарных сосудов проводилось для верификации диагноза ишемической болезни сердца и уточнения характера поражения. В первые годы после внедрения в клиническую практику КАГ проводилась только госпитализированным больным. В последу-

пользуется с диагностической целью у пациентов с болями за грудиной и сердечной недостаточностью, однако техника проведения многих новых кардиохирургических вмешательств и техника постановки некоторых устройств-имплантов подразумевают визуализацию коронарных артерий посредством ангиографии до, во время и сразу после процедур. Так, без точной ангиографической диагностики невозможно проведение эндоваскулярных вмешательств и АКШ. Несмотря на разработку и внедрение новых неинвазивных технологий визуализации сердца и сосудов, ангиографическое исследование остаётся стандартом, с которым сравнивают все остальные методики.

Правильный подбор больных для амбулаторной КАГ – залог эффективности и безопасности вмешательства.

Для выявления лиц с самым высоким риском нежелательных явлений, связанных с амбулаторной коронароангиографией, проведён метаанализ смертности больных. В целом, риск нежелательных явлений выше у детей до 7 лет, лиц старше 75 лет, больных с сердечной недостаточностью III и IV функциональных классов согласно классификации NYHA. Кроме того, такой риск выше у больных с острым коронарным синдромом,

нестабильной стенокардией и стенокардией высоких функциональных классов, а также у пациентов с доказанным или подозреваемым многососудистым поражением. Риск процедуры высок и у больных с митральной регургитацией и/или аортальным стенозом средних и высоких степеней.

Подробный перечень критериев исключения для проведения КАГ опубликован в докладе «American College of Cardiology/American Heart Association Ad Hoc Task Force Report» [21]. В таблице 1 перечислены основные критерии исключения для

Существует несколько типов лабораторий, в которых может быть проведена КАГ. Причём выбор лаборатории диктуется риском развития осложнений у больного. Больным с высоким риском осложнений безопаснее проводить катетеризацию в лаборатории, находящейся рядом с клиникой или даже входящей в её структуру. В свою очередь, больным из группы низкого риска процедуру можно проводить в любом типе лаборатории, однако очевидно, что, с точки зрения использования ресурсов, КАГ таким больным целесообразнее проводить

## БЕЗОПАСНОСТЬ АМБУЛАТОРНОЙ КАТЕТЕРИЗАЦИИ СЕРДЦА И КОРОНАРНОЙ АНГИОГРАФИИ ЗАВИСИТ ОТ МНОЖЕСТВА ФАКТОРОВ. ГЛАВНОЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ УСПЕШНОЙ И БЕЗОПАСНОЙ ПРОЦЕДУРЫ – ТЩАТЕЛЬНЫЙ ОТБОР БОЛЬНЫХ. СУЩЕСТВУЕТ БОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО КРИТЕРИЕВ ИСКЛЮЧЕНИЯ

проведения амбулаторной коронароангиографии согласно этому докладу [21].

В списке критериев исключения фигурирует и чрескожная ангиопластика, хотя исследования показывают, что у тщательно отобранного контингента больных переход КАГ в ангиопластику безопасен, как безопасна у таких больных и амбулаторная ангиопластика [22-29].

в лабораториях, рассчитанных на проведения аКАГ из нескольких близ расположенных медицинских центров

### Безопасность амбулаторной КАГ

То, что проведение коронароангиографии безопасно и влечёт малое число осложнений, показано в значительном количестве исследований [30-41].

**Таблица 1.** Основные критерии исключения для проведения амбулаторной катетеризации

<b>Абсолютные противопоказания:</b>
- Географическая удалённость (более 1 часа езды) от лаборатории, а также невозможность адекватного наблюдения на протяжении последующих 24 часов
- Вмешательство на сердце (ангиопластика, вальвулопластика)
- Возраст младше 7 лет
- Заболевания или состояния, препятствующие проведению катетеризации сердца (например, лихорадка, активная стадия инфекции, выраженная анемия и/или электролитные нарушения, патология свёртывающей системы крови, неконтролируемая гипертония, дигиталисная интоксикация)
- Эпизоды транзиторной ишемии головного мозга или недавно перенесённый инсульт в течение ближайшего месяца
- Подозрение на выраженную лёгочную гипертензию
- Выраженный атеросклероз периферических артерий
- Данные неинвазивного тестирования, дающие основания предполагать, что выявленная ишемия может быть связана с высоким риском неблагоприятных исходов
<b>Относительные противопоказания:</b>
- Аллергические реакции на контраст согласно данным анамнеза
- Возраст старше 75 лет
- Ожирение III-IV степени
- Выраженное слабоумие или деменция
- Частые желудочковые аритмии
- Почечная недостаточность (уровень креатинина в сыворотке более 2 мг/дл)

→

Тем не менее, безопасность амбулаторной катетеризации сердца и коронарной ангиографии зависит от большого числа факторов. Первое и главное для проведения успешной и безопасной процедуры — тщательный отбор больных. Как видно из таблицы 1, существует довольно большое количество критериев исключения. После того, как получена информация, которая свидетельствует о том, что больной подходит для амбулаторного проведения КАГ, врачу следует определить оптимальную для данного пациента технику доступа, оборудо-

Выбор доступа зависит от состояния артерий и навыков специалиста. В целом, интервенционисты чаще всего прибегают к ретроградному «бедренному доступу». В связи с усовершенствованием катетерных технологий и появлением наборов с небольшим диаметром (4–6 French), всё больше голосов стало звучать в поддержку доступа через лучевую артерию [3, 42].

В исследовании, выполненном Lotan и соавт [42], лучевой доступ применялся у 100 больных. По сравнению с бедренным, применение лучевого доступа оказалось

---

**ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ ЧЕРЕЗ «БЕДРЕННЫЙ ДОСТУП» БОЛЬНОЙ ДОЛЖЕН СОБЛЮДАТЬ СТРОГИЙ ПОСТЕЛЬНЫЙ РЕЖИМ. ЕДИНОГО МНЕНИЯ ПО ПОВОДУ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЭТОГО ПЕРИОДА НЕТ. ЯСНО ЛИШЬ, ЧТО ОН ДОЛЖЕН ЗАВИСЕТЬ ОТ ДИАМЕТРА КАТЕТЕРА И СПОСОБА ДОСТУПА**

---

дование, контраст и протокол наблюдения. Кроме того, рекомендуется иметь алгоритм действий на случай, если больному требуется дополнительное вмешательство. Крайне важный фактор, определяющий успех и безопасность ангиографической процедуры — опытность проводящего её оператора.

Протоколы обследования больных перед процедурой отличаются в зависимости от лаборатории. Общим моментом остаётся необходимость индивидуально оценивать риск осложнений у каждого больного, в том числе оценить физическое состояние за последние дни, состояние сердечно-сосудистой системы, крови, функцию почек, аллергический и неврологический статус, а также проанализировать список принимаемых больным препаратов. Например, приём непрямых антикоагулянтов является относительным противопоказанием для проведения КАГ (за исключением использования доступа через лучевую артерию). Наличие выявленных критериев исключения при отборе пациента перед процедурой должно побуждать врача к тщательному и взвешенному выбору подходящих для данной ситуации условий проведения КАГ.

связанным с меньшим количеством осложнений и вызывало меньший дискомфорт у больных. Применение лучевого доступа затруднено у лиц с изменённой анатомией лучевой артерии, в т.ч. у лиц пожилого возраста. В таких случаях продвижение катетера из подключичной артерии в дугу аорты и восходящую часть дуги аорты становится затруднительным.

Важный фактор, влияющий на безопасность коронароангиографии — выбор необходимого инструментария. Кровотечение и образование гематомы в месте пункции — наиболее частые осложнения катетеризации сердца. Использование катетеров с малым диаметром ассоциируется с меньшим числом осложнений, однако их применение зачастую снижает качество ангиографического исследования из-за плохого контрастирования, а также с возникновением трудностей при прохождении аортального клапана, выраженных изгибов и других анатомических особенностей коронарных артерий [43].

При проведении КАГ применяют различные контрастные вещества; выбор контраста оказывает существенное влияние на безопасность и эффективность процедуры. Большинство больных лучше

переносит неионные и низкоионные вещества, которые обладают существенно меньшей токсичностью в сравнении с традиционными высокоионными контрастами. Важен не только выбор подходящего контрастного препарата, но и подбор правильной скорости его введения. С одной стороны, врач должен использовать такое количество контраста, чтобы не навредить больному, а с другой — обеспечить качественную визуализацию сосудистого русла. Считается, что применение автоматических дозаторов контрастных веществ

в том числе за счёт увеличения числа ежедневно проводимых процедур. С другой стороны, совершенно ясно, что для предотвращения развития осложнений необходимо адекватное время иммобилизации. Тем больным, которым КАГ проводится через «бедренный доступ», требуется более длительный период нахождения в постели, чем больным, которым процедура осуществляется через плечевой или лучевой доступы. С практической точки зрения, аКАГ пациентам, которым запланирован или возможен переход на «бе-

---

#### УСТРОЙСТВА ДЛЯ ЗАКРЫТИЯ МЕСТА ДОСТУПА РАЗРАБОТАНЫ С ЦЕЛЬЮ СОКРАТИТЬ ВРЕМЯ ДО ГЕМОСТАЗА И УМЕНЬШИТЬ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРЕБЫВАНИЯ БОЛЬНОГО В СТАЦИОНАРЕ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ. УСТРОЙСТВА ТАКЖЕ ДЕЛАЮТ ПРОЦЕДУРУ БОЛЕЕ «КОМФОРТНОЙ»

---

может повысить безопасность и качество исследования [44].

Не менее важно в плане безопасности наблюдение за пациентом после проведения ангиографии. Так, некоторое время после проведения процедуры через «бедренный доступ» больной должен соблюдать строгий постельный режим, однако единого мнения по поводу длительности этого периода нет. Ясно лишь, что оно должно зависеть от диаметра катетера и способа доступа. Стандартная длительность постельного режима составляет от нескольких до 24 часов (для госпитализированных больных). В одном из исследований [45] для предотвращения развития кровотечений оказалось достаточно 2 часов постельного режима при применении катетеров 5 и 6 F, и 4 часов после применения катетеров 7F.

В другом исследовании [46] больных отпускали домой через 3 часа после процедуры, выполненной с применением катетеров 5F. Talley и соавт. показали, что применение катетеров 5.2 F ассоциируется с меньшей длительностью процедуры и более ранней активизацией по сравнению с катетерами большего диаметра [47].

Укорочение периода нахождения больного в постели ведёт к снижению затрат,

дренный доступ», процедуру лучше всего проводить в утренние часы. Больным, которым планируется «лучевой доступ», процедуру лучше проводить в послеобеденные часы — гемостаз при этом доступе занимает гораздо меньше времени, и, зачастую, больные выписываются уже через 30 минут.

Безопасность аКАГ в значительной степени зависит от навыков оператора лаборатории, умения правильно подбирать кандидатов на аКАГ, используемого оборудования и тщательности наблюдения за больным. Более того, у сотрудников лаборатории должен быть предусмотрен алгоритм действий на случай развития осложнений, требующих дополнительного вмешательства. Все сотрудники должны быть обучены действиям в такой ситуации.

#### **Устройства для закрытия места доступа**

Устройства для закрытия места доступа разработаны с целью сократить время до гемостаза и уменьшить длительность пребывания больного в стационаре после процедуры. Появление данных устройств также объясняется желанием сделать процедуру более «комфортной» для пациента ввиду отсутствия необходимости в длительном →



соблюдении постельного режима после процедуры. Известно, что на протяжении вот уже 50 лет артериальный гемостаз достигается мануальным или механическим прижатием артерии, что порой требует до 20 минут времени оператора. Первые специальные устройства работали по принципу механического сдавливания артерии, однако они должны быть зафиксированы непосредственно над местом пункции, что зачастую затруднительно. Кроме того, механические устройства мешают наблюдению за областью артериального доступа.

стулы – 0.83 (95% ДИ, 0.23-2.94; P= .77), а ОР развития ложной аневризмы в области пункции – 1.19 (95% ДИ, 0.75-1.88; P= .46) для устройств, закрывающих точку доступа по сравнению с традиционным гемостазом. Среднее время до наступления гемостаза оказалось короче в среднем на 17 минут (14-19 минут). Таким образом, устройства, закрывающие точку доступа, обладают некоторым превосходством по времени осуществления гемостаза, однако риск осложнений со стороны места пункции существенно не снижают.

---

**СМЕРТНОСТЬ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ СЕРДЦА СОСТАВЛЯЕТ 0,11-0,23%. ЕСЛИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ОЦЕНИТЬ ОЖИДАЕМУЮ СМЕРТНОСТЬ В 0,2%, ТОГДА, ЧТОБЫ ВЫЯВИТЬ ХОТЯ БЫ 50% УВЕЛИЧЕНИЕ СМЕРТНОСТИ ПОТРЕБУЕТСЯ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕ МЕНЕЕ 350 000 БОЛЬНЫХ**

---

Другим вариантом стали гемостатические губки, однако они также требовали присутствия оператора.

В последние два десятилетия созданы и широко используются специальные высокотехнологичные устройства для закрытия места артериального доступа, такие как Angioseal, Vasoseal, Duett, Perclose, Starclose, Prostar. В основе их действия лежит более локальное воздействие на стенку артерии. Такие устройства осуществляют свою функцию либо посредством наложения швов, либо помещения в зону доступа коллагеновой «заклёпки», либо наложения специальной клипсы.

Проведённый в 2004 году метаанализ исследований, сравнивающих эффективность и безопасность устройств для закрытия точки доступа и традиционный метод гемостаза, включил в себя более 30 исследований, представляющих данные по 4000 больных [48]. Сравнение показало, что относительный риск (ОР) развития гематомы в месте пункции бедренной артерии составляет 1.14 (95% доверительный интервал (ДИ), 0.86-1.51; P= .35), ОР кровотечения из места пункции составляет 1.48 (95% ДИ, 0.88-2.48; P= .14), ОР формирования артериовенозной фи-

### **Осложнения**

Как и любой другой медицинской процедуре, катетеризации сердца и КАГ присущи некоторые неотъемлемые риски, однако частота осложнений невысока, а амбулаторный подход к проведению процедуры достаточно распространён во всём мире [21]. К основным осложнениям относят смерть, инфаркт миокарда, фибрилляцию желудочков, желудочковую тахикардию, брадикардию/асистолию, инсульт, транзиторные ишемические атаки, ангинозные боли и реакции на введение контраста. Сравнение частоты осложнений амбулаторной КАГ и КАГ у госпитализированных больных затруднительно; в настоящий момент существует только одно рандомизированное исследование [31], однако число включённых больных оказалось недостаточным для достоверной оценки разницы в частоте осложнений, что вызвано редкостью их развития.

Сравнить риск осложнений при амбулаторном проведении КАГ и при проведении КАГ госпитализированным больным затруднительно, по меньшей мере, по двум причинам. Первая причина – размер выборки. Частота развития серьёзных осложнений невысока, и для того, чтобы увидеть

достоверный прирост риска необходимо проанализировать данные по большому количеству больных. Так, смертность при проведении катетеризации сердца составляет 0.11-0.23% [49-52]. Если предварительно оценить ожидаемую смертность в 0.2%, тогда для того, чтобы выявить хотя бы 50% увеличение смертности потребуются исследование не менее 350 000 больных [53]. На настоящий момент ни одного столь крупного исследования не проведено.

Второй особенностью изучаемого вопроса является трудность подбора сопостави-

коронароангиографии не являются. Частота развития главных событий составила 2.3%, в том числе, 1.2% внезапных смертей. В исследование включались все больные, которым планировалось проведение КАГ, а не только больные из группы низкого риска, которым КАГ могла бы быть проведена в амбулаторном порядке. Таким образом, данные события осложнениями собственно КАГ не являются, однако по времени могли бы совпасть с КАГ.

Kennedy и соавт. [55] проанализировали все данные о 16 случаях смертей,

---

#### SKINNER И СОАВТ. ПРОВЕЛИ АНАЛИЗ ПРИМЕРНО 20 ИССЛЕДОВАНИЙ И ПОКАЗАЛИ, ЧТО СУММАРНАЯ ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ СРЕДИ БОЛЬНЫХ, КОТОРЫМ КАГ БЫЛА ПРОВЕДЕНА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ, НИЖЕ ИЛИ ИДЕНТИЧНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КАГ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ

---

мых групп. Для проведения амбулаторной КАГ отбираются больные из группы низкого риска. Очевидно, что риск развития серьёзных осложнений у таких больных изначально ниже. В большинстве исследований в качестве группы сравнения использованы группы больных, которым показано, по меньшей мере, 24-часовое наблюдение после проведения процедуры. Block и соавт. [31] избежали эту систематическую ошибку, распределив всех больных, которым показано амбулаторное проведение КАГ, случайным образом либо в группу амбулаторной КАГ, либо в группу стационарного проведения КАГ. Исследование показало, что у больных, которым КАГ проведена амбулаторно, несколько повышен риск развития инфаркта миокарда, однако статистически достоверной разницы выявлено не было [31].

Осложнения, возникшие во время периода постельного отдыха после процедуры, а также в период вскоре после выписки могут быть связаны с проведением КАГ. Однако, эти события могут возникнуть и без связи с процедурой. Hildner и соавт. [54] сообщают о развитии осложнений, которые возникли за 48 часов до и через 24 часа после процедуры, которые осложнениями

возникших в пределах 24 часов после проведения катетеризаций сердца. У 8 больных имел место стеноз на 90% основного ствола левой коронарной артерии, у 5 больных – трёхсосудистое поражение коронарных артерий, у одного – двухсосудистое поражение, а у двух больных – аортальный стеноз. У всех больных была сердечная недостаточность III-IV функциональных классов по NYHA. Самый высокий риск развития смерти был сразу после проведения процедуры (50% умерших больных скончались в первый час после исследования), в то время как между 6 и 10 часами после процедуры риск смерти составлял около 19%. Большая часть смертей развилась в рамках времени наблюдения большинства стандартных протоколов – не более, чем через 10 часов после процедуры.

У одного больного при попытке встать после длительного периода нахождения в положении лёжа развилось синкопальное состояние, которое было интерпретировано как малое осложнение, развившееся в результате амбулаторного подхода к проведению КАГ [31].

В каждой из двух работ [39, 56] разбирались по одному клиническому случаю →

амбулаторного проведения КАГ с последующим развитием нефатального инфаркта миокарда. У одного из этих больных имел место двухсосудистое поражение [39], в то время как во второй статье об анатомии коронарных артерий и степени их поражения не сообщено [56]. Также, Klinkе и соавт. [36] сообщают о двух больных, у которых в результате проведения КАГ выявлено «выраженное поражение коронарных артерий» и двухсосудистое поражение соответственно. У обоих пациентов возникла остановка сердца после выписки из стационара.

Skinner и соавт. [53] провели анализ примерно 20 исследований и показали, что суммарная частота осложнений среди больных, которым КАГ была проведена в амбулаторных условиях, ниже или идентична частоте осложнений, развившихся при проведении КАГ в стационарных условиях (таблица 3). В обзоре сообщается, что лишь 10% больных, которым запланирована КАГ с ранней выпиской, пришлось остаться в стационаре на более длительное время. Авторы приходят к выводу, что серьезные осложнения при про-

#### К МЕСТНЫМ ОСЛОЖНЕНИЯМ КАТЕТЕРИЗАЦИИ СЕРДЦА ОТНОСЯТ КРОВОТЕЧЕНИЕ, ОБРАЗОВАНИЕ ГЕМАТОМЫ И ЛЮБОЕ ДРУГОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ АРТЕРИЙ. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ СЕРДЦА И АНГИОГРАФИИ ЧЕРЕЗ «ЛУЧЕВОЙ ДОСТУП» ВОЗМОЖНА ОККЛЮЗИЯ ЛУЧЕВОЙ АРТЕРИИ

Один пациент скончался, другому успешно проведены реанимационные мероприятия. Данные осложнения, скорее всего, КАГ не вызваны, однако могли иметь более благоприятный исход в случае их развития в условиях стационара.

Talley J. D. и соавт. [57] провели анализ 4 исследований стационарной КАГ [49, 50, 55, 58], общее число больных - 100,911 и 10 исследований аКАГ [15, 31, 33, 36, 38, 39, 59, 60, 61, 62], общее число больных - 13,146 и пришли к выводу, что у амбулаторных больных ниже частота наступления летальных исходов, частота развития инфаркта миокарда и периферических осложнений, и выше частота развития аритмий (по сравнению со стационарными больными). Какой-либо разницы в частоте развития осложнений со стороны нервной системы авторами не выявлено (таблица 2).

ведении КАГ амбулаторно развиваются редко, причём большая часть случается в пределах периода наблюдения, ещё до выписки.

К местным осложнениям катетеризации сердца относят кровотечение, образование гематомы и любое другое повреждение артерий. При проведении катетеризации сердца и ангиографии через «лучевой доступ» возможна окклюзия лучевой артерии. Местные осложнения КАГ встречаются существенно чаще больших. Как и при анализе больших осложнений, выявление разницы в частоте развития местных осложнений при проведении стационарной и амбулаторной КАГ затруднено и требует включения в исследование большого числа пациентов.

К несомненным факторам, влияющим на частоту развития местных осложнений,

**Таблица 2.** Осложнения КАГ при амбулаторной коронарографии по данным Talley JD и соавт. [57]

	Смерть, %	ИМ, %	Периферические осложнения, %	Осложнения со стороны ЦНС %	Аритмия, %	Всего, %
КАГ в стационаре	0.3	0.3	1.1	0.2	1.0	2.8
КАГ амбулаторно	0.1	0.1	1.5	0.1	0.3	2.1
Значение р	<0.0001	<0.0001	<0.0001	>0.05	<0.0001	<0.0001

Обозначения: ИМ – инфаркт миокарда, ЦНС – центральная нервная система

относят диаметр используемого катетера, способ доступа и навыки оператора. Считается доказанным, что использование катетеров с диаметром свыше 8F ассоциируется с существенным ростом частоты осложнений; использование «бедренного доступа» чаще ведёт к развитию местных осложнений по сравнению с катетеризацией лучевой артерии [63].

### Сравнение «бедренного» и «лучевого» доступов

«Бедренный доступ» остаётся основным доступом для проведения КАГ на протяжении по меньшей мере 2-х десятилетий. В большом числе исследований показано, что при проведении чрескожных коронарных вмешательств частота «больших» кровотечений независимо связана с частотой

**Таблица 3.** Сравнение частоты основных осложнений при проведении КАГ амбулаторным больным и стационарно, по данным метаанализа Skinner J. S. и соавт. [53].

Число больных/источник	Смертность	ФЖ/УЖТ	Брадикардия/асистолия	Нелетальный ИМ	ОНМК/ТИА	Реакция на контрастное в-во	Незапланированная госпитализация
Амбулаторная КАГ, n=13,146							
308 [39]	0.3	0	0	0.6 <sup>a</sup>	0.	-	8.8
5107 [60]	0	0.14	-	0	0.2	0.02	0.9
3071 [36]	0.13 <sup>b</sup>	0.3 <sup>b</sup>	0.2	0.07	0.14 <sup>г</sup>	0.03 <sup>д</sup>	3.4
676 [34]	0	0	0	0	0	0.1	-
2011 [38] <sup>e</sup>	0.05	0.6	-	0.05	0.05	-	9.7
189 [31]	0	-	-	0.5	0	-	н/п <sup>ж</sup>
1398 [56]	0	0.07	0.07	0.07 <sup>a</sup>	0.4	-	8
855 [40]	0	0	0	0	0	0.2	5
900 [41]	0.2	0.1	0.3	0.7	0.2	0.2	5.6
1000 [62]	0	0.4	0	0.2	0.4	0.2	9.8
240 [37]	0	0	-	0	0	-	18
260 [4] <sup>з</sup>	0	0.8	-	0	0.4	-	0
3000 [16]	0	0.2	0	0	0.07	0.07	18.2
847 [22]	0	0.2	0	0	0.2 <sup>и</sup>	-	15
1001 [17]	0	0.1	0.1	0.3	0.1	0.2	1
Стационарная КАГ, n=100,911							
[49-52]	0.11-0.23	0.23-0.63	0.05-0.25	0.05-0.20	0.07	0.005-0.37	

Данные в столбцах «смертность», «ФЖ/УЖТ», «брадикардия/асистолия», «нелетальный ИМ», «ОНМК/ТИА», «стенокардия и поступление» и «реакция на контраст» представлены в виде процентов. **ФЖ** – фибрилляция желудочков, **УЖТ** – устойчивая желудочковая тахикардия, **ИМ** – инфаркт миокарда, **ОНМК** – острая недостаточность мозгового кровообращения, **АБ** – амбулаторные больные, **ГБ** – госпитализированные больные, н/п – не применимо – данные не могут быть применены вне контекста оригинальной статьи. Все указанные события произошли до выписки больных, за исключением отдельно оговоренных случаев.

<sup>a</sup> У одного больного ИМ развился в пределах 24 часов после выписки.

<sup>b</sup> Один больной скончался дома.

<sup>b</sup> У одного из больных произошла остановка сердца через 10 часов после выписки; проведённые реанимационные мероприятия оказались успешны, однако у больного развились необратимые неврологические нарушения.

<sup>г</sup> Один больной скончался через 1 неделю из-за осложнений инсульта.

<sup>д</sup> Один больной скончался, он также включён в статистику по показателю «смертность»; небольшие аллергические реакции не включены.

<sup>e</sup> Не учтены больные, переведённые из других клиник.

<sup>ж</sup> 10.6% амбулаторных больных и 6.3% госпитализированных больных повторно госпитализированы в течение 1 недели.

<sup>з</sup> Данные по осложнениям представлены для 260 больных.

<sup>и</sup> У одного больного инсульт развился после выписки.

→

сердечно-сосудистых событий. [64-65]

Это происходит в связи с активацией каскада коагуляции, уменьшением или отказом от антитромботической терапии и переливанием крови. Возможно, применение «лучевого доступа» позволит снизить смертность и частоту ишемических событий, так как «лучевой доступ» положительно влияет на частоту развития крупных кровотечений. Целью метаанализа, выполненного Sanjit S. Jolly и соавт. в 2008 году [66], было определить, сокращает ли использование «лучевого доступа» часто-

2460 больных в группе «бедренного доступа» (ОР 3.82 [95% ДИ 2.83-5.15],  $P < 0.001$ ). Также отмечена тенденция к более высокой частоте неудачных попыток прохождения бляшки и анатомически трудных мест: 4.7% (60 из 1274 больных) для «лучевого доступа» в сравнении с 3.4% (40 из 1186 больных) для «бедренного доступа» (ОР 1.31 [95% ДИ 0.87-1.96],  $P = 0.20$ ).

Использование «лучевого доступа» оказалось связано с увеличением средневзвешенного времени проведения процедуры на 3.1 мин (95% ДИ 2.4-3.8,  $P < 0.001$ ). Про-

---

#### ОТМЕЧЕНА ТЕНДЕНЦИЯ К БОЛЕЕ ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЕ НЕУДАЧНЫХ ПОПЫТОК ПРОХОЖДЕНИЯ БЛЯШКИ И АНАТОМИЧЕСКИ ТРУДНЫХ МЕСТ: 4,7% (60 ИЗ 1247 БОЛЬНЫХ) ДЛЯ «ЛУЧЕВОГО ДОСТУПА» В СРАВНЕНИИ С 3,4% (40 ИЗ 1186 БОЛЬНЫХ) ДЛЯ «БЕДРЕННОГО ДОСТУПА»

---

ту крупных кровотечений, а также ведёт ли это к снижению смертности и частоты ишемических событий. В метаанализ включено 23 исследования.

Крупные кровотечения развились у 13 (0.5%) из 2390 больных из группы «лучевого доступа» и у 48 (2.3%) из 2068 пациентов из группы «бедренного доступа» (ОР 0.27 [95% ДИ 0.16-0.45],  $P < 0.001$ ). Уменьшение абсолютного риска по данным исследований, включавших ЧКВ, составило 1.8% (95% ДИ 1.0%-2.5%,  $P = .001$ ), что соответствует необходимости применить «лучевой доступ» у 56 больных для предотвращения 1 крупного кровотечения. Суррогатная конечная точка, состоящая из смерти, ИМ и инсульта оказалась достигнута у 56 (2.5%) из 2209 больных из группы «лучевого доступа» в сравнении с 71 (3.8%) из 1874 больных из группы «бедренного доступа» (ОР 0.71 [95% ДИ 0.49-1.01],  $P = .058$ ). Скончались 22 (1.2%) из 1906 больных из группы «лучевого доступа» в сравнении с 28 (1.8%) из 1565 больных из группы «бедренного доступа» (ОР 0.74 [95% ДИ 0.42-1.30],  $P = 0.29$ ). В группе «лучевого доступа» существенно более высокой оказалась частота перехода на другую точку доступа – у 150 (5.9%) из 2,542 больных в сравнении с 34 (1.4%) из

должительность нахождения в клинике при использовании «лучевого доступа» уменьшилась на 0.4 дня (95% ДИ 0.2-0.5,  $P < 0.001$ ), что немаловажно в контексте амбулаторного «подхода» к КАГ.

В единственном рандомизированном исследовании Block и соавт. [31] сообщают о 7 больных (3.6%), у которых развилось кровотечение или образовалась гематома до окончания периода наблюдения. В этом же исследовании отмечена тенденция к росту частоты развития гематомы, неврологических проблем и ишемии нижних конечностей при проведении КАГ в амбулаторных условиях, хотя статистически значимой разницы не выявлено.

#### Экономическая эффективность

Проблема недостатка средств, выделяемых на здравоохранение, остается актуальной в большинстве экономически развитых стран [67-68]. В то же время, расходы на лечение сердечно-сосудистых заболеваний занимают первые места в структуре затрат на здравоохранение: в некоторых странах они составляют 12-13% всех затрат на здравоохранение [69]. Так, из 1 триллиона долларов, расходуемых на медицинскую помощь в США, \$178 млрд. (16,8% от всех

расходов) приходится на лечение всех сердечно-сосудистых заболеваний и \$102 млрд. (9,6% от всех расходов) на лечение только заболеваний сердца [70]. Оценка экономической эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний – одна из актуальных проблем современной медицины.

Стоимость катетеризации сердца складывается из стоимости койко-места, стоимости услуг лаборатории и зарплаты сотрудников. Также сюда можно добавить стоимость повторных исследований, если таковые потребуются, и стоимость ослож-

воначальные затраты на оборудование лаборатории и получение соответствующих разрешений; 2) высокая стоимость снабжения лаборатории необходимым оборудованием и большие амортизационные затраты.

Согласно существующей точке зрения, лаборатории, производящие более 300 процедур в год, затрачивают на каждую процедуру меньшее количество средств, в сравнении с лабораториями, проводящими меньшее количество вмешательств. Friesinger G. С. и соавт. [71] провели исследование по эффективности использования

## ПРОВЕДЕНИЕ КАГ БЕЗ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫМ ИЗ ГРУППЫ НИЗКОГО РИСКА ПОЗВОЛИТ ПРОВОДИТЬ В НАШЕЙ СТРАНЕ СУЩЕСТВЕННО БОЛЬШЕЕ ЧИСЛО ПРОЦЕДУР БЕЗ ЗНАЧИТЕЛЬНОГО УВЕЛИЧЕНИЯ ЗАТРАТ. БОЛЕЕ ТОГО, ЗАТРАТЫ В ПЕРЕСЧЁТЕ НА ОДНОГО БОЛЬНОГО СНИЗЯТСЯ

нений. Затраты относятся к одной из двух групп: переменные затраты на расходные материалы снабжения, а также постоянные – на амортизацию оборудования, зарплату персоналу, оплату коммунальных услуг и т.д.

Теоретически, при замене стационарного подхода к проведению КАГ на амбулаторный, экономия средств должна происходить только за счёт уменьшения длительности нахождения больного в учреждении. Однако в реальности ещё одним компонентом затрат, свойственным для КАГ, является необходимость в сопровождающем лице, как до процедуры, так и, в особенности, после.

Интересно, что, несмотря на важность экономических вопросов и неоднократные запросы межведомственной комиссии по использованию ресурсов здравоохранения в сфере оказания кардиологической помощи в США, пока всё ещё нет данных о том, какое количество КАГ исследований пришлось провести повторно из-за недостаточного качества проведённых процедур.

Несмотря на длительное широкое применение, КАГ остаётся довольно дорогостоящей процедурой. Это связано со следующими причинами: 1) большие пер-

ангиографических лабораторий в Монреале и выяснили, что стоимость процедуры существенно снижается, если лаборатория проводит не менее 400 процедур в год. Очевидно, что в лабораториях с высокой степенью загрузки частота осложнений ниже. Именно поэтому межведомственная комиссия по использованию ресурсов здравоохранения в сфере оказания кардиологической помощи (США) определила минимальную загрузку лаборатории, которая, по их мнению, должна составлять не менее 300 процедур в год. По мнению межведомственной комиссии, лаборатории, выполняющие меньшее количество процедур в год, не только неоптимальным образом расходуют ресурсы, но и проводят исследования ненадлежащего качества.

В тоже время, Hansing и соавт. провели анализ деятельности 15 лабораторий и, в отличие от экспертов межведомственной комиссии, не выявили зависимости затрат на проведение одной процедуры от количества проводимых лабораторией процедур в год [72-73].

Недавно проведённое в нашей стране исследование (20) показало, что общая стоимость амбулаторной КАГ примерно на 19% дешевле, чем стоимость КАГ в стаци- →

онарных условиях. Эти данные совпадают с результатами зарубежных авторов [74-75]. Количество проводимых эндоваскулярных процедур на одном рентген-операционном столе в РФ более чем в 2 раза меньше, чем в странах Европы [1].

### Заключение

Таким образом, в настоящее время в России имеет место несоответствие между потребностью в КАГ (основного метода диагностики ИБС) и числом проводимых процедур. Одна из причин этого несоответствия – недостаточное количество процедур в пересчёте на одну лабораторию. Проведение КАГ без госпитализации больным из группы низкого риска может стать тем решением, которое позволит проводить в нашей стране существенно большее число процедур без значительного увеличения затрат. Более того, затраты в пересчёте на одного больного снизятся.

В настоящий момент данные клинических исследований позволяют считать такой подход безопасным и применимым в клинической практике. ■

### Литература

1. Praz L., Cook S., Meier B. et al. Percutaneous coronary interventions in Europe in 2005. *Eurointervention*. 2008; 3: 442-6.
2. Бокерия Л. А., Алекян Б. Г.. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. 2010. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2011. 7-68.
3. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989. 16: 3-7.
4. Heuser R. R. *Outpatient Coronary Angiography: Indications, Safety and Complication Rates*, Herz, Urban & Vogel. 1998.
5. Meruane J. *Historic perspective of cardiac catheterization*. *Rev Med Chil*. 1992 Oct. 120(10): 1184-90.
6. Fye W. B. *Coronary arteriography - it took a long time!* *Circulation*. 1984. 70: 781-7.
7. Zimmerman H. A., Scott R. W., Becker N. O. *Catheterization of the left side of the heart in man*. *Circulation*. 1950. 1: 357-9.
8. Sones F. M., Shirey E. K. *Cine coronary arteriography*. *Mod. Concepts Cardiovasc Dis* 1962. 31:735-40.
9. Sones F. M., Jr. *Acquired heart disease: symposium on present and future of cineangiocardiology*. *Am. J. Cardiol*. 1959. 3: 710.
10. Judkins M. P. *Percutaneous transfemoral selective coronary arteriography*. *Radiol. Clin. North Am*. 1968. 6: 467- 492.
11. Baird C. L. Jr. *Ambulatory cardiac catheterisation*. *Virginia Med. Monthly* 1980. 107: 621-622.
12. Schneider K. W. *The case for out-patient coronarography*. *Medicamundi* 1977. 22: 16-18.
13. Заседание коллегии здравоохранения и социального развития РФ «Модернизация здравоохранения» 26 ноября 2004 г. Менеджер здравоохранения. 2005. 1-4-11.
14. Forster A., Young J. Langhorne P. *Systematic review of day hospital care for elderly people*. *BMJ* 1999. 318: 837-841.
15. Kern M. J., Cohen M., Talley J. D. et al. *Early ambulation after 5 French diagnostic cardiac catheterization: results of a multicenter trial*. *J. Am Coll. Cardiol*. 1990. 15: 1475-1483.
16. Clements S. D. Jr, Gatlin S. *Outpatient cardiac catheterisation: a report of 3000 cases*. *Clin Cardiol* 1991. 14: 477-480.
17. Bersin R. M., Elliott C. M., Elliott A. V. et al. *Mobile cardiac catheterization registry: report of the first 1001 patients*. *Cathet. Cardiovasc. Diagn*. 1994. 31: 1-7.
18. Матчин Ю. Г., Басинкевич А. Б., Орлова Я. А. и соавт. *Безопасность и эффективность проведения диагностической коронарографии в амбулаторных условиях*. *Кардиологический вестник*. 2008, том 3, №1, с. 35-39.
19. Беленков Ю. Н., Матчин Ю. Г., Кузьмина А. Е. и соавт. *Клиническая и экономическая эффективность проведения диагностической коронарографии в амбулаторных условиях*. *Кардиология*. 2008. № 3, том 48, с. 4-8.
20. Матчин Ю. Г., Привалова О. Б., Привалов Д. В. и соавт. *Новый подход к проведению диагностической коронарографии в учреждениях, не имеющих собственных ангиографических лабораторий*. *Кардиоваскулярная терапия и практика*. 2008. 7(8), с. 51-57.
21. Pepine C. J., Allen H. D., Bashore T. M. *ACC/AHA Ad Hoc Task Force on Cardiac Catheterization. ACC/AHA guidelines for cardiac catheterization and cardiac catheterization laboratories*. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1991. 18:1149-82.
22. Clark V. L., Dolce J. *Unplanned admissions after outpatient cardiac catheterization*. *Clin Cardiol* 1993. 16:823-6.
23. O'Keefe J. H., Gernon C., McCallister B. D. et al.

- Safety and cost-effectiveness of combined coronary angiography and angioplasty. Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1991. 122:50-4.*
24. Kiemeneij F. My home is my castle [comment]. *J. Invasive Cardiol. 2004. 16:566.*
  25. Slagboom T., Kiemeneij F., Laarman G. J. et al. Outpatient coronary angioplasty: feasible and safe. *Catheter Cardiovasc Interv 2005. 64: 421-7.*
  26. Slagboom T, Kiemeneij F, Laarman G. J. et al. Actual outpatient PCI: results of the OUTCLAS pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv 2001. 53: 204-8.*
  27. Frederic S. Resnic. The Case for Outpatient Coronary Intervention: Balancing Charges and Discharges. *Circulation 2007. 115: 2248-2250.*
  28. Heyde G. S., Koch K.T., de Winter R. J. et al. Randomized trial comparing same-day discharge with overnight hospital stay after percutaneous coronary intervention: results of the Elective PCI in Outpatient Study (EPOS). *Circulation. 2007. 115: 2299-2306.*
  29. American College of Cardiology Foundation, Defining the Length of Stay Following Percutaneous Coronary Intervention: An Expert Consensus Document From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, *Cathet. Cardiovasc. Diagn. 2009. 73: 847-858.*
  30. Baird C. L. The trend to outpatient care. II. Ambulatory cardiac catheterization. *Virginia Med. 1980. 107: 621-2.*
  31. Block P., Ockene I., Goldberg R. J. et al. A prospective, randomized trial of outpatient versus inpatient cardiac catheterization. *N. Engl. J. Med. 1988. 319: 1251-5.*
  32. Clements S. D. Jr. Gatlin S. Outpatient cardiac catheterization: a report of 3000 cases. *Clin. Cardiol. 1991. 14: 477-80.*
  33. Diethrich E. B., Kinard S. A., Pierce S. A. et al. Outpatient cardiac catheterization and arteriography: Twenty-month experience at the Arizona Heart Institute. *Cardiovasc. Dis. Bull Texas Heart Inst. 1981. 8: 195-205.*
  34. Fighali S., Krajcer Z., Gonzales-Camid F. et al. Safety of outpatient cardiac catheterization. *Chest 1985. 88: 349-51.*
  35. Kern M. J., Cohen M., Talley J. D. et al. Early ambulation after 5 French diagnostic cardiac catheterization: results of a multicenter trial. *J. Am. Coll. Cardiol. 1990. 15: 1475-83.*
  36. Klinke W. P., Kubac G., Talibi T. et al. Safety of outpatient cardiac catheterization. *Am. J. Cardiol. 1985. 56: 639-41.*
  37. Lee J. C., Bengtson J. R., Lipscomb J. et al. Feasibility and cost-saving potential of outpatient cardiac catheterization. *J. Am. Coll. Cardiol. 1990. 15: 378-84.*
  38. Mahrer P. R., Young C., Magnusson P. T. Efficacy and safety of outpatient cardiac catheterization. *Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1987. 13: 304-8.*
  39. Mahrer P. R., Eshoo N. Outpatient cardiac catheterization and coronary angiography. *Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1981. 7: 355-60.*
  40. Murray N. H., Rothman M. T. Day case cardiac catheterization using the Sones technique. *Int. J. Cardiol. 1989. 24: 9-11.*
  41. Oldroyd K. G., Phadke K. V., Philips R. et al. Cardiac catheterisation by the Judkins technique as an outpatient procedure. *Br. Med. J. 1989. 298: 875-6.*
  42. Lotan C., Hasin Y., Mosseri M. et al. Transradial approach to coronary angiography and angioplasty. *Am. J. Cardiol. 1995. 76: 164-7.*
  43. Colle J. P., Delarche N., Bourdeauq'Hui A. et al. Nondiagnosed left main ostial stenosis partly due to the use of 5 French coronary angiographic catheters. *Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1991.22: 180-3.*
  44. Wilson R. F., White C. W. Coronary angiography. In: Willerson JT, Cohn JN, eds. *Cardiovascular medicine. New York: Ch. Livingstone. 1995: 390-464.*
  45. Baum R. A., Gantt D. S. Safety of decreasing bedrest after coronary angiography. *Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1996. 39: 230-3.*
  46. Steffenino G., Dellavalle A., Ribichini F. et al. Ambulation three hours after elective cardiac catheterisation through the femoral artery. *Heart 1996. 75: 477-80.*
  47. Talley J. D., Mauldin P. D., Kupersmith J. Economic and angiographic factors in determining optimal catheter size in performing outpatient left-sided heart and coronary angiography. *Am. J. Cardiol. 1996. 77: 374-8.*
  48. Koreny M., Riedmuller E., Nikfardjam M. et al. Arterial puncture closure devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization. Systematic review and meta-analysis. *JAMA 2004. 291: 350-357.*
  49. Bourassa M. G., Noble J. Complication rate of coronary arteriography. A review of 5250 cases studied by a percutaneous femoral technique. *Circulation 1976. 53: 106-114.*
  50. Davis K., Kennedy J. W., Kemp H. G. Complications of coronary arteriography from the Collaborative Study of Coronary Artery Surgery (CASS). *Circulation 1979. 59: 1105-1111.*
  51. de Bono D. on behalf of the Joint Audit Committee of the British Cardiac Society and Royal College of Physicians of London. Complications of diagnostic cardiac catheterisation: results from 34,041 patients in the United Kingdom - confidential enquiry into cardiac catheter complications. *Br. Heart J. 1993. 70: 297-300.*
  52. Noto T. J., Johnson L. W., Krone R. et al. and →



- the Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1991. 24: 75-83.*
53. Skinner J. S., Adams P. C. Outpatient cardiac catheterization. *Int. J. Cardiol. 1996. 53: 209-19.*
  54. Hildner F. J., Javier R. P., Ramaswamy K. et al. Pseudo complications of cardiac catheterisation. *Chest 1973. 63: 15-17.*
  55. Kennedy J. W. and the Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography: Baxley W. A., Bunnell I. L., Gensini G. A. et al. Mortality related to cardiac catheterisation and angiography. *Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1982. 8: 323-340.*
  56. Murdock C. J., Davis M. J. E., Ireland M.A. et al. Day case cardiac catheterisation - a safe and economic alternative. *Aust. NZ J Med 1988. 18: 833-835.*
  57. Talley J. D., Joseph A., Kupersmith J. Outpatient left heart and coronary arteriography. *The current practice at the University of Louisville School of Medicine. J. Kentucky Med. Ass. 1990. 88: 488-93.*
  58. Adams D. F., Fraser D. B., Abrams H. L. The complications of coronary arteriography. *Circulation 1973. 48: 609-15.*
  59. Baird C. L. The trend to outpatient care. II. Ambulatory cardiac catheterization. *Virginia Med. 1980. 107: 621-2.*
  60. Fierens E. Outpatient coronary arteriography. *Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1984. 10: 27-32.*
  61. Oehlert W. H. Outpatient coronary arteriography. *Oklahoma State Med. Ass. J. 1981. 74: 314-9.*
  62. Pink S., Fiutkowski L., Gianelly R.E. Outpatient cardiac catheterization: analysis of patients requiring admission. *Clin. Cardiol. 1989; 12: 375-9.*
  63. Heuser R.R, Mehta S.S., Strumpf R.K. et al. Intracoronary stent implantation via the brachial approach: a technique to reduce vascular bleeding complications. *Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1992; 25: 300-3.*
  64. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation 2006;114:774-82.*
  65. Rao S.V., O'Grady K., Pieper K.S., et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol. 2005;96:1200-6.*
  66. Sanjit S. Jolly, Shoaib Amlani, MD, Martial Hamon, MD, Salim Yusuf, MBBS, D Phil, and Shamir R. Mehta, MD. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Hamilton, Ontario, Canada; and Caen, France
  67. Junsson B. Measurement of health outcome and associated costs in cardiovascular disease. *Eur Heart J 1996; 17(Suppl. A): 2-7.*
  68. Lee A.J. The role of financial incentives in shaping clinical practice efficiency. *Am. J. Cardiol. 1997; 80 (8B): 28H-32H.*
  69. Jonsson B. Swedish viewpoint. *Cardiology 1994; 85(Suppl. 1): 90-95.*
  70. American Heart Association. (1998). 1999 Heart and stroke: statistical update. Dallas.
  71. Friesinger G.C, Adams D.F., Bourassa M.G. et al: (Examination of the chest and cardiovascular system study group.) Optimal resources for examination of the heart and lungs. *Cardiac catheterization and radiographic facilities. Circulation 68: 893A, 1983.*
  72. Hansing C.E: The risk and cost of coronary angiography. I. Cost of coronary angiography in Washington State. *JAMA 242: 731, 1979.*
  73. Hansing C.E: The risk and cost of coronary angiography. II. The risk of coronary angiography in Washington State. *JAMA 242: 735, 1979.*
  74. Cooper C.J., El-Shieken R.A., Cohen D.J., et al. Effect of transradial access on quality of life and cost of cardiac catheterization. *Am. Heart J. 1999; 138: 430-6.*
  75. Banning A.P., Ormerod O.J.M, Channon K., et al. Same day discharge following elective percutaneous coronary intervention in patients with stable angina. *Heart 2003; 89: 665*

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ТЕРАПИИ



*А. Г. ЧУЧАЛИН, академик РАМН, д.м.н., профессор.  
Директор института пульмонологии МЗСР РФ, главный  
терапевт МЗСР РФ, член Научного Совета ГК «Медси»*

### Реферат

В современной клинической практике достигнуты определенные успехи в лечении больных, страдающих бронхиальной астмой. Лечебная программа, позволяющая обеспечивать эффективный контроль над течением болезни, включает следующие группы лекарственных средств: короткого и длительного действия бета агонисты, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, модификаторы метаболизма лейкотриенов, короткого и длительного действия антихолинергические препараты, кромоны, теофиллин и специфическую иммунотерапию аллергенами. Все перечисленные группы лекарственных средств, в чистом виде, являются симптоматическими; накоплена обширная научная информация, которая, с позиций медицины доказательств, свидетельствует о высокой их эффективности. Однако, наряду с достижениями в лечении больных бронхиальной астмой, остро стоит вопрос о тяжелых формах болезни. В последние десять лет Российское респираторное общество дважды проводило эпидемиологическое исследование, целью которого являлся анализ эффективности проводимых лечебных программ (Архипов, Цой, Чучалин). Согласно, полученным данным,

доля больных тяжелой формой бронхиальной астмы превышает 20%, что означает предельно низкую эффективность обсуждаемых медикаментозных методов лечения (поздняя диагностика и поздняя базисная терапия, неадекватный выбор лекарственных средств, низкий уровень сотрудничества между врачом и его пациентом и другие причины). Аналогичные данные были опубликованы исследователями по Западной Европе и США.

Научные исследования в области создания нового поколения антиастматических лекарственных средств направлены на разработку биологических агентов, которые потенциально могли бы влиять на аллергические воспалительные механизмы и процесс ремодулирования дыхательных путей. Таким направлением в современной медицинской практике стала разработка «биомолекул», которые в отличие от всех существующих лекарственных групп, являются лекарствами близкими по структуре и функции к существующим в организме человека, и они обладают свойством селективно взаимодействовать с клетками «мишенями» или же их рецепторами. →

**Ключевые слова:** антиастматические лекарственные средства, биомолекулы, моноклональные антитела, иммунносорбция.

### Abstract

In the modern clinical practice certain advances have been achieved regarding the treatment of the patients with bronchial asthma. Treatment program enabling efficacious control of the disease includes the following groups of pharmaceutical agents: short- and long-acting beta-agonists, inhalation and systemic glucocorticoids, leukotriene metabolism modifiers, short- and long-acting anticholinergic agents, cromones, theophylline, and specific allergen immunotherapy. All listed groups of pharmaceutical agents alone are symptomatic; vast scientific information has been accumulated, which indicate high efficacy of these agents from the perspective of evidence-based medicine. However, along with the successes in the treatment of the patients with bronchial asthma, there is an urgent issue on severe forms of the disease. Last 10 years Russian Respiratory Society have twice carried out epidemiological studies to review the efficacy of the existing

treatment programs (Arkhipov, Tsoy, Chuchalin). According to obtained data, more than 20 patients suffer severe bronchial asthma, thus indicating extremely low efficacy of the discussed pharmacotherapeutical methods (late diagnosis and late starting of basis therapy, inadequate selection of the medicines, low level of cooperation between physician and his patient, and other reasons). Similar data were published by the researchers in West Europe and USA).

Scientific research in the area of creation of the antiasthmatic medicines of new generation are aimed on development of biological agents which have the potential to influence allergic inflammatory mechanisms and the airways remodeling processes. In the modern medical practice this trend is presented by development of biomolecules, which in contrast to all existing pharmaceutical groups are structurally and functionally related to the molecules found in the human organism in terms, and are able for selective interaction either with the target cells or with their receptors.

**Key words:** antiasthmatic agents, biomolecules, monoclonal antibodies, immunosorption.

**П**од названием «биомолекулы», как лекарственные средства, подразумевается следующая группа: интерферон-альфа (гепатит «С»); моноклональные антитела (ритуксан – неходжкинская лимфома, авастин – рак легкого и колоректальный рак); колоний стимулирующий фактор (нейтропения); антагонисты TNF- $\alpha$  (ревматоидный артрит, болезнь Крона, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит).

В данной работе приводятся собственные данные и обзор научной информации по применению моноклональных антител с целью лечения больных с тяжелой формой бронхиальной астмы.

Моноклональные антитела или же иммуноглобулины относятся к семейству гликопротеинов, которые синтезируются «В» лимфоцитами. Каждая молекула иммуноглобулина состоит из двух легких и двух тяжелых цепей. В их струк-

туре выделяют два участка: вариабельный (V – amino-terminal variable region) и ему противоположный – стабильный (C – carboxyl-terminal constant). Основные биологические эффекты иммуноглобулинов осуществляются через участок «С». (Abbas A. et al.). Человеческие иммуноглобулины подразделяются на пять изотопов: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, каждый из которых содержит две функциональные единицы: фрагмент, распознающий антиген, обозначен аббревиатурой – Fab; второй фрагмент – Fc (crystallizable fragment). Fab фрагмент содержит добавочную гипервариабельную зону, которая функционально специализирована на связи с специфическим антигеном. Аббревиатура этого участка фрагмента Fab – CDRs (complementarily-determining regions).

Моноклональные антитела могут быть получены несколькими путями, однако все они объединены технологией реком-

бинантной биоинженерии (Lee S. J. et al.). Человеческий антиген может быть введен в организм животного, и в процессе его иммунизации происходит продукция «В» лимфоцитами моноклональных антител; функция лимфоцитов стимулирована введенным антигеном. Последующий этап связан с тем, что из иммунологических органов иммунизированного животного, могут быть выделены лимфоциты, продуцирующие моноклональные антитела. Эти клетки вносят в клеточную линию не-секретирующей миеломы. Так, реализует-

Крона и целый ряд других. Эту группу лекарственных средств иногда характеризуют, как средства модифицирующие течение болезни. В данной статье, выше об этом уже сообщалось, речь идет о применении моноклональных антител с целью лечения тяжелых форм бронхиальной астмы.

Терапевтической мишенью «биомолекул» при астме является IgE, IL-5, IL-4, CD4 лимфоциты и TNF- $\alpha$ . Следует подчеркнуть, что одной из наиболее сложных задач в клинических исследованиях является формирование групп сравнения; тя-

---

## МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА, КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО, ПРОДОЛЖАЮТ АКТИВНО ИССЛЕДОВАТЬСЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: РАК ЛЕГКОГО, КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК, НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА, РЕВМАТОИДНЫЙ И ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТЫ, БОЛЕЗНЬ КРОНА И ДР.

---

ся процесс образования гибридом. Однако предстоит еще осуществить очистку моноклональных антител от примесей, которые могут привести к образованию ауто-антител, тем самым способствуя развитию аллергических реакций. С помощью генетической инженерии осуществляется процесс гуманизации моноклональных антител.

Химерические моноклональные антитела (mAb), состоят из фрагмента Fab, полученного от иммунизированного животного, и Fc фрагмент человеческого иммуноглобулина. В этой биологической конструкции на долю человеческого иммуноглобулина приходится более двух третей; гуманизированные mAb состоят из CDRs иммуноглобулинов животных и более 95% человеческих. Последующие биотехнологические процедуры позволяют поддерживать продукцию mAb, что может быть достигнуто за счет иммунизации трансгенных животных, репертуарного клонирования и другими методами.

Моноклональные антитела, как терапевтическое средство, были изучены и продолжают активно исследоваться при разных заболеваниях: рак легкого, колоректальный рак, неходжкинская лимфома, ревматоидный и псориатический артриты, болезнь

желая форма бронхиальной астмы представлена гетерогенной группой синдромов, имеющих разные патогенетические механизмы их развития.

История применения моноклональных анти-IgE антител следует начать с исследований, которые были проведены в лабораториях кафедры терапии 2-ого МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова в начале 80 годов прошлого столетия. Целью той работы явилось осуществление специфической иммунносорбции против IgE. В комплексной работе приняли участие А. Р. Татарский, Томаш Кормаш, К. Раудла, Ю. С. Лебедин. Доктор Р. Василев получил гибридому, специализированную на продукции анти-IgE антител. Панель моноклональных анти-IgE антител включала четыре класса; в модельных опытах были отобраны второй и четвертый, так как они обладали наибольшей способностью связываться с IgE. На рисунке 1 схематически изображен этап иммобилизации специфических анти-IgE антител. Таким образом, был получен специфический анти-IgE иммуносорбент. Лабораторные исследования показали его высокую эффективность в фиксации на поверхности иммуносорбента циркулирующих молекул IgE. Экспериментальные исследования →

подтвердили исходное предположение об устойчивой связи комплекса IgE и моноклональных антител против этого иммуноглобулина. В плазме, которая приходила в соприкосновение с поверхностью колонки, содержалась повышенная концентрация IgE, а в плазме после её фильтрации через колонку иммуносорбента, концентрация IgE составляла следовое количество. Необходимо подчеркнуть, что так же не определялись анти-IgE антитела, т.е. была получена информация о фиксации комплекса на поверхности сорбента и от-

личество плазмы. Обычно выравнивание градиента концентрации иммуноглобулина происходило при фильтрации около одного литра плазмы. Колонка подвергалась регенерации и использовалась повторно у одного и того же больного, т.е. колонка, содержащая иммуносорбент, готовилась индивидуально для каждого больного. В клиническое исследование было включено свыше 40 больных с тяжелой стероидозависимой бронхиальной астмой. Каждый из больных получил две-три процедуры иммуносорбции. Клинический эффект был

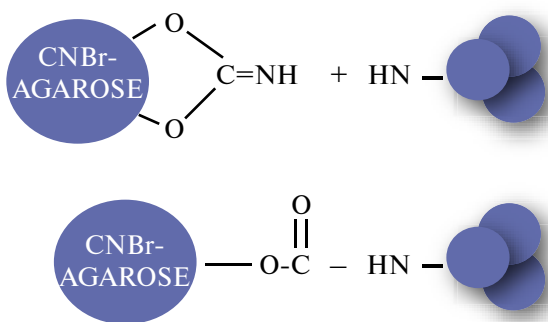
**В КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЫЛО ВКЛЮЧЕНО СВЫШЕ 40 БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ СТЕРЕИДОЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. КАЖДЫЙ БОЛЬНОЙ ПОЛУЧИЛ ДВЕ-ТРИ ПРОЦЕДУРЫ ИММУНОСОРБЦИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ БЫЛ ОЦЕНЕН КАК ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ**

существовали данные о сходе и поступлении в кровотоки комплекса анти-IgE антител и IgE.

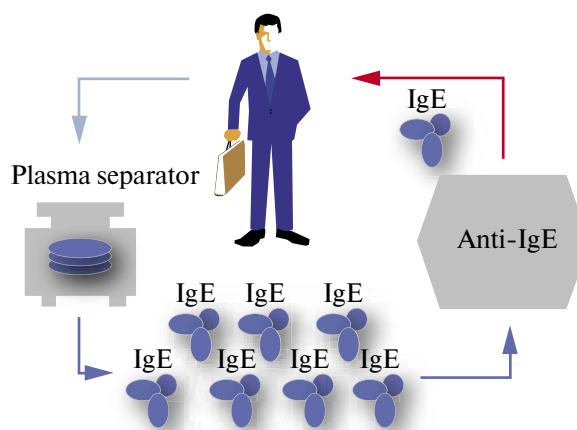
На рисунке 2 схематично изображена процедура специфической иммуносорбции против IgE.

Специфическая иммуносорбция состояла из этапа сепарации плазмы больного человека, которая в последующем фильтровалась через колонку сорбента. Концентрация IgE мониторировалась в процессе проведения процедуры, и иммуносорбция заканчивалась в момент выравнивания градиента концентрации IgE на входе колонки и выходе. Предполагалось, что емкость колонки позволит сорбировать данное ко-

оценен как положительный, о чем свидетельствовали клинические признаки стабильной и длительной ремиссии, снижение поддерживающей терапии системными глюкокортикостероидами и значительное улучшение показателей вентиляционной функции легких. Наблюдение за больными, прошедшими сеансы иммуносорбции, велось на протяжении более чем пяти лет. У всех больных сохранялась устойчивая ремиссия; большинство из них перестали получать поддерживающую терапию стероидными гормонами. Таким образом,



**Рис. 1.** Схема приготовления специфического иммуносорбента



**Рис. 2.** Схема процедуры специфической иммуносорбции против IgE

опыт клиники позволил судить о высокой эффективности специфической анти-IgE иммунносорбции.

В девяностые годы прошлого столетия коммерческое развитие получили моноклональные антитела (omalizumab), разработанные в научно-исследовательских лабораториях компании Novartis. Omalizumab зарегистрирован в Российской Федерации для лечения тяжелых форм бронхиальной астмы как у детей, так и у взрослых. Механизм действия моноклональных анти-IgE в случаях им-

следующему высвобождению медиаторов аллергического воспаления [Noga O. et al.]. Моноклональные анти-IgE антитела не способны взаимодействовать с IgE, связанным с рецепторами на поверхности клеток, так как вследствие конформационных изменений молекулы IgE после связывания ее с FcεRI рецептором эпитоп становится недоступным для взаимодействия с IgE. Эти биологические механизмы свидетельствуют о неспособности моноклональных анти-IgE антител вызвать анафилактическую реакцию [Rudolf M. P. et al.].

---

## В ДЕВЯНОСТЫЕ ГОДЫ ПРОШЛОГО СТОЛЕТИЯ КОММЕРЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПОЛУЧИЛИ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА (OMALIZUMAB). В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ НАКОПЛЕН БОЛЬШОЙ МАТЕРИАЛ ПО КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ OMALIZUMAB

---

мунносорбции и системного назначения Omalizumab разный. Если при иммунносорбции происходит экстракорпоральная фиксация циркулирующего пула IgE, то при системном способе доставки моноклональных антител (Omalizumab), они вступают во взаимодействие как с IgE, так и с его высоко аффинными рецепторами, экспрессированными на биологических мембранах базофилов и тучных клеток. В последние годы достаточно подробно изучались молекулярно-биологические и генетические механизмы участия в аллергических реакциях IgE, а так же фармакинетика Omalizumab.

Ключевым механизмом действия, обуславливающим эффективность Omalizumab, является способность моноклональных анти-IgE антител связывать молекулы свободного циркулирующего IgE в области домена Cε3, что предотвращает последующее взаимодействие IgE с высоко аффинными рецепторами FcεRI. Они экспрессированы на поверхности базофилов и тучных клеток [Shields R. L. et al.]; комплекс анти-IgE антител и IgE ингибируют функциональную активность FcεRI, тем самым значительно снижается способность эффекторных клеток к дегрануляции и по-

Назначение анти-IgE терапии ведет к снижению свободного циркулирующего IgE с одновременным возрастанием общего сывороточного IgE. Существуют две возможные причины увеличения уровня общего IgE. Первая заключается в том, что комплексы омализумаб-IgE элиминируются медленнее, чем свободный IgE из-за способности молекулы IgG, входящего в состав иммунных комплексов, связываться с рецепторами FcRn. Таким образом, предохраняется их лизосомальная деградация. Другой возможной причиной является высокая молекулярная масса образовавшегося комплекса (340-1000 kD); они медленнее, по сравнению со свободными IgG и IgE, фильтруются через эндотелий сосудов [Hayashi N. et al.].

В настоящее время накоплен большой материал по клиническим исследованиям эффективности и безопасности Omalizumab. Lin с коллегами продемонстрировали, что в 96% всех больных через 72 часа после введения моноклональных анти-IgE антител происходит снижение концентрации иммуноглобулина в сыворотке крови. Эти изменения в концентрации IgE связывают со снижением функциональной активности высоко аффинных рецеп- →

торов – FcεRI. При длительном введении в организм больного бронхиальной астмой Omalizumab – этот феномен приобретает устойчивый характер. В одном из первых сообщений, в котором приведены результаты мультицентрических исследований (S. T. Holgate, A. G. Chuchalin), было продемонстрировано, что Omalizumab обладает высокой клинической эффективностью и минимальными нежелательными реакциями на его введение. Согласно данным, опубликованным в научном докладе Genentech (2008) Omalizumab for subcutaneous use,

янии. В течении ближайших шести месяцев удалось снизить, а у части больных и вообще отменить терапию кортикостероидами, бронхорасширяющими лекарственными средствами больные пользовались очень редко. Большинство наших больных смогли вернуться к полноценной работе. Однако, через четыре года, терапия Omalizumab была приостановлена по техническим причинам. В группе больных, участвующих в данном исследовании, постепенно стали появляться симптомы бронхиальной астмы, и большинство больных вынуждены

---

### ТРУДНЫМ ВОПРОСОМ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ OMALIZUMAB ОСТАЛСЯ ПРОГНОЗ ЕГО ВОЗМОЖНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ. В СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ОРИЕНТИРУЮТ ВРАЧЕЙ НА ПЕРИОД ДО 12-16 НЕДЕЛЬ, ЧТОБЫ РЕШИТЬ ВОПРОС О ДАЛЬНЕЙШЕМ ПРОДОЛЖЕНИИ ТЕРАПИИ OMALIZUMAB

---

концентрация Omalizumab в сыворотке крови достигает своего пика к 7-8 дню после его подкожного введения; интервал между последующей дозой составляет 19-22 дня. Эффективность Omalizumab достигалась при снижении концентрации свободного сывороточного иммуноглобулина класса «Е» на 50 ng/ml и меньше. Casale с соавторами продемонстрировали, что эффективность Omalizumab достигается при молярном соотношении 15:1 или 20:1 к базальной концентрации IgE. В клинических исследованиях было показано, что при дозе Omalizumab 450 мг., который вводился каждые четыре недели, дневные симптомы астмы редуцировались в 76%, ночные симптомы в 84%, профилактика обострения заболевания была достигнута в 82%.

В последние десять лет в клинике института пульмонологии Omalizumab назначался больным с тяжелой формой бронхиальной астмы. Отдаленные результаты применения моноклональных антител продемонстрировали его высокую эффективность. Выше уже указывалось, что в клиническое исследование были включены больные с тяжелыми формами заболевания, т.е. инвалиды второй группы. В процессе лечения произошли качественные изменения в их состо-

были вернуться к регулярному приему анти-астматических лекарственных средств. Терапия Omalizumab была возобновлена, и вновь удалось добиться хорошего исходного эффекта. Таким образом, опыт клиники позволяет утверждать о высокой эффективности Omalizumab и необходимости продолжительного введения его человеку. В наших клинических наблюдениях были зарегистрированы побочные реакции: в одном случае преходящая тромбоцитопения, которая не потребовала отмены лекарственного средства, и у другой больной был диагностирован колоректальный рак. Она была успешно подвергнута оперативному вмешательству и в последующие годы успешно продолжила прием Omalizumab. Более чем десятилетний опыт клиники был обобщен в кандидатской диссертации Ю. Б. Сучковой (2010).

Трудным вопросом при назначении Omalizumab остался прогноз его возможной эффективности. В современных рекомендациях ориентируют врачей на период до 12-16 недель, чтобы решить вопрос о дальнейшем продолжении терапии Omalizumab (Bousquet J. et al.). Другим сложным вопросом является продолжительность терапии Omalizumab. Наш опыт свидетельствует о том, что большинство больных нуждались

в назначении Omalizumab на протяжении всех десяти лет наблюдения за ними. Однако, вопрос является ли терапия Omalizumab пожизненной – остается открытым. В литературе обсуждается возможность развития анафилактической реакции у больных, которые находятся на лечении Omalizumab. Вероятность развития анафилактической реакции не превышает 0,2% (Limb S. L. et al.) В нашей серии наблюдаемых больных мы подобного рода реакции не встретили. Хотя, со всеми предосторожностями приступили к возобновлению введения

ство не зарегистрировано) является моноклональными антителами класса IgG1, которые с помощью современных биотехнологических методов гуманизированы. Меполизумаб блокирует на поверхности эозинофилов рецептор альфа цепи IL-5. Патогенетическая роль IL-5 достаточно хорошо изучена. Cox L. S. (2009) установил высокую концентрацию IL-5 в бронхоальвеолярном лаваже. Singh J. et al. в экспериментальных исследованиях на животных смогли продемонстрировать значительное снижение числа эозинофилов в слизистой

## НА ПРОТЯЖЕНИИ ПОСЛЕДНИХ ДЕСЯТИ ЛЕТ ВЕДУТСЯ НАУЧНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, В КОТОРЫХ ПРЕДПРИНИМАЮТСЯ ПОПЫТКИ ОПРЕДЕЛИТЬ МЕСТО В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРОТИВ РЕЦЕПТОРОВ IL-5

Omalizumab после полуторалетнего перерыва. Учитывая тот факт, что анафилактическая реакция может развиваться спустя два часа и более, т.е. может протекать по типу замедленных реакций, рекомендуется после введения Omalizumab продолжить наблюдение за больным человеком как минимум в течение двух часов. В литературе так же имеются сообщения о возможном развитии синдрома Чарж-Страусс. Следует указать на то, что при тяжелых формах бронхиальной астмы, которые резистентны к терапии глюкокортикостероидами и у них выявляется высокая концентрация IgE, всегда необходимо исключать легочный васкулит типа Чарж-Страусс, прежде чем приступить к лечению Omalizumab.

Другой биологической мишенью в лечении бронхиальной астмы является интерлейкин 5 (IL-5). Этот цитокин играет важную роль в процессе созревания эозинофилов, их миграции и апоптозе. На протяжении последних десяти лет ведутся научные и клинические исследования, в которых предпринимаются попытки определить место в терапии бронхиальной астмы моноклональных антител против рецепторов IL-5. Меполизумаб (в Российской Федерации данное лекарственное сред-

дыхательных путей после введения моноклональных антител против рецептора IL-5. В последующих своих клинических работах они продемонстрировали эффект редукции числа эозинофилов в крови, мокроте и в лаважной жидкости после введения больным бронхиальной астмой меполизумаба. В первых клинических испытаниях меполизумаба не были получены данные об эффективности. Эти исследования были подвергнуты критике, так как считалось, что дизайн исследования содержал систематические ошибки (Leckie M. J. et al.). Авторы привели доказательства того, что конечная точка, указанная в исследовании, и по которой оценивалась эффективность меполизумаба, была выбрана ошибочно. В литературе достаточно широко обсуждалось данное исследование. В последующем были проведены рандомизированные контролируемые исследования, позволившие значительно повысить уровень доказательства. Flood-Page P. et al. провели клиническое испытание меполизумаба, назначив его внутривенно, на курс лечения шло три введения, длительность терапии составила 8 недель. Авторы нашли, что эозинофилы были элиминированы из циркулирующей крови, значительно снизилась их концен- →



трация в слизистой дыхательных путей. Однако, авторы не нашли позитивных изменений в вентиляционной функции дыхания по таким показателям как форсированная жизненная емкость за одну секунду, пиковая скорость выдоха и другие параметры, которые используют для оценки степени обструкции дыхательных путей. По данным гистологического исследования биоптатов слизистой дыхательных путей, удалось установить снижение депозитов в области базальной мембраны эпителиального покрова. Таким образом, авторы

тител против IL-5 (MEDI-563). В настоящее время проводятся новые клинические испытания. Koike M., с соавторами апробировали рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела (IgG1k), которые связывают эпитоп с домейном 1 альфа цепи IL-5.

Busse W. W. et al. недавно провели мультицентрическое исследование по оценке эффективности MEDI-563. Моноклональные антитела вводились внутривенно в дозе от 0,0003 – 3 мг\кг веса тела; время введения составило около 30 минут. Количество

---

## КЛЮЧЕВУЮ РОЛЬ В ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ ИГРАЕТ ТУМОР НЕКРОТИЧЕСКИЙ ФАКТОР АЛЬФА (TNF-ALPHA). ПРОЦЕСС ИНГИБИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДАННОГО ЦИТОКИНА ОКАЗЫВАЕТ АКТИВНОЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ РЯДЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

---

показали, что терапия merolizumab приводит к редукции как тканевой, так и сывороточной эозинофилии; оказывает влияние на процесс ремодулирования дыхательных путей. Схожие данные были получены группой Kips J. C. et al.; в исследование были включены больные с тяжелыми формами бронхиальной астмы. Авторы получили обнадеживающие результаты, которые свидетельствовали о том, что резистентная к терапии кортикостероидами эозинофилия, подвергалась значительной редукции как в тканях, так и в сыворотке крови. Однако, улучшения показателей функции внешнего дыхания у них не отмечалось. Haldar P. et al. продемонстрировали, что годичное наблюдение над больными с тяжелой астмой и повышенным содержанием эозинофилов при терапии merolizumab позволяет существенно уменьшить число обострений заболевания, хотя улучшения функции дыхания не происходило. Авторы отметили так же значительное улучшение показателей качества жизни больных с этой формой бронхиальной астмы.

Накопленный опыт экспериментального и клинического исследования merolizumaba явился стимулом к поиску модифицированных моноклональных ан-

эозинофилов снижалось, и процент их снижения находился в прямой зависимости от дозы вводимых моноклональных антител. Снижение эозинофилов продолжалось на протяжении 12 недель. На группе 348 больных бронхиальной астмой авторы не зарегистрировали сколь либо заметных нежелательных реакций; отмечена положительная клиническая динамика. Авторы обратили внимание на повышение концентрации креатин фосфокиназы и существенное снижение уровня протеина «С». Планируется продолжить исследование моноклональных антител против рецептора IgG1k IL-5 (MEDI-563).

Ключевую роль в противовоспалительных реакциях играет тумор некротический фактор альфа (TNF-alpha). Процесс ингибирования биологической активности данного цитокина оказывает активное противовоспалительное действие при целом ряде заболеваний. Наибольший опыт был накоплен в клинических исследованиях при ревматоидном полиартрите и некоторых других ревматических и неревматических заболеваниях. Ингибиторы TNF-alpha привлекли внимание к лечению тяжелых форм бронхиальной астмы. Gruenberg D., Busse W. W. продемонстрировали эффек-

тивность моноклональных антител против TNF-alpha при нейтрофильном характере воспалительной реакции слизистой дыхательных путей больных тяжелой формой бронхиальной астмы.

В современной клинической практике имеется целый ряд ингибиторов TNF-alpha. В таблице 1 приводятся генерические и торговые названия антагонистов TNF-alpha.

Наибольший опыт накоплен по применению infliximab; исследования в респираторной медицине проводились при

лось снижение концентрации TNF-alpha, что рассматривалось как противовоспалительное действие моноклональных антител.

Другим классом моноклональных антител, направленных против воспалительной активности TNF-alpha, является golimumab, который был исследован в двойном слепом рандомизированном исследовании у 300 больных бронхиальной астмой. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от назначенной дозы golimumab: 50, 100 и 250 мг.; четвертая группа – плацебо. Wenzel с соавторами не нашли положитель-

## ДРУГИМ КЛАССОМ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ, НАПРАВЛЕННЫХ ПРОТИВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ TNF-ALPHA, ЯВЛЯЕТСЯ GOLIMUMAB, КОТОРЫЙ БЫЛ ИССЛЕДОВАН В ДВОЙНОМ СЛЕПОМ РАНДОМИЗИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ У 300 БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

саркоидозе и хронической обструктивной болезни легких, а так же при тяжелой форме бронхиальной астмы. Infliximab является химерическими моноклональными антителами, биологическое действие которых направлено против TNF-alpha. Препарат вводится внутривенно каждые четыре недели. Клинические испытания infliximab проведено на небольшой группе больных (Erin E. M. et al.). Авторы продемонстрировали, что infliximab, который вводился из расчета 5 мг\кг больным с стероидозависимой бронхиальной астмой, оказывал существенное положительное влияние на вентиляционную функцию легких (снижалась вариабельность пиковой скорости выдоха), удалось снизить поддерживающую дозу глюкокортикостероидов и суточную потребность в приеме бета агонистов. Авторы отметили, что при достижении положительного клинического эффекта отмеча-

ного влияния на течение бронхиальной астмы; не были получены данные по профилактике обострения заболевания, а так же его позитивного влияния на функцию внешнего дыхания. Авторы отметили у нескольких больных жизнеугрожающие инфекционные заболевания. Все выше перечисленное побудило к тому, чтобы прекратить дальнейшее клиническое испытание golimumab.

Клинические испытания при бронхиальной астме проходил etanercept; он, в прямом смысле, не относится к моноклональным антителам, но его относят к группе биомолекул. Etanercept был получен при соединении рецепторов второго типа тумор некротического фактора и участка фрагмента Fc человеческого IgG, что позволяет ему связывать одновременно как TNF-alpha, так и TNF-beta (Lee S. J. et al.). В первых клинических испытаниях (15 больных бронхиальной астмой средней степени тяжести) были получены положительные результаты, что было продемонстрировано в тесте с метахолином. Так, исходная доза метахолина, при которой происходило падение односекундной форсированной жизненной емкости более 12%, составила 0,21 мг\мл., в то время как после 12 недельного кур- →

Таблица 1.

Антагонисты TNF-alpha	
Infliximab (remicade)	1998
Etanercept (enbrel)	1998
Adalimumab (humira)	2002
Certolizumab (cimzia)	2008
Golimumab (simponi)	2008

са лечения Etanercept она превысила 1,91 и да же 2,16 мг\мл метахолина. Эти данные на гиперреактивность дыхательных путей могут рассматриваться как доказательство активного противовоспалительного действия etanercept. Howarth P. H. et al. провели исследование уровня TNF-alpha в жидкости, полученной при проведении бронхоальвеолярного лаважа. Авторам удалось показать, что экспрессия гена TNF-alpha значительно выше у больных с тяжелым течением бронхиальной астмы. Эти данные сравнивались с кон-

ми со свойствами антагонистов TNF-alpha являются: adalimumab (гуманизированные, моноклональные антитела против TNF-alpha) and certolizumab (пегилированные гуманизированные моноклональные антитела против TNF-alpha Fab фрагмента) – клинических испытаний при бронхиальной астме с ними не проводилось.

Medi-528 представляют моноклональные антитела против интерлейкина 9 (anti-IL-9 mAb). Экспериментальные исследования проводились на мышах. В условиях эксперимента воспроизводилась аллергическая

---

### ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА TNF-ALPHA ЗНАЧИТЕЛЬНО ВЫШЕ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. ЭТИ ДАННЫЕ СРАВНИВАЛИСЬ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ ВОЛОНТЕРОВ И С ДАННЫМИ, ПОЛУЧЕННЫМИ ОТ БОЛЬНЫХ С ЛЕГКИМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

---

трольной группой волонтеров и с данными, полученными от больных с легким течением бронхиальной астмы. Позднее было проведено двойное слепое, рандомизированное исследование с etanercept, который назначали больным с бронхиальной астмой, рефрактерной к терапии стероидными гормонами; препарат водился еженедельно. Эффективность etanercept оценивалась по клиническим параметрам, проводился тест с метахолином до и после курса лечения, а так же проводились молекулярно-биологические исследования: определялась концентрация TNF-alpha и его экспрессия на биологических мембранах эффекторных клеток. В этом исследовании было показано, что при тяжелой форме бронхиальной астмы увеличивается экспрессия мембран связывающего TNF-alpha, его рецептора первого типа и конвертирующего фермента TNF-alpha. Тщательно спланированное исследование не продемонстрировало заметного влияния etanercept на молекулярно-биологические механизмы воспалительного процесса. В настоящее время ещё четко не определено место etanercept в лечении больных бронхиальной астмой.

Другими моноклональными антитела-

реакция, при этом было показано участие IL-9 в регуляции образования слизи в просвете дыхательных путей экспериментальных животных. Возможно, это влияние интерлейкина происходит опосредованно через интерлейкин 13, с которым ассоциируют воспалительную активизацию тучных клеток. Проведена первая фаза клинических исследований на ограниченной группе больных бронхиальной астмой и здоровых добровольцах – нежелательных побочных реакций не было зарегистрировано. В настоящее время проводится вторая и третья фаза клинических исследований (Doherty T., Broide D.).

Daclizumab представляют собой моноклональные гуманизированные антитела, которые связывают альфа субъединицу CD25 (IL-2). В процессе связи высоко аффинного рецептора блокируется биологическая активность IL-2. Daclizumab нашел свое применение при трансплантации почек, и его назначение преследует цель профилактики синдрома отторжения, которое возникает вследствие пролиферации «Т» лимфоцитов. Busse W. W. et al. высказали предположение о возможном его применении у больных, страдающих бронхиальной астмой. В двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании авторы по-

казали положительное влияние на клинические проявления болезни: редуцировались дневные симптомы бронхиальной астмы, и значительно снижалась потребность в использовании ингаляционных бета агонистов. Побочные реакции, которые были отмечены у 88 больных, получавших daclizumab, встретились у троих: анафилактоидная реакция (у одного больного) и менингит, вызванный herpes zoster. Клинические исследования по daclizumab продолжаются.

Pascalizumab является моноклональными гуманизированными антителами, био-

Mab). CD23 играют биологическую роль в регуляции синтеза IgE и воспалительных реакциях, протекающих с участием IgE. Lumiliximab был апробирован при однократном введении 24 больным с бронхиальной астмой средней степени тяжести. При наблюдении за больными в течение 12 недель толерантность к препарату была хорошей. У 40% больных отмечалось снижение сывороточной концентрации IgE; в исследованиях *in vitro* были получены данные о снижении концентрации IL-1b и TNF-alpha (Poole J. A. et al.).

---

## НЕОБХОДИМО ПРОДОЛЖИТЬ РАБОТУ ПО ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМУ ПОДХОДУ В ВЫДЕЛЕНИИ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. В БУДУЩЕМ МОЖНО БУДЕТ НАЗНАЧАТЬ ЭТОТ НОВЫЙ КЛАСС ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОСНОВЫВАЯСЬ НА ВЫДЕЛЕННЫЕ ФЕНОТИПЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

---

логическая активность которых направлена против интерлейкина 4 (anti-IL-4 mAb); они ингибируют процесс связи IL-4 с его специфическим рецептором (Hart T.K. et al.). IL-4 играет важную патогенетическую роль на ранних стадиях развития бронхиальной астмы. С этим интерлейкином связан процесс пролиферации «Т» лимфоцитов, повышенная продукция иммуноглобулина класса «Е» и хемотаксис эозинофилов. Процесс биологической ингибиции IL-4 оказывает при бронхиальной астме влияние на аллергический характер воспалительного процесса. На начальных этапах исследования anti-IL-4 mAb они были изучены на обезьянах, а в последующем, в первой фазе, клиническое исследование было проведено на 24 пациентах. Авторы не регистрировали побочных реакций на введение pascalizumab, однако они и не отметили существенного его влияния на течение бронхиальной астмы. В настоящее время исследования по pascalizumab приостановлено (Long A. A.).

Lumiliximab представляет собой моноклональные гуманизированные антитела, полученные с помощью биотехнологических методов путем соединения антител обезьяны и человека (anti-CD23

Keliximab является химерными моноклональными гуманизированными антителами, биологическая активность которых направлена на CD4 лимфоциты. Когда планировалось исследование, то предполагалось, что с помощью моноклональных антител можно будет добиться снижения числа CD4 клеток, аккумулированных в морфологических структурах дыхательных путей. Kon O. M. et al. провели плацебо контролируемое исследование с keliximab у 22 больных бронхиальной астмой. Авторы нашли улучшение в показателях пиковой скорости выдоха, однако другие спирометрические показатели остались без изменения. В настоящее время исследование с keliximab приостановлено.

Amg-317 антагонист рецептора IL4R, блокирует биологический эффект как IL4, так и IL13. Оба интерлейкина играют важную патогенетическую роль в формировании аллергического воспалительного процесса. Amg-317 относится к группе лекарственных средств, которые обозначены как биомолекулы; он представляет полностью человеческие антитела. Cogren J. et al. провели исследование (вторая фаза) с различными дозами AMG317, и установили положительные изменения в клинических →

проявлениях бронхиальной астмы, а так же снижение концентрации IgE в сыворотке крови.

### Заключение

Биологические молекулы — новый класс биологических лекарственных средств, среди которых доминирующую роль играют моноклональные антитела. Достигнуты положительные клинические результаты в лечении тяжелых форм бронхиальной астмы, что связано с внедрением в современные лечебные программы моноклональных анти-IgE-антител. В настоящее время существует три метода, с помощью которых можно влиять на процесс биологической активности IgE. Исторически сложилось так, что в России впервые был реализован проект иммунносорбции IgE. С помощью специфических иммунносорбентов удавалось удалять значительную часть циркулирующих в кровяном русле пула IgE. Коммерческое развитие получил Omalizumab, с помощью которого удается создать комплекс анти-IgE-антитело и циркулирующий IgE, и оказывать блокирующий эффект на высоко аффинные рецепторы (FcεRI). По применению Omalizumab накоплен обширный клинический материал, свидетельствующий о его высокой эффективности и относительной безопасности. Третьим направлением является апробация человеческих антител против CD23 (Lumiliximab), с помощью которых удается добиться снижения концентрации IgE. Другие моноклональные антитела имеют разные механизмы воздействия на аллергический воспалительный процесс. Сегодня складывается впечатление, что необходимо продолжить работу по дифференцированному подходу в выделении фенотипов бронхиальной астмы. В будущем можно будет назначать этот новый класс лекарственных средств, основываясь на выделенные фенотипы заболевания. Возможно, один и тот же больной бронхиальной астмой потребует сочетанной терапии моноклональными антителами разных классов. ■

### Литература

1. Архипов В. В., Цой А. Н., Чучалин А. Г., Татарский А. П., Кормаиш Т., Раудла К., Лебедин Ю. С., Васильев Р., Сучковой Ю. Б. *Отдаленные результаты применения моноклональных анти-IgE-антител в комплексной терапии тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмы. Автор. канд. дисс. 2010.*
2. Abbas A., Cellular A. *Molecular immunology 2010. 6th edition, Elsevier. Lee S. J., Chinen J., Kavanaugh A. Immunomodulator therapy: monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines and immunoglobulin's. J Allergy Clin Immunol. 125 (2Suppl.2); c. 314-323.*
3. Holgate S. T., Chuchalin A. G.: *Efficacy a. safety of recombinant anti-immunoglobulin E antibody in severe allergic asthma, 2004.*
4. Genentech 2008. *Omalizumab for subcutaneous use. Inc: San Francisco. Casale T. B, Bernstein I. L., Busse W. W., LaForce C. F., Tinkelman D. G. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 100: 110-121, 1997.*
5. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N., Buhl R., Holgate S., Wenzel S. 2005. *The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbation and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy. 60: 303-308.*
6. Limb S. L., Starke P. R., Lee C. E., Chowdhury B. A. 2007. *Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol. 120: 1378-1381.*
7. Cox L. S. 2009. *How safe are the biologicals in treating asthma and rhinitis? Allergy, asthma, Clin Immunol. 5(1): 4.*
8. Singh J., Kraft M. 2008. *Anti -IgE and other antibody targets in asthma. Handb Exp Pharmacol. 181: 257-288.*
9. Leckie M. J., Brinke A., Diamant Z., O'Connor B. J., Walls C. M. 2000. *Effects of interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness and the late asthmatic response. Lancet. 356: 2144-2148.*
10. Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I., Matthews J., Williams M., Brannick L. *A study of evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. 2007. Am J Resp Cri Care Med. 176: 1062-1071.*
11. Kips J. C., O'Conner B. J., Langley S. J., Woodcock A., Kerstjens H. A., Postma D. S. 2003. *Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. Am J Respir Crit Care Med. 167: 1655-1559.*
12. Haldar P., Brightling C. E., Hargadon B., Gupta

- S., Monteiro W., Sousa A. 2009. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma *N Engl J Med.* 360: 973-984.
13. Koike M., Nakamura K., Furuya A., Lida A., Anazawa H., Takatsu K. 2009. Establishment of humanized anti-interleukin-5 receptor alpha chain monoclonal antibodies having a potent neutralizing activity *Hum Antibodies.* 18: 17-27.
14. Busse W. W., Katial R., Gossage D., Sari S., Wang B., Kolbeck R. 2010. Safety profile, pharmacokinetics and biological activity MEDI-563, anti-IL-5 receptor alpha antibody, in phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 125: 1237-1244.
15. Gruenberg D., Busse W. W. 2010. Biological therapies for asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 16: 19-24.
16. Erin E. M., Leaker B. R., Nicholson G. C., Tan A. J., Green L. M., Neighbour H. 2006. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 174: 753-762.
17. Wenzel S. E., Barnes P. J., Bleecker E. R., Bousquet J., Busse W., Dahlen S. E. 2009. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor – alpha blocked in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 179: 549-558.
18. Lee S. J., Chinen J., Kavanaugh A. 2010. Immunomodulator therapy: monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines and immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 125 (Suppl2): c. 314-323.
19. Howarth P. H., Babu K. S., Arshad H. S., Lau I., Buckley M., McConnell W. 2005. Tumor necrosis factor (TNF-alpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 60: 1012-1018.
20. Doherty T., Broide D. 2007. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma. *Curr Opin Immunol.* 19: 676-680.
21. Busse W. W., Israel E., Nelson H. S., Baker J. W., Charous B. L., Young D. Y. (2008). Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 178: 1002-1008.
22. Hart T. K., Blackburn M. N., Brigham-Burke M., Dede K., Al-Mahdi N., Zia-Amirhosseini P. 2002. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab: a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. *Clin Exp Immunol.* 130: 93-100.
23. Long A. A. 2009. Monoclonal antibodies and other biological agents in treatment of asthma. *MAbs* 1:237-246.
24. Poole J. A., Meng J., Reff M., Spellman M. C., Rosenwasser L. J. 2005. Anti-CD23 monoclonal antibody, lumiliximab, inhibited allergen-induced responses in antigen-presenting cells and T cells from atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 116: 780-788.
25. Kon O. M., Sihra B. S., Compton C. H., Leonard T. B., Kay A. B., Barnes N. C. 1998. Randomized dose-ranging placebo-controlled study of chemeric antibody to CD4 (keliximab) in chronic severe asthma. *Lancet* 352: 1109-1113.
26. Corren J., Busse W., Meltzer E. O., Mansfield L., Bensch G., Fahrenholz J. 2010. A randomized controlled phase II study of AMG317, an IL4Ralpha antagonist in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 181: 788-796.
27. Hayashi N., Tsucamoto Y., Sallas W., Lowe P. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. // *British J Clin Pharmacol.* 2006. Vol. 63. № 5. c. 548-561.
28. Noga O., Hanf G., Kunkel G., Kleine-Tebbe J. Basophil histamine release decreases during omalizumab therapy in allergic asthmatics. // *Int Arch Immunol.* 2008. Vol. 146. № 1. c. 66-70.
29. Rudolf M. P., Zuercher A. W., Nechansky A., Ruf C., Vogel M., Miescher S. M., Stadler B. M., Kricek F. Molecular basis for nonanaphylactogenicity of a monoclonal anti-IgE antibody. // *J Immunol.* 2000. Vol. 165. № 2. c. 813-819.
30. Shields R. L., Werther W. R., Zioncheck K., O'Connell L., Klassen T., Fendly B., Presta L. G., Jardieu P. M. Anti-IgE monoclonal antibodies that inhibit allergen-specific histamine release. // *Int Arch Allergy Immunol.* 1995. №. 107. c. 412-413.

## ПРОБЛЕМА ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ: ПУТИ РЕШЕНИЯ



**В. Ф. УЧАЙКИН**, академик, д.м.н., профессор.  
*Президент Ассоциации педиатров-инфекционистов,  
зав. кафедрой детских инфекций РГМУ РАМН,  
член Научного Совета ГК «Медси», О. Б. КОВАЛЕВ, д.м.н.,  
профессор, А. Л. РОССИНА, к.м.н.  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗСР РФ  
Кафедра инфекционных болезней у детей педиатрического  
факультета*

### Реферат

В работе приводится анализ данных литературы, посвященной проблеме осложнений лекарственной терапии: рассматриваются побочные эффекты терапии, проводимой по программе протоколов, в том числе противоопухолевой химиотерапии и интерферонотерапии хронических гепатитов; освещаются вопросы патогенеза лекарственной болезни и метаболизма ксенобиотиков с участием микросомальных ферментных систем печени, в частности цитохрома P450.

**Ключевые слова:** лекарственная терапия, осложнения, лекарственная болезнь, цитохром P450.

### Abstract

The article reviews the literature on the problems of pharmacotherapy complications: the side effects of some therapeutic protocols, including tumor chemotherapy and interferon therapy for chronic hepatitis are discussed; pathogenic mechanisms of the drug disease and xenobiotic metabolism involving liver microsomal enzyme system, such as Cytochrome P450, are covered.

**Key words:** pharmacotherapy, complications, drug disease, Cytochrome P450.

**П**о последним данным лекарственные средства как причина неблагоприятного исхода вышли на четвертое место после сердечно-сосудистых, онкогематологических и травм.

Особенно часто токсическое действие лекарственных средств возникает при лечении заболеваний по программе протоколов: болезни крови, солидные опухоли, хронические вирусные гепатиты и другие,

когда ставится задача полного разрушения и элиминации пораженных или инфицированных клеток и тканей [1]. В других, не столь очевидных, случаях применение лекарственных средств также нередко приводит к возникновению побочных эффектов, как, например, нарушениям в биоценозе кишечника с синдромом диареи или даже псевдомембранозному колиту. Известно, что прием любого лекарственного средства

для организма небезразличен, поскольку возникает конкурентное влияние на систему детоксицирующих функций печени. Установлено, что практически все лекарственные средства подвергаются метаболизму в печени с участием многих изоэнзимов системы цитохрома P450 [2].

Показано, что активность изоэнзимов системы цитохрома ингибируется лекарственными средствами или их метаболитами, что увеличивает вероятность развития токсических реакций [3]. В свете этих данных становится очевидным, что снизить риск возник-

кишечный тракт обычно реализуется развитием мукозитов (стоматит, энтерит), развитием эметогенных реакций (неконтролируемой тошноты и рвоты) в связи с высвобождением серотонина под воздействием цитостатических препаратов из энтерохромаффинных клеток слизистой тонкой кишки. Диарея может быть вызвана непосредственным токсическим влиянием цитостатиков (циклофосфан, ифосфамид, комбинация высоких доз цитозара с антрациклинами) на быстро делящиеся клетки слизистой оболочки кишки [4, 9].

---

## ПРИЕМ ЛЮБОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ОРГАНИЗМА НЕБЕЗРАЗЛИЧЕН. ВОЗНИКАЕТ КОНКУРЕНТНОЕ ВЛИЯНИЕ НА СИСТЕМУ ДЕТОКСИЦИРУЮЩИХ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ПРАКТИЧЕСКИ ВСЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПОДВЕРГАЮТСЯ МЕТАБОЛИЗМУ В ПЕЧЕНИ

---

новения побочных эффектов лекарственной терапии, увеличить ее эффективность теоретически можно на пути защиты детоксицирующих функций печени.

### **1. Побочные эффекты противоопухолевой химиотерапии.**

Химиотерапия часто вызывает непосредственные и отдаленные последствия, иногда даже через многие годы. Среди них преобладают реакции, обусловленные поражением быстропролиферирующих клеток кроветворных и иммунокомпетентных органов (в первую очередь костного мозга, слизистой оболочки ЖКТ, волосяных фолликулов и т. д.)

Со стороны системы кроветворения у пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию, наблюдается угнетение гранулоцитарного и тромбоцитарного ростков, реже - подавление красного ростка. Высокой миелотоксичностью обладают алкилирующие препараты (циклофосфан, ифосфамид), цитарабин, антрациклины, производные мочевины (ломустин, кармустин). Избирательно красный росток поражают препараты платины, метотрексат, хлорбутин [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Токсическое воздействие противоопухолевых химиопрепаратов на желудочно-

Высокой степенью эметогенности характеризуются препараты платины, особенно цисплатин; высокие дозы мелфалана, ифосфамида и цитозара. Циклофосфан, доксорубин, дактиномицин и карбоплатин обладают умеренной эметогенностью [13, 14, 15, 16].

Гепатотоксичными являются метотрексат, антрациклины, 6-меркаптопурин и тиогуанин, весаноид. Дактиномицин у маленьких детей может вызвать даже вено-окклюзионную болезнь. При длительном приеме метотрексата, тиогуанина развиваются дистрофические процессы в печени и фиброзирование органа. Прием больших доз (более 2, 5 мг/кг в день) 6-меркаптопурина вызывает развитие холестаза [4, 17].

Кардиотоксичность чаще всего возникает при применении антрациклинов (адриабластина, рубомицина, эпирубицина), гораздо реже – при использовании этопозиды, циклофосфамида, фторурацила, тенипозиды. Этопозид, антрациклины, весаноид могут вызывать проявления острой кардиотоксичности: гипотонию, тахикардию, аритмии. Поздние проявления кардиотоксичности – явления дегенеративного харак- →



тера. Миокардиодистрофия после применения антрациклинов возникает из-за непосредственного повреждения миоцитов комплексом «антрациклин-свободное железо». В кардиомиоцитах развивается дилатация сарко-тубулярной системы, затем утрачиваются миофибриллы, в исходе этого процесса отмечается развитие диффузного миокардиосклероза [4, 18, 19].

Токсические пневмопатии характерны при применении блеомицина, митомицина С, кармустина (развитие интерстициального пульмонита с исходом в фиброз) [20, 21].

возникающее как последствие применения цисплатина. Утрачивается, главным образом, чувствительность к высоким тонам. Карбоплатин, принадлежащий к этому же классу препаратов, становится отоксичным при дозе более 800 мг/м<sup>2</sup> [21, 27]. Иногда нарушения преходящие слуха развиваются при лечении весаноидом [26].

Также при применении весаноида могут развиваться нарушения зрения [26].

Поражения кожи в виде высыпаний возникают при применении натулана (эритематозные экзантемы), метотрексата (маку-

---

### СИНДРОМ РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ РАЗВИВАЕТСЯ У 25% БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ВЕСАНОИДОМ (ТРЕТИОНИНОМ) – ЭТО ОПАСНОЕ ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ, КОТОРОЕ В ОТСУТСТВИИ ТЕРАПИИ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ЛЕТАЛЬНОМУ ИСХОДУ. ЭТО СОСТОЯНИЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИМ

---

Нефротоксичность свойственна препаратам платины (цисплатин, карбоплатин), реже – наблюдается при применении ифосфамида, метотрексата. Почечная недостаточность развивается в результате некроза канальцев, поэтому это состояние необратимо. Факторами риска возникновения почечной недостаточности являются: патология почек в анамнезе, гипоальбуминемия, одновременное применение других нефротоксичных препаратов (например, аминогликозидов) [7, 8, 22].

При использовании циклофосфана и ифосфамида могут возникать геморрагические циститы [23, 24].

Периферические нейропатии (арефлексия, парестезии, слабость, атония), парезы черепно-мозговых нервов, вегетативные нарушения (запоры, динамическая непроходимость, задержка мочи) могут возникать после применения винкалалоидов, а также проспидина, этопозида, натулана, производных платины, таксанов. Головные боли, синдром псевдоопухли головного мозга (повышение внутричерепного давления), нарушение сознания могут развиваться при терапии весаноидом [6, 9, 25, 26].

Ототоксичность, проявляющаяся в основном снижением слуха, – осложнение,

лопапулезного характера), токсикодермии с выраженным ульцеративно-экссудативным компонентом – при лечении противоопухолевыми антибиотиками (актиномицинами, антрацендионами, флеомицинами, оливомицином, митомицином С и др.). Дерматиты, хейлиты, сухость кожи – могут появляться при терапии весаноидом.

Алопеция закономерно и обратимо развивается при применении многих цитостатиков (30-50%), чаще всего – адриамицина и других антрациклинов, этопозида, циклофосфана, дактиномицина, митомицина, винкристина, винбластина, тенипозида, препаратов платины, метотрексата [20, 28].

Синдром ретиновой кислоты развивается у 25% больных, получающих терапию весаноидом (третионином) – это серьезное и опасное побочное действие, которое в отсутствие терапии может привести к летальному исходу [26]. Это состояние является жизнеугрожающим и характеризуется лихорадкой, одышкой, острым респираторным дистресс-синдромом, появлением инфильтратов в легких, плеврального выпота, гиперлейкоцитоза, артериальной гипотонии, отеков с увеличением массы тела, печеночной, почечной или полиорганной недостаточностью.

Местное токсическое действие при экстравазации цитостатиков может возникать при использовании доксорубина, рубомицина, винкристина, винбластина, дакарбазина, митомицина С и дактиномицина.

Токсические флебиты отмечаются чаще после повторного введения цитостатиков (эмбихина, цитозара, винбластина, дактиномицина, антрациклинов, митомицина С) и проявляются развитием воспалительно-склеротических реакций: подострых флебитов, тромбофлебитов с исходом в облитерацию вен.

всегда возникают тяжелые общетоксические эффекты, в том числе и за счет снижения детоксирующих функций печени.

## **2. Обоснование необходимости повышения систем детоксикации печени у больных с хроническими вирусными гепатитами на фоне лечения парентеральными формами рекомбинантного интерферона.**

При применении препаратов ИФН возникают следующие побочные явления:

- Гриппоподобный синдром (ухудшение общего состояния, повышение температуры тела, озноб, гипергидроз, слабость).

## **С УВЕЛИЧЕНИЕМ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И, СООТВЕТСТВЕННО, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, СТАЛА АКТУАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

Токсические гипертермические реакции характерны при использовании блеомицина, L-аспарагиназы, цитозара, адриамицина, митомицина С, фторурацила, этопозида.

Нарушение роста и развития могут возникать у детей при лечении циклофосфамидом, метотрексатом, дактиномицином, адриамицином.

С увеличением эффективности лечения злокачественных новообразований и, соответственно, продолжительности жизни пациентов с онкогематологической патологией, стала актуальной проблема возникновения вторичных опухолей у больных, получавших противоопухолевую цитостатическую терапию. Частота вторичных злокачественных опухолей по данным литературы колеблется от 3 до 12% [29, 30, 31]. Риск возникновения второй злокачественной опухоли у выживших пациентов в 10-20 раз выше, чем в здоровой популяции людей того же возраста. Тератогенный (особенно при применении весаноида), мутагенный и канцерогенный эффекты, отмечены как у отдельных препаратов, так и у их комбинаций.

Таким образом, можно заключить, что в ходе химиотерапии опухоли практически

- Транзиторные гипо- и гипертензия, отечность, цианоз, аритмии.
- Диспепсические явления (потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, изжога).
- Кожные высыпания, зуд, экзантема, выпадение волос.
- Лейко- и тромбоцитопения, снижение гемоглобина и гематокрита.
- Повышение АлАТ, АсАТ, ЩФ, билирубина.
- Судорожный синдром, галлюцинации, депрессии.
- Расстройства периферической нервной системы: парестезии, тремор.
- Протеинурия, альбуминурия.
- Поражение щитовидной железы.

Как правило, побочные эффекты интерферонов (ИФН), в т. ч. пегилированных, наблюдаются при индивидуальной непереносимости (гиперчувствительности), передозировках или длительном применении больших доз ИФН. Они имеют дозозависимый и обратимый характер. Антипролиферативный эффект может проявляться действием на систему кроветворения, слизистую оболочку ЖКТ и внутренних органов, а взаимодействие ИФН с опиатными рецепторами может →

привести к появлению, явлений нейротоксичности и дисфункции ЦНС.

Наиболее частым побочным эффектом интерферонотерапии ХГВ и ХГС бывает гриппоподобный синдром (повышение температуры тела вскоре после инъекции, миалгии, астения, которые самоликвидируются, или же их выраженность не нарушает качество жизни пациентов уже через 5-6 инъекций) [32]. Гриппоподобный синдром регистрировался также у всех пациентов с ХГС [33], (табл. 1).

У единичных пациентов отмечается

тиреоидная дисфункция, депрессивный синдром, проявляющийся в большей степени апатией и ипохондрией. Более яркая клиническая выраженность и большая продолжительность гриппоподобного синдрома отмечены в группе пациентов, получавших лечение ИФН в режиме «больших доз». Во многих работах продемонстрирована независимая от дозы частота побочных эффектов [34]. По-настоящему дозозависимым может быть только субъективное ощущение лечения, в большинстве случаев представленного головными бо-

### ЧАСТЫЙ ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ХГВ И ХГС – ГРИППОПОДОБНЫЙ СИНДРОМ (ПОВЫШЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПОСЛЕ ИНЪЕКЦИИ, МИАЛГИИ, АСТЕНИЯ, КОТОРЫЕ САМОЛИКВИДИРУЮТСЯ ИЛИ НЕ НАРУШАЮТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ УЖЕ ЧЕРЕЗ 5-6 ИНЪЕКЦИЙ)

преходящая нейтропения. Тромбоцитопения без клинических признаков геморрагического синдрома, крапивница, афтозный стоматит, выпадение волос,

лями и гриппоподобным синдромом, аналогичные результаты были получены и в детских клиниках.

По данным Т. В. Строковой [35],

Таблица 1.

Побочные эффекты	Фосфоглив	Интерферон	Фосфоглив + Интерферон	Рибавирин + Интерферон
Гриппоподобный синдром		90%	68, 4%	95%
Лейкопения	-	45%	31, 6%	80%
Тромбоцитопения	-	10%	-	25%
Снижение гемоглобина и/или эритроцитов	-	-	-	35%
Артериальная гипертензия	10%			5%
Повышение железа в сыворотке крови	55%	-	10, 5%	20%
Кожные реакции	-	35%	5, 3%	35%
Повышение конъюгированного билирубина	-	-	5, 3%	-
Снижение массы тела		35%	52, 6%	35%
Бактериальный конъюнктивит		5%		
Частичная алопеция		15%		20%
Тиреоидная дисфункция		25%		15%
Депрессия	-	30%	-	45%
Одышка	-	-	-	20%
Фарингит	-	-	-	20%

А. Р. Рейзис [36] терапия интерфероном больных ХГВ и ХГС часто сопровождается повышением температуры, артралгией, миалгией, астеновегетативным синдромом, невротическими реакциями (особенно у детей пубертатного возраста), рвотой, снижением аппетита, уменьшением массы тела, выпадением волос, фурункулезом, снижением количества лейкоцитов и тромбоцитов. Побочные эффекты бывают транзиторными, соответствуют I степени токсичности по шкале ВОЗ и не требуют модификации дозы препарата. Кардиоток-

### 3. Медикаментозные поражения печени.

Учитывая роль печени в метаболизме химических превращений можно априорно утверждать, что не существует лекарств, которые в определенных условиях не вызывали бы повреждение печени. Непрерывно возрастающий поток сведений о гепатотоксическом действии многих лекарственных препаратов свидетельствует о том, что медикаментозные поражения печени – одна из важнейших проблем гепатологии.

Система гемопротенинов P450, рас-

**СИСТЕМА ГЕМОПРОТЕИНОВ P450 ОБЕСПЕЧИВАЕТ МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВ. ПРИ ЭТОМ ОБРАЗУЮТСЯ ТОКСИЧЕСКИЕ МЕТАБОЛИТЫ. ИДЕНТИФИЦИРОВАНО, ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ, 50 ИЗОФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ P450 И НЕТ СОМНЕНИЙ, ЧТО ИХ ЕЩЕ БОЛЬШЕ**

сический эффект проявляется в виде увеличения ЧСС > 100 ударов в мин. Принято считать, что вероятность положительного эффекта терапии может оказаться ниже риска развития серьезных побочных эффектов.

Побочные эффекты при использовании различных схем терапии в лечении детей с ХГВ и ХГС (Т. В. Строкова, 2006).

**Таблица 2.** Побочные эффекты при использовании различных схем терапии в лечении детей с ХГВ и ХГС (Т. В. Строкова, 2006)

Побочные эффекты	а-ИФН 5млн/м <sup>2</sup> (n=12)		а-ИФН 3 млн (n=69)		а-ИФН + ламивудин (n=23)		Степень токсичности (шкала ВОЗ)
	n	%	n	%	n	%	
Повышение температуры	12	100	69	100	23	100	1
Артралгии	3	25,0	5	7,2	8	34,8	1
Миалгии	6	50,0	12	17,4	12	52,5	1
Астеновегет. с-м	6	50,0	32	46,3	5	21,7	1
Невротические реакции	5	41,7	8	11,5	6	26,1	1
Увеличение ЧСС>100' в покое	1	8,3	9	13,1	2	8,7	1
AV-блокада III ст.		1	1,4			3	
Рвота	3	25,0	13	18,8	4	17,4	1
Снижение аппетита	3	25,0	11	15,9	4	21,7	1
Уменьшение массы тела	3	25,0	11	15,9	5	26,1	1
Выпадение волос	2	16,7	9	13,1	6	13,1	1
Фурункулез	1	8,3	5	7,2	3	1	
Снижение тромбоцитов (<150x10 <sup>9</sup> /л)	4	33,3	9	13,1	2	8,7	1
Снижение лейкоцитов (<4x10 <sup>9</sup> /л)	7	58,3	12	17,4	6	26,1	1

Увеличение содержания ферментов системы цитохрома P450 в результате индукции приводит к повышению выработки токсичных метаболитов. Когда два активных препарата конкурируют за один участок связывания на ферменте, метаболизм препарата с меньшей аффинностью замедляется и срок его действия увеличивается.

Лекарственные поражения печени зависят от свойств лекарственного препарата, особенностей больного и прочих факторов. Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количе-

Повреждения печени, связанные с лекарствами, обычно проявляют себя бессимптомным снижением систем детоксикации, реже повышением печеночных ферментов, как правило, протекают субклинически, являясь «биохимической находкой» (безжелтушный вариант течения острого лекарственного гепатита). Дальнейший прием препаратов, вызвавших безжелтушный острый лекарственный гепатит, может привести к развитию тяжелых лекарственных гепатитов, сопровождающихся желтухой и печеночной энцефалопатией. Но зна-

---

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ЗАВИСЯТ ОТ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, ОСОБЕННОСТЕЙ БОЛЬНОГО И ПРОЧИХ ФАКТОРОВ. ИЗВЕСТНО, ЧТО ВЕРОЯТНОСТЬ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ВОЗРАСТАЕТ С УВЕЛИЧЕНИЕМ КОЛИЧЕСТВА ОДНОВРЕМЕННО ПРИНИМАЕМЫХ ЛЕКАРСТВ

---

ства одновременно принимаемых лекарств. Установлено, что если больной принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочного действия достигает 50% [37].

Беременность, стресс, бедное белками питание увеличивает риск токсичности медикаментов. Медикаменты, которые являются энзиматическими индукторами, могут потенцировать действие другого препарата. Так риск развития гепатита увеличивается у больных, одновременно с изониазидом принимающих рифампицин. При этом гепатиты возникают в 5-8% случаев, тогда как при монотерапии изониазидом возникновение гепатитов наблюдается в 1, 2% случаев, при монотерапии рифампицином — 0, 3%.

Список медикаментозных средств, которые вызывают поражение печени довольно значительный, но лекарственно индуцированные гепатиты встречаются сравнительно редко. Гепатотоксические реакции, возникающие при применении салицилатов, тетрациклинов и антиметаболитов зависят от дозы лекарств. Известно, что галотан, изониазид и парацетамол могут вызывать даже массивный некроз печени; метилдофа — острый или хронический гепатит.

Читательно чаще лекарственное поражение печени можно диагностировать по низким показателям ацетилирования сульфаниламидов, падению показателей глюкуронидизации, функциональным пробам (бромсульфалеиновая, вофавердиновая и др.).

Поскольку побочные эффекты при назначении лекарственных препаратов возникают, прежде всего, из-за снижения возможностей детоксицирующих функций печени можно считать патогенетически обоснованным назначение лекарственных средств, направленных на повышение систем детоксикации при проведении любой лекарственной терапии.

Сама идея повышения детоксицирующих функций печени может оказаться весьма перспективной и может позиционироваться как самостоятельный метод лечения болезней, сопровождающихся или симптомами или любыми другими признаками пониженного функционирования органов и систем. Хорошо известно, что появление любого клинического признака болезни возможно только при достижении пороговых величин биологически активных веществ, токсических метаболитов, компонентов нарушенного обмена веществ и др. В качестве таких лекарственных средств

могут оказаться активные фосфолипиды, особенно в форме наночастиц. ■

### Литература

1. Лепяхин В. К., Астахова А. В., Овчинникова Е. А., Овчинникова Л. К. Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии. *Качественная клиническая практика*. 2002. 1.
2. Archakov A. I., Vachmanova G. I. *Cytochrome P450 and active oxygen 1990*, London, Taylor & Francis, 1-339.
3. Кулинский В. И. Обезвреживание ксенобиотиков. *Успехи современной биологии* 1999. 119.
4. Гуторов С. Л., Загрекова Е. И., Семенов Н. Н. РМЖ, Онкология. 15 ноября 2001, том 9, № 22, 1017-1021. Новые лекарства в лечении солидных опухолей.
5. Burstein H. J., Manola J., Younger J. et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000. 18: 1212-1219.
6. Mc Guire W., Hoskins W., Brady M. et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1996, v. 18, a. 1448.
7. Kosmidis P., Mylonakis N., Skarlos D. et al. Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) plus carboplatin (6 AUC) versus paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>) plus carboplatin (6 AUC) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a multicenter randomized trial. *Ann Oncol*. 2000. 11: 799-805.
8. Роселл Р., Гацемейер У., Беттикер Д. К., Кепплер У., Мача Х. Н., Пиркер Р., Бертер П., Бри Ж. Л., Лианес П., Николсон М., Ардиззони А., Чемаиссани А., Богертс Ж. и Галант Г. Рандомизированное испытание фазы III по сравнению комбинации паклитаксел/карбоплатин с комбинацией паклитаксел/цисплатин у больных с распространенным немелкоклеточным раком легкого: кооперативное мультинациональное испытание. *Annals of Oncology*. 2002. 13: 1539-1549.
9. Блюменберг А. Г., Горбунова В. А., Топчиева С. В. Опыт применения митотакса в комбинации с цисплатином в качестве химиотерапии I линии у больных раком яичников. РМЖ. Онкология. 2004. Т12, №19, с. 1094-1097.
10. Abels R. Erythropoietin for anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 1993. 29 A, Suppl 2: с. 2-8.
11. Leitgeb C., Pecherstorfer M., Fritz E. et al. Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin. *Cancer*. 1993. 73: 2535-42.
12. Kurita M., Shimoizuma K., Morita S., Fujiki Y. et al. Clinical validity of the Japanese version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia Scale Supportive Care in Cancer. 2007. Vol 15, №1, с. 1-119.
13. The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) *Annals of Oncology*. 2006. 17: 20-28.
14. Тюляндин С. А. Лечение тошноты и рвоты, обусловленных химиотерапией. *Практическая онкология*. 2001. №1 (5). с. 49-53.
15. Herrstedt J., Muss H. B., Warr D. G. et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer*. 2005. 104: 1548-1555.
16. Roila F., Basurto C., Bosnjak S. et al. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in the prevention of acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin or cyclophosphamide. *J. Clin Oncol*. 2004. 22: 725-729.
17. Аббасова А. Г. Поражение печени при программной химиотерапии (м ВФМ-90) острых лейкозов и неходжкинских лимфом у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001.
18. Giantris A., Abdurrahman L., Hinkle A. et al.: Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1998. 27 (1): 53-68.
19. Green D. M., Grigoriev Y. A., Nan B. et al.: Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *J. Clin Oncol*. 2001. 19 (7): 1926-34.
20. Противоопухолевая терапия. Справочник. Под ред. Переводчиковой Н. И. Москва, 1996. с. 222.
21. Трякин А. А., Буланов А. А., Тюляндин С. А. Индукционная химиотерапия метастатических герминогенных опухолей. *Вопросы онкологии*. Т. 7, №1. 2006. с. 30-38.
22. Zhang Q., Matsumura Y., Teratani T., Yoshimoto S. et al. Evaluation of the observed cisplatin nephrotoxicity in adult cancer inpatients: a historical cohort study by using clinical data warehouse. *Journal of Health Science*. 2006. 52(2). с. 192-197.
23. Assreuy A., Martins G., Moreira M., Brito B., Cavada B., Ribiero R., Flores C. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis by glucose-mannose binding plant lectins. *The Journal of Urology*. 1993. 161(6), с. 1988.
24. Emergency Nurses Association. *Core Curriculum for Pediatric Emergency*. Thomas D. O., Bernardo L. M., Herman B. Jones & Bartlett Publishers. 2003. с. 480.
25. Rowinsky E., Mc Guire W. Taxol: present status and future prospects. *Contemp. Oncol. March*. 1992: 29-36.
26. Frankel S. K., Eardley A., Lauwers G. et al. →

- «retinoic acid syndrome» in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med.* 1992. 117: 292-6.
27. Simon T., Hero B., Dupuis W. et al.: The incidence of hearing impairment after successful treatment of neuroblastoma. *Klin Padiatr.* 2002 Jul-Aug. 214 (4): 149-52.
28. Hoskins P. J., Swenerton K. D. Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer. // *J. Clin Oncol.* 1994 Jan. 12(1): 60-63.
29. Ильин Н. В., Виноградова Ю. Н. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. // *Практическая онкология.* 2007. Т.8, №2. с. 96-101.
30. Metayer C., Lynch C. F., Clarke E. A. et al.: Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol.* 2000. 18 (12): 2435-43.
31. Neglia J. P., Friedman D. L., Yasui Y. et al.: Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2001. 93 (8): 618-29.
32. Подымова С. Д., Буеверов А. О. Современный взгляд на перспективы диагностики и лечения гепатита С. *Клиническая фармакология и терапия.* 1996. № 1, с. 28-31.
33. Сторожаков Г. И., Никитин И. Г., Байкова И. Е. Актуальные вопросы клиники, диагностики хронических микст-гепатитов. *Клиническая фармакология и терапия.* 2000, №8, с. 15-19.
34. Cammà C., Di Vona D., Schepis F., Heathcote E. J., Zeuzem S., Pockros P. J., Marcellin P., Balart L., Alberti A., Craxi A. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology.* 2004. Feb. 39(2): 333-42.
35. Строчкова Т. В. Клинико-лабораторные проявления хронических вирусных гепатитов у детей в условиях комплексной терапии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2006.
36. Рейзис А. Р. Лечение хронического гепатита С у детей и подростков интерфероном  $\alpha$ -2a (Роферон А). *Вопросы современной педиатрии.* 2002. т 1, №1, с. 17-21.
37. Aronson J. K.: In defence of polypharmacy. *Br J Clin Pharmacol.* 2004. February. 57(2): 119-120.

## СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ: СКРИНИНГ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

*А. С. GOLDBERG, доктор медицины (MD), член Национальной липидной Ассоциации (FNLA), председатель, Р. N. HOPKINS, MD, магистр общественного здравоохранения (MSPH), Р. Р. TOTH, MD, доктор философии (PhD), FNLA, С. М. BALLANTYNE, MD, FNLA, D. J. RADER, MD, FNLA, J. G. ROBINSON, MD, магистр общественного здравоохранения (MPH), FNLA, S. R. DANIELS, MD, PhD, S. S. GIDDING, MD, S. D. FERRANTI, MD, MPH, М. К. ITO, доктор фармакологии (PharmD), FNLA, М. Р. MCGOWAN, MD, FNLA, Р. М. MORIARTY, MD, W. С. CROMWELL, MD, FNLA, J. L. ROSS, магистр в сестринском деле (MSN), зарегистрированная сертифицированная практикующая медицинская сестра (CRNP), FNLA, Р. Е. ZIAJKA, MD, PhD, FNLA.*  
*Клиническое руководство, подготовленное группой экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной Ассоциации США*

### Реферат

Семейные гиперхолестеринемии (СГ) представляют собой группу генетических дефектов, приводящих к выраженному повышению концентрации холестерина в крови и повышенному риску раннего развития ишемической болезни сердца. СГ входит в число наиболее распространенных врожденных метаболических нарушений. СГ — излечимое заболевание. Для достижения заданного снижения холестерина ЛПНП на 50% и более необходима агрессивная терапия, направленная на снижение уровня липидов. При наличии у больных СГ других факторов риска может потребоваться уменьшение холестерина ЛПВП до еще более низкого заданного уровня. Несмотря на распространенность этого заболевания и доступность эффективных методов лечения, СГ часто остается недиагностированной и нелеченной, особенно у детей. Недостаточно эффективные диагностика и лечение СГ свидетельствуют о необходимости существенного улучше-

ния информированности и понимания этого заболевания, как в обществе, так и среди медицинских работников. В документе содержатся рекомендации по проведению скрининга, диагностики и лечения СГ у детей и взрослых, разработанные группой экспертов по семейной гиперлипидемии при Национальной липидной Ассоциации США. Данное сообщение выходит за пределы ранее опубликованных руководств, поскольку содержит конкретные клинические инструкции для врачей первичной медико-санитарной помощи и специалистов по липидам с целью улучшения ведения больных СГ и снижения повышенного у них риска ИБС.

©2011. Национальная липидная Ассоциация. Авторские права защищены.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, рецептор ЛПНП, аферез, каскадный скрининг, гетерозиготный, гетерозигота, гомозиготный, гомозигота.

→



### Abstract

The familial hypercholesterolemias (FH) are a group of genetic defects resulting in severe elevations of blood cholesterol levels and increased risk of premature coronary heart disease. FH is among the most commonly occurring congenital metabolic disorders. FH is a treatable disease. Aggressive lipid lowering is necessary to achieve the target LDL cholesterol reduction of at least 50% or more. Even greater target LDL cholesterol reductions may be necessary for FH patients who have other CHD risk factors. Despite the prevalence of this disease and the availability of effective treatment options, FH is both underdiagnosed and undertreated, particularly among children. Deficiencies in the diagnosis and treatment of FH indicate the need for greatly increased awareness and understanding of this disease, both on

the part of the public and of healthcare practitioners. This document provides recommendations for the screening, diagnosis and treatment of FH in pediatric and adult patients developed by the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. This report goes beyond previously published guidelines by providing specific clinical guidance for the primary care clinician and lipid specialist with the goal of improving care of patients with FH and reducing their elevated risk for CHD. ©2011. National Lipid Association. All rights reserved.

**Key words:** familial hypercholesterolemia, LDL receptor, apheresis, cascade screening, heterozygote, homozygote.

Семейные гиперхолестеринемии (СГ) представляют собой группу генетических дефектов, приводящих к выраженному повышению концентрации холестерина в крови. Хотя ранее термин СГ использовали исключительно для обозначения дефектов рецептора ЛПНП (ЛПНП-Р), в настоящем документе будет использоваться более широкое определение, отражающее открытие дефектов, затрагивающих гены апополипротеина (Апо) В, субтилизина/кексина пропротеинконвертазы типа 9 (PCSK9) и, возможно, других, до настоящего времени не описанных дефектов, которые вызывают тяжелую гиперхолестеринемия и повышают риск раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС). У больных, гетерозиготных по СГ (наследующих генетический дефект от одного из родителей), концентрации общего холестерина, как правило, составляют от 350 до 550 мг/дл, а у гомозиготных больных (наследующих генетические дефекты от обоих родителей) — от 650 до 1000 мг/дл. СГ входит в число наиболее широко распространенных врожденных метаболических нарушений. Во многих популяциях гетерозиготная форма встречается приблизительно у одного из 300-500 человек, одна-

ко в США в определенных популяциях это соотношение значительно выше. Гомозиготная форма встречается достаточно редко, приблизительно у 1 из 1 000 000 человек. Поскольку СГ обусловлена генетическим дефектом или дефектами, гиперхолестеринемия присутствует с детского возраста и приводит к раннему развитию ИБС. Особенное внимание вызывают гомозиготу по СГ, у которых тяжесть гиперхолестеринемии обычно приводит к тяжелому атеросклерозу и даже патологии сердечно-сосудистой системы в детском и подростковом возрасте.

СГ является излечимым заболеванием. Для достижения заданного снижения холестерина ЛПНП на 50% и более необходима агрессивная терапия, направленная на снижение уровня липидов. При наличии у больных СГ других факторов риска может потребоваться уменьшение холестерина ЛПВП до еще более низкого заданного уровня. В дополнение к соблюдению диеты и изменению образа жизни, существуют эффективные и безопасные методы медикаментозного лечения, включающие статины и другие гиполипидемические средства, и также аферез ЛПНП (метод удаления ЛПНП и других Апо В-частиц из крови).

Несмотря на широкую распространенность этого заболевания и доступность эффективных методов лечения, СГ часто остается недиагностированной и нелеченной, особенно у детей. Согласно некоторым оценкам, СГ диагностирована приблизительно у 20% больных, и лишь очень немногим из них проводится надлежащее лечение. Недостаточно эффективная диагностика и лечение СГ свидетельствуют о необходимости существенного улучшения информированности и понимания этого заболевания, как в обществе, так и среди медицинских ра-

**1.1.1.** Семейные гиперхолестеринемии (СГ) представляют собой группу генетических дефектов, приводящих к выраженному повышению концентрации холестерина в крови.

**1.1.2.** В целях данного документа, термин СГ применяется по отношению к аутосомным доминантным формам тяжелой гиперхолестеринемии, если не указано иначе. Однако причины наследственного высокого содержания холестерина не ограничиваются аутосомной доминантной СГ.

**СГ ДИАГНОСТИРОВАНА ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО У 20% БОЛЬНЫХ, НО ОЧЕНЬ НЕМНОГИМ ПРОВОДИТСЯ НАДЛЕЖАЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ. НЕДОСТАТОЧНО ЭФФЕКТИВНЫЕ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СГ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ О НЕОБХОДИМОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ПОНИМАНИЯ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

ботников. Центральное место в обучении занимает понимание важности всеобщего скрининга в детском возрасте и каскадного скрининга на содержание липидов у родственников больных СГ. В данном документе представлены рекомендации по проведению скрининга, диагностики и лечения СГ у детей и взрослых (в том числе, женщин с сохраненной репродуктивной способностью и беременных женщин), разработанные группой экспертов по семейной гиперлипидемии при Национальной липидной Ассоциации США. Данное сообщение выходит за пределы ранее опубликованных руководств, поскольку содержит конкретные клинические инструкции для врачей первичной медико-санитарной помощи и специалистов по липидам с целью улучшения ведения больных СГ и снижения повышенного у них риска ИБС. Документ содержит обоснование и доказательства этих рекомендаций, которые, однако, не предполагается рассматривать как результат исчерпывающего исследования опубликованной литературы. (1-5)

**1. Определение, распространенность, генетика, диагностика и скрининг.**

**1.1. Определение семейных гиперхолестеринемий.**

**1.2. Распространенность СГ и риск, связанный с СГ.**

**1.2.1.** С учетом того, что во многих популяциях СГ страдает 1 из 300-500 человек, СГ является одним из наиболее распространенных серьезных генетических нарушений.

**1.2.2.** В настоящее время в США проживает приблизительно 620 000 больных СГ.

**1.2.3.** Для больных с нелеченной СГ риск раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС) повышен приблизительно 20-кратно, по сравнению с риском для общей популяции.

**1.2.4.** Приблизительно 1 из 1 000 000 человек является гомозиготой или составной гетерозиготой по мутации рецептора ЛПНП и страдает исключительно тяжелой гиперхолестеринемией, которая в отсутствие лечения быстро приводит к атеросклерозу.

**1.2.5.** В нескольких популяциях (например, канадцев французского происхождения и жителей Южной Африки голландского происхождения) распространенность СГ может достигать 1:100.

**1.3. Генетика СГ.**

**1.3.1.** В настоящее время известные причины СГ включают мутации генов, кодирую-

щих рецепторы ЛПНП (LDLR; ЛПНП-Р), АпоВ (АРОВ), или субтилизина/кексина пропротеинконвертазы типа 9 (PCSK9).

**1.3.2.** На момент подготовки данной публикации известно более 1600 мутаций гена LDLR, вызывающих СГ, и этими мутациями обусловлено приблизительно 85%-90% всех случаев СГ.

**1.3.3.** В Северно-европейских популяциях наиболее распространенной причиной гиперхолестеринемии, вызванной мутацией гена АРОВ, является мутация Arg3500Gln гена АРОВ, которой обусловлено от 5% до

содержании холестерина и заболеваниях сердца у ближайших родственников (первой степени родства). Для лиц с гиперхолестеринемией или ранним развитием ИБС (начало заболевания у мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 65 лет) в семейном анамнезе риск СГ повышен.

**1.4.3.** Для детей с повышенным содержанием холестерина или ранним возникновением патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе решение о скрининге на содержание холестерина следует принимать уже по достижении ими 2-летнего

---

## РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРОВОДИТЬ СКРИНИНГ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОВЫШЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА. У ВСЕХ ЛИЦ С ТАКИМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ СЛЕДУЕТ СОБРАТЬ СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ – ДАННЫЕ О СОДЕРЖАНИИ ХОЛЕСТЕРИНА И ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА У БЛИЖАЙШИХ РОДСТВЕННИКОВ

---

10% случаев СГ (в других популяциях встречается редко).

**1.3.4.** Мутациями, в результате которых продукт экспрессии мутантного гена PCSK9 приобретает новые и патологические функции, в большинстве исследований было вызвано менее 5% случаев СГ.

### 1.4. Скрининг, направленный на выявление СГ.

**1.4.1.** Рекомендуется проводить всеобщий скрининг, направленный на выявление повышенного содержания холестерина. У пациента следует предположить СГ в тех случаях, когда при отсутствии лечения измеренное натощак содержание холестерина-ЛПНП или холестерина-не-ЛПВП соответствует указанным уровням или превышает их:

- Взрослые (старше 20 лет): содержание холестерина-ЛПНП > 190 мг/дл или холестерина-не-ЛПВП > 220 мг/дл;
- Дети, подростки и молодые совершеннолетние (моложе 20 лет): содержание холестерина-ЛПНП > 160 мг/дл или холестерина-не-ЛПВП > 190 мг/дл.

**1.4.2.** У всех лиц с такими результатами определения холестерина следует собрать семейный анамнез, т.е. данные о высоком

возраста. Скрининг должен быть проведен всем лицам, достигшим 20 лет.

**1.4.4.** Хотя перечисленные ниже результаты физикального обследования обнаруживаются не у всех больных СГ, для практикующего врача такие данные являются серьезным основанием для того, чтобы предположить у пациента СГ и определить содержания необходимых параметров липидного спектра, если такие данные отсутствуют:

- Ксантомы сухожилия в любом возрасте (чаще всего встречаются в ахилловом сухожилии и сухожилиях мышцы-разгибателя пальца, но могут затрагивать также сухожилия колена и трицепса);
- Липоидная дуга роговицы у пациента моложе 45 лет.

Туберозные ксантомы или ксантелазма у пациента моложе 20-25 лет. При указанных выше концентрациях холестерина-ЛПНП вероятность СГ при проведении скрининга общей популяции составляет приблизительно 80%. Указанные ниже концентрации холестерина-ЛПНП являются для клинического врача серьезным основанием для рассмотрения СГ в качестве диагноза и сбора дополнительной информации о родственниках:

- Содержание холестерина-ЛПНП  $\geq$  250 мг/дл у пациента моложе 30 лет;
- Содержание холестерина-ЛПНП  $\geq$  220 мг/дл у пациента в возрасте 20-29 лет;
- Содержание холестерина-ЛПНП  $\geq$  190 мг/дл у пациента моложе 20 лет.

## 1.5. Диагностика.

**1.5.1.** В семейном анамнезе особенно важно отметить возраст, с которого пациент страдает ИБС.

**1.5.2.** Физикальные симптомы СГ малочувствительны, но могут быть достаточно

попадающим в указанный интервал; при выявлении повышенного содержания холестерина у детей в семье; и в случае обнаружения ксантомы сухожилия у пациента или его близкого родственника.

**1.5.5.** После того как в семье диагностирована СГ, для идентификации других членов семьи, страдающих этим заболеванием, могут применяться несколько более низкие контрольные концентрации холестерина-ЛПНП.

**1.5.6.** Эпизодически у пациентов с СГ отмечается повышенное содержание тригли-

---

**КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ СГ НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТЕН ПРИ ОБНАРУЖЕНИИ ДВУХ И БОЛЕЕ РОДСТВЕННИКОВ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ РОДСТВА, ДЕТЕЙ В СЕМЬЕ С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ХОЛЕСТЕРИНА ИЛИ В СЛУЧАЕ ОБНАРУЖЕНИЯ КСАНТОМЫ СУХОЖИЛИЯ У ПАЦИЕНТА ИЛИ РОДСТВЕННИКА**

---

специфичными. Для того чтобы обнаружить ксантомы сухожилия следует выполнить тщательную пальпацию (не ограничиваясь осмотром) ахиллова сухожилия и сухожильных мышц-разгибателей пальцев. Липоидная дуга роговицы (частичная или полная) указывает на СГ лишь, если пациент моложе 45 лет. Ни ксантелазма, ни туберозная ксантома не является специфичной для СГ, но, если обнаруживаются у молодого пациента следует учитывать возможность СГ. Важно отметить, что отсутствие какого-либо из перечисленных данных физикального обследования не исключает наличия СГ у пациента.

**1.5.3.** Для формальной клинической диагностики СГ могут быть использованы один из нескольких наборов критериев (проведенное в США исследование MEDPED – «Проведите раннюю диагностику, чтобы предотвратить раннюю смерть», Голландская сеть клиник по лечению липидных нарушений, Реестр Саймана-Брума). Следует отметить, что концентрации холестерина-ЛПНП варьируются в зависимости от возраста.

**1.5.4.** Клинический диагноз «СГ» наиболее вероятен при обнаружении двух или более родственников первой степени родства с повышенным содержанием холестерина,

триглицеридов, причем повышенное содержание триглицеридов не исключает диагноза СГ.

## 1.6. Генетический скрининг.

**1.6.1.** Генетический скрининг на СГ, в целом, не является необходимым для диагностики или клинического лечения пациента, но может быть полезен при неопределенном диагнозе.

**1.6.2.** Для некоторых пациентов идентификация мутации, вызвавшей СГ, может служить дополнительной мотивацией для проведения необходимого лечения.

**1.6.3.** Отрицательный результат генетического теста не исключает СГ, поскольку приблизительно у 20% пациентов с клинически определенной СГ мутации не обнаруживаются, несмотря на тщательный поиск с использованием современных методов.

## 1.7. Каскадный скрининг.

**1.7.1.** Каскадный скрининг включает определение содержания липидов у всех ближайших родственников (первой степени родства) больных с диагностированной СГ.

**1.7.2.** По мере проведения каскадного скрининга выявляются новые случаи СГ, для родственников, которых также следует рассмотреть на целесообразность скрининга. →

**1.7.3.** Каскадный скрининг – наиболее экономически целесообразный способ обнаружения больных с ранее не диагностированной СГ, который также является экономически целесообразным с точки зрения затрат на год сохраненной жизни. В популяции в целом, с точки зрения затрат на год сохраненной жизни столь же эффективен скрининг в популяции молодых людей (моложе 16 лет), при условии назначения гиполипидемической терапии всем пациентам с идентифицированной СГ.

снижение содержания холестерина-ЛПНП на  $\geq 50\%$ .

**2.2.3.** В качестве стартовой терапии взрослым больным СГ следует назначить статины.

### **2.3. Интенсифицированная медикаментозная терапия.**

**2.3.1.** Больным с повышенным риском может потребоваться интенсифицировать медикаментозную терапию для достижения более существенных целей (снижения содержания холестерина-ЛПНП до уровня  $<$

---

## **КАСКАДНЫЙ СКРИНИНГ – НАИБОЛЕЕ ЭКОНОМИЧЕСКИ ЦЕЛЕСООБРАЗНЫЙ СПОСОБ ОБНАРУЖЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАНЕЕ НЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ СГ. ОН ЯВЛЯЕТСЯ ЭКОНОМИЧЕСКИ ЦЕЛЕСООБРАЗНЫМ И С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЗАТРАТ НА ГОД СОХРАНЕННОЙ ЖИЗНИ**

---

### **2. Рекомендации по лечению взрослых и данные в пользу лечения.**

#### **2.1. Обоснование для лечения.**

**2.1.1.** Для лиц с СГ в течение всей жизни существует очень высокий риск ИБС и очень высокий риск раннего начала ИБС.

**2.1.2.** Раннее начало лечения является крайне благоприятным. Долгосрочная медикаментозная терапия позволяет существенно снизить или устранить пожизненный риск ИБС, обусловленный генетическим нарушением, и снизить у больных с СГ частоту нежелательных событий, связанных с ИБС, до уровня, сходного с уровнем таких событий в общей популяции.

**2.1.3.** Больные СГ нуждаются в лечении в течение всей жизни и регулярном последующем наблюдении.

#### **2.2. Лечение.**

**2.2.1.** Дети и взрослые с содержанием холестерина-ЛПНП  $\geq 190$  мг/дл [или холестерина невысокой плотности (холестерина не-ЛПВП)  $\geq 220$  мг/дл] после изменения образа жизни нуждаются в медикаментозной терапии.

**2.2.2.** Лечение взрослых (старше 20 лет) больных СГ должно быть направлено на

190 мг/дл и холестерина невысокой плотности до уровня  $< 130$  мг/дл).

**2.3.2.** Повышенный риск ИБС у больных СГ может быть обусловлен любым из следующих факторов: наличием клинически явной ИБС или другого атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, сахарного диабета, ИБС с очень ранним началом в семейном анамнезе ( $< 45$  лет у мужчин и  $< 55$  лет у женщин), курение в настоящее время, наличие двух или более факторов риска ИБС, и высокое содержание липопротеина (а)  $\geq 50$  мг/дл по данным нечувствительного к изоформам анализа.

**2.3.3.** В случае отсутствия у больных СГ перечисленных выше характеристик вопрос об интенсификации медикаментозной терапии может быть рассмотрен, если содержание холестерина-ЛПНП сохраняется на уровне  $\geq 160$  мг/дл (или холестерина не-ЛПВП  $\geq 190$  мг/дл), либо при невозможности достичь начального снижения содержания холестерина-ЛПНП на 50%.

**2.3.4.** В целях интенсификации терапии или при лечении больных с непереносимостью статинов целесообразно назначить эзетемиб, ниацин и препараты, способствующие выведению желчных кислот.

**2.3.5.** Ожидаемую пользу назначенной пациенту комбинированной лекарственной терапии следует сопоставить с повышением стоимости лечения, потенциальными побочными эффектами такой терапии и ухудшением соблюдения пациентом режима и схемы лечения.

**2.4. Необходимо энергично устранять факторы риска.**

**2.4.1.** Для больных СГ и представителями общей популяции факторы риска одинаковы и требуют энергичного устранения, при

**2.6.1.** Если концентрации холестерина-ЛПНП не удастся снизить на  $\geq 50\%$  или пациент относится к группе высокого риска, целесообразно решить вопрос о направлении пациента к специалисту-липидологу с опытом лечения больных СГ.

**2.6.2.** Лицам с СГ следует предложить провести каскадное тестирование родственников первой степени.

**3. Вопросы ведения педиатрических пациентов.**

**3.1. Скрининг.**

---

**В ВОЗРАСТЕ 9-11 ЛЕТ ВОЗМОЖНО ИДЕНТИФИЦИРОВАТЬ ПАЦИЕНТОВ НА СТАДИИ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И НАИЛУЧШИМ ОБРАЗОМ РАЗЛИЧИТЬ ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ**

---

этом особое внимание следует уделить отказу от курения.

**2.4.2.** Необходимо подчеркнуть важность регулярной двигательной активности, здорового питания и контроля над массой тела.

**2.4.3.** Необходимо проводить лечение, направленное на снижение артериального давления до уровня  $< 140/90$  мм рт.ст. (в случае сахарного диабета – до уровня  $< 130/80$  мм рт.ст.). Лицам с высоким риском ИБС или инсульта следует рассмотреть целесообразность прием низких доз аспирина (75-81 мг/сутки).

**2.5. Не следует использовать алгоритмы стратификации риска.**

**2.5.1.** Риск ИБС повышен для всех больных СГ. Ни один из традиционных методов оценки риска не позволяет рассчитать 10-летний риск ИБС для больных СГ. Поэтому оценку 10-летнего риска проводить не рекомендуется.

**2.5.2.** Всем больных СГ необходимо уделить внимание образу жизни, и лишь очень немногим не требуется гиполипидемическая терапия.

**2.6. Решение вопроса о направлении пациента к специалисту-липидологу.**

**3.1.1.** Для выявления всех детей с СГ в возрасте 9-11 лет рекомендуется проводить всеобщий скрининг, включающий определение липидного спектра натощак или измерение холестерина не-ЛПВП после приема пищи. В этом возрасте возможно идентифицировать пациентов на стадии потенциального возникновения прогрессирующего атеросклероза и наилучшим образом различить пациентов с наличием и отсутствием наследственной дислипидемии в отсутствии смешивающих факторов, обусловленных изменением содержанием липидов в пубертатном возрасте.

**3.1.2.** Если после приема пищи концентрации холестерина не-ЛПВП превышают 145 мг/дл, следует определить липидный спектр натощак.

**3.1.3.** При наличии случаев гиперхолестеринемии или раннего начала ИБС в семейном анамнезе, или при наличии других важных факторов риска ИБС скрининг следует проводить раньше (после достижения 2-летнего возраста).

**3.1.4.** Идентификация СГ у лиц с другими важными факторами риска ИБС имеет критическое значение для стратификации риска.

**3.1.5.** Необходимо выполнить оценку воз →

можных дополнительных причин дислипидемии (посредством анализа анамнеза, физикального обследования, проведения определенных лабораторных исследований). Дополнительные причины включают гипотиреоз, нефротический синдром и заболевания печени.

### **3.2. Диагностика.**

**3.2.1.** При измерении натошак концентрации липидов, позволяющие предположить СГ у не получающих лечения детей, подростков и молодых совершеннолетних (моложе

### **3.4. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений.**

**3.4.1.** Принципиальное значение имеет всесторонняя оценка риска и лечение ИБС [включая измерение содержания липопротеина (а)]. Присутствие многочисленных факторов риска ИБС сопровождается резким ускорением развития атеросклероза.

**3.4.2.** Первичная профилактика, включающая консультирование, направленное на предотвращение развития риска (отказ от курения, диета с низким содержанием насыщенных жиров, надлежащая калорий-

---

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СГ РЕКОМЕНДУЕТСЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ ИЛИ НАПРАВЛЕНИЕ К СПЕЦИАЛИСТУ-ЛИПИДОЛОГУ. К ПЕДИАТРИЧЕСКИМ СПЕЦИАЛИСТАМ-ЛИПИДОЛОГАМ ОТНОСЯТСЯ ДЕТСКИЕ КАРДИОЛОГИ, ЭНДОКРИНОЛОГИ И ДРУГИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ, ПРОШЕДШИЕ ОБУЧЕНИЕ ЛИПИДОЛОГИИ**

---

20 лет) составляют  $\geq 160$  мг/дл (холестерин-ЛПНП) или  $\geq 190$  мг/дл (холестерин-ЛПВП). Эти значения подтверждаются исследованиями с участием семей больных СГ.

**3.2.2.** Второе определение липидного спектра следует выполнить для того, чтобы оценить реакцию пациента на изменение характера питания и точно классифицировать пациентов с содержанием липидов, близким к классификационным пороговым значениям.

### **3.3. Специалисты-липидологи.**

**3.3.1.** Ответственность за скрининг и диагностику должна быть возложена на врачей первичной медико-санитарной помощи.

**3.3.2.** Для лечения детей с СГ рекомендуется консультация или направление к специалисту-липидологу. К педиатрическим специалистам-липидологам относятся детские кардиологи, эндокринологи и другие медицинские специалисты, прошедшие специальное обучение липидологии. В настоящее время применение гиполипидемических препаратов, в большинстве случаев, не входит в подготовку педиатров.

**3.3.3.** Лечение гомозиготных больных СГ всегда должен проводить специалист-липидолог.

ность потребляемой пищи и регулярная физическая активность, способствующая профилактике сахарного диабета) является важным компонентом лечения больных СГ.

### **3.5. Лечение детей.**

**3.5.1.** При лечении детей после перехода на диету и решения вопроса о физической активности в качестве стартового фармакологического лечения наиболее предпочтительными являются статины.

**3.5.2.** Следует стремиться к началу лечения в возрасте 8 лет или старше. В отдельных случаях, например, при гомозиготной СГ, может потребоваться начать лечение в более раннем возрасте.

**3.5.3.** Клинические исследования со среднесрочной продолжительностью последующего наблюдения свидетельствуют об эффективности и безопасности применения статинов в лечении детей.

**3.5.4.** Цель гиполипидемической терапии детей с СГ заключается в снижении содержания холестерина-ЛПНП более чем на 50% или до уровня ниже 130 мг/дл. При лечении СГ у детей необходимо найти оптимальное сочетание между увеличением доз, сопровождающимся потенциальными побочными эффектами, с одной стороны,

и достижением целевых значений, с другой стороны. В лечении пациентов с дополнительными факторами риска ИБС следует устанавливать более жесткие целевые значения холестерина-ЛПНП.

### 3.6. Гомозиготная СГ.

**3.6.1.** При гомозиготной СГ начало лечение в раннем возрасте и постоянный мониторинг имеют жизненно важное значение.

**3.6.2.** Для некоторых гомозиготных больных СГ могут оказаться эффективными высокие дозы статинов, но большинство

калорийность должны обеспечивать достижение и поддержание здоровой массы тела.

Ограничение потребления алкоголя.

Настоятельная рекомендация отказа от употребления табачных изделий.

**4.1.2.** Необходимо поощрять врачей за направление больных к зарегистрированным диетологам или другим квалифицированным специалистам по вопросам питания для проведения пищевой терапии.

### 4.2. Медикаментозное лечение СГ.

**4.2.1.** При лечении взрослых больных СГ

---

**ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ СГ СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ ВКЛЮЧАЕТ ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДНИХ И ВЫСОКИХ ДОЗ ВЫСОКОАКТИВНЫХ СТАТИНОВ, ДЛЯ СНИЖЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА-ЛПНП НА 50%. ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ С НИЗКОЙ АКТИВНОСТЬЮ, КАК ПРАВИЛО, НЕДОСТАТОЧНО**

---

больных нуждаются в аферезе ЛПНП. В некоторых клиниках также проводится трансплантация печени.

**3.6.3.** Потенциально новым, развивающимся методом лечения является генная терапия, которая может быть особенно полезной для гомозиготных больных СГ.

## 4. Вопросы лечения взрослых.

### 4.1. Изменение образа жизни.

**4.1.1.** Пациентам с СГ необходима консультация по вопросам изменения образа жизни.

Терапевтические изменения образа жизни и вспомогательные меры в области питания:

- Сниженное потребление насыщенных жиров и холестерина: общее содержание жиров в потребляемой калорийности должно составлять 25-35%, содержание насыщенных жирных кислот <7% от потребляемой калорийности, содержание холестерина пищевого происхождения <200 мг/сутки;
- Применение растительных сложных эфиров станола или стерола: 2 г/сутки;
- Потребление растворимой клетчатки: 10-20 г/сутки.

Физическая активность и потребляемая

стартовая терапия включает применение средних или высоких доз высокоактивных статинов, дозу которых подбирают таким образом, чтобы достичь снижения содержания холестерина-ЛПНП на 50%, по сравнению с исходным уровнем. Для больных с СГ применение статинов с низкой активностью, как правило, оказывается недостаточно.

**4.2.2.** При непереносимости назначенного в качестве стартовой терапии статина следует решить вопрос о переходе на альтернативный статин или применение статинов через день.

**4.2.3.** При противопоказаниях к проведению стартовой терапии статинами или плохой переносимости такой терапии, может быть рассмотрен вопрос о целесообразности применения эзетимиба, препаратов, способствующих выведению желчных кислот (колесевелам) или ниацина.

**4.2.4.** Большинству пациентов, которым нельзя применять статин, потребуется комбинированная медикаментозная терапия.

### 4.3. Дополнительные вопросы лечения.

**4.3.1.** Если в лечении больного не ставится цель снижения холестерина-ЛПНП максимально возможной и переносимой дозой статина, следует назначить комбинирован- →



ную терапию, включающую эзетимиб, ниацин или препарат, способствующий выведению желчных кислот (предпочтительно, колесевелам).

**4.3.2.** Решения о выборе дополнительных лекарственных комбинаций должно основываться на оценке сопутствующих факторов риска миопатии, сопутствующей терапии, наличия других заболеваний и нарушений уровня липидов.

#### **4.4. Кандидаты на проведение афереза ЛПНП.**

---

**АФЕРЕЗ ЛПНП ЯВЛЯЕТСЯ МЕТОДОМ, ОДОБРЕННЫМ FDA ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, НЕ ЯВЛЯЮЩИХСЯ КАНДИДАТАМИ НА ПРОВЕДЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННОЙ НА СНИЖЕНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА-ЛПНП ИЛИ БОЛЬНЫХ, У КОТОРЫХ ИМЕЮТСЯ СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

---

**4.4.1.** Аферез ЛПНП является методом, одобренным Управлением США по надзору над качеством пищевых продуктов, косметических средств и медикаментов (FDA) для лечения больных, не являющихся кандидатами на проведение медикаментозной терапии, направленной на снижение холестерина-ЛПНП или больных, у которых имеются симптоматические заболевания.

**4.4.2.** Больным, у которых после 6-месячного лечения не отмечается адекватной реакции на медикаментозную терапию в максимально переносимых дозах, показано проведение афереза ЛПНП в соответствии со следующими инструкциями:

- Функционально гомозиготные больные СГ с содержанием холестерина-ЛПНП  $\geq 300$  мг/дл (или холестерин не-ЛПВП  $\geq 330$  мг/дл);
- Функционально гетерозиготные больные СГ с содержанием холестерина-ЛПНП  $\geq 300$  мг/дл (или холестерин не-ЛПВП  $\geq 330$  мг/дл) и наличием не более чем 1 фактора риска;
- Функционально гетерозиготные больные СГ с содержанием холестерина-ЛПНП  $\geq 200$  мг/дл (или холестерин не-ЛПВП  $\geq 230$  мг/дл), принадлежащие к группе вы-

сокого риска, т.е. 2 факторами риска или высоким содержанием липопротеина (а)  $\geq 50$  мг/дл, определенным при использовании нечувствительного к изоформам анализа;

- Функционально гетерозиготные больные СГ с содержанием холестерина-ЛПНП  $\geq 160$  мг/дл (или холестерин не-ЛПВП  $\geq 190$  мг/дл), принадлежащие к группе очень высокого риска (больные хронической ИБС, другими сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом).

#### **4.5. Направления на проведение афереза ЛПНП.**

**4.5.1.** Медицинские работники должны направлять кандидатов на проведение афереза ЛПНП в сертифицированные клиники. Также возможно самостоятельное посещение пациентов этих клиник. Список клиник, сертифицированных для проведения афереза ЛПНП находится в процессе разработки и будет размещен на сайте Национальной липидной Ассоциации ([www.lipid.org](http://www.lipid.org)).

#### **4.6. Женщины с сохраненной репродуктивной способностью.**

**4.6.1.** Женщины с СГ перед беременностью должны пройти консультирование и получить инструкции по отмене лечения статинами, эзетимидом и ниацином не позднее чем за 4 недели до прекращения предохранения от беременности, и не должны применять эти лекарственные препараты в период беременности и лактации.

**4.6.2.** Рекомендуются проведение консультации лечащего врача по вопросам дальнейшего применения других гиполипидемических препаратов.

**4.6.3.** В случае незапланированной беременности женщине с СГ следует не-

медленно прервать лечение статинами, эзетимидом и ниацином и срочно проконсультроваться с лечащим врачом.

#### **4.7. Методы лечения в период беременности.**

**4.7.1.** Статины, эзетимид и ниацин противопоказаны беременным женщинам. Может быть рассмотрен вопрос о целесообразности применения других гиполипидемических препаратов (например, колесевелама) под наблюдением лечащего врача.

**4.7.2.** При наличии значимого атероскле-

стартовой терапии статинами и больных, у которых не наблюдается достаточной реакции на такую терапию, следует направлять к специалисту-липидологу.

**5.2.2.** Детям с СГ рекомендуется консультация специалиста-липидолога или направление к такому специалисту.

**5.2.3.** Пациентов, которые являются кандидатами на проведение более интенсивной терапии, и пациентов с ранним началом ИБС в семейном анамнезе (ранее 45 лет у мужчин и ранее 55 лет у женщин) также следует направлять к липидологу.

---

### **ЕСЛИ ПРИМЕНЕНИЕ ДРУГИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ОКАЗЫВАЕТСЯ НЕДОСТАТОЧНЫМ, ЛИБО БОЛЬНОЙ С СГ НЕ ПЕРЕНОСИТ ФАРМАКОТЕРАПИЮ ИЛИ АФЕРЕЗ ЛПНП, МОГУТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНЫ ДРУГИЕ МЕТОДЫ, ВКЛЮЧАЯ ШУНТИРОВАНИЕ ПОДЗВДОШНОЙ КИШКИ И ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ**

---

роза или, если пациентка является гомозиготой по СГ, следует решить вопрос о проведении афереза ЛПНП в период беременности.

#### **4.8. Сложные в лечении пациенты.**

**4.8.1.** Если применение других методов лечения оказывается недостаточным, либо больной с СГ не переносит фармакотерапию или аферез ЛПНП, могут быть использованы другие методы лечения, включая шунтирование подзвдошной кишки и трансплантацию печени (оба метода используются редко) и, потенциально, новые лекарственные препараты, которые разрабатываются в настоящее время.

### **5. Проблемы в будущем, государственная политика и осведомленность общества.**

#### **5.1. Скрининг.**

**5.1.1.** Проведение скрининга всех детей на гиперхолестеринемию и начало лечения больных с СГ и тяжелой гиперхолестеринемией является обязанностью всех сотрудников первичной медико-санитарной помощи и компетентных специалистов.

#### **5.2. Специалисты в области липидологии.**

**5.2.1.** Больных СГ с непереносимостью

#### **5.3. Страховая медицина.**

**5.3.1.** Для пациентов с СГ в течение всей жизни существует высокий риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, и они нуждаются в надлежащей терапии.

**5.3.2.** Страховая медицина должна покрывать расходы на начальный скрининг, стартовую терапию надлежащими лекарственными препаратами и контроль над реакцией на лечение.

**5.3.3.** Страховая медицина должна покрывать расходы на надлежащие лекарственные препараты, включая высокоактивные статины и комбинированную гиполипидемическую терапию. Страховая медицина также должна распространяться на другие лекарственные препараты и комбинированную терапию пациентов с непереносимостью статинов.

**5.3.4.** Страховая медицина должна покрывать расходы на аферез ЛПНП и генетическое обследование, если применение этих методов необходимо.

#### **5.4. Осведомленность общества и поставщиков медицинских услуг.**

**5.4.1.** Следует использовать разнообразные методы для пропаганды ранней диагно- →

стики и профилактики СГ, профилактики и лечения ИБС.

**5.4.2.** Необходимо повышать информированность поставщиков медицинских услуг посредством обучения их на всех уровнях, посредством партнерских отношений с профессиональными организациями, местными, Национальными и международными органами.

### **5.5. Ответственность за обучение.**

**5.5.1.** Системы здравоохранения, больницы, компании по управлению фармацевти-

дение за больными СГ, включающее наблюдение за безопасностью долгосрочной терапии гиполипидемическими препаратами;

- Различия метаболизма лекарственных препаратов в зависимости от пола, этнической принадлежности и возраста;
- Отдаленные благоприятные эффекты комбинированной терапии в отношении сердечно-сосудистой системы;
- Лечение СГ в период беременности;
- Механизмы и устранение непереносимости статинов;

---

**ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КОНТРОЛЯ НАД СГ ВКЛЮЧАЮТ СНИЖЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА ЛПНП, УСТРАНЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ИБС (ПОВЫШЕННОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, КУРЕНИЕ). СТИМУЛЯЦИЮ СОБЛЮДЕНИЯ РЕЖИМА И СХЕМЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

---

ческими пособиями и страховые компании должны способствовать обучению пациентов и поставщиков медицинских услуг.

**5.5.2.** Правительственные организации и другие высокопоставленные должностные лица должны объединить усилия, направленные на проведение скрининга и лечения СГ.

### **5.6. Необходимость в научных исследованиях.**

**5.6.1.** Ниже перечислены вопросы, имеющие отношение к СГ, для ответа на которые необходимы дальнейшие исследования:

- Препараты, обеспечивающие дополнительное снижение концентрации холестерина-ЛПНП;
- Способы, стимулирующие соблюдение режима лечения и длительное лечение;
- Рентабельные методы генетического скрининга;
- Формирование правильного поведения больных СГ;
- Анализ экономической эффективности различных подходов к скринингу и лечению;
- Анализ экономической эффективности преимуществ интенсивной терапии;
- Долгосрочное последующее наблюдение

- Безопасность и эффективность пищевых добавок и вспомогательных пищевых продуктов для снижения содержания холестерина ЛПНП;
- Методы, способствующие соблюдению рекомендаций и инструкций поставщиками медицинских услуг.

### **5.7. Финансирование.**

**5.7.1.** Финансирование образовательной и исследовательской деятельности должно осуществляться из многочисленных источников, включая правительственные, профессиональные, коммерческие медицинские и фармацевтические Ассоциации, и частные источники финансирования.

### **Выводы**

Семейная гиперхолестеринемия – сложное, но поддающееся лечению заболевание. Врачам первичной медико-санитарной помощи должно быть известно о своей ключевой роли в раннем обнаружении и лечении СГ и о доступности дополнительной поддержки и руководства со стороны специалистов-липидологов, которые прошли интенсивную подготовку в сфере лечения нарушений в содержании липидов. Основные элементы контроля над СГ включа-

ют снижение концентрации холестерина ЛПНП, устранение дополнительных факторов риска ИБС, таких как повышенное артериальное давление и курение, и стимуляция соблюдения режима и схемы длительного лечения, включающего изменения образа жизни и фармакотерапию. Скрининг родственников первой степени, включая братьев, сестер, родителей и детей пациентов СГ, способствует раннему обнаружению и лечению. Долгосрочная терапия больных СГ значительно снижает или устраняет избыточный риск возникновения ИБС, сохраняющийся в течение всей жизни больного, снижая тем самым риск в общей популяции. ■

#### Литература

1. Hopkins P. N., Toth P. P., Ballantyne C. M., Rader D. J. Семейные гиперхолестеринемии: распространенность, генетика и рекомендации по диагностике и скринингу, разработанные группой экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной Ассоциации США. *J Clin Lipidol.* 2011; 5 (3 suppl): с. 9-17.
2. Robinson J. G., Goldberg A. C. Лечение взрослых больных семейной гиперхолестеринемией и обоснование лечения: рекомендации группы экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной Ассоциации США. *J Clin Lipidol.* 2011; 5 (3 suppl): с. 18-29.
3. Daniels S. R., Gidding S. S., de Ferranti S. D. Педиатрические аспекты семейной гиперхолестеринемии: рекомендации группы экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной Ассоциации США. *J Clin Lipidol.* 2011; 5 (3 suppl): с. 30-37.
4. Ito M. K., McGowan M. P., Moriarty P. M. Лечение семейной гиперхолестеринемии у взрослых: рекомендации группы экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной Ассоциации США. *J Clin Lipidol.* 2011; 5 (3 suppl): с. 38-45.
5. Goldberg A. C., Robinson J. G., Cromwell W. C., Ross J. L., Ziajka P. E. Семейные гиперхолестеринемии – проблемы в будущем, государственная политика и осведомленность общества: рекомендации группы экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной Ассоциации США. *J Clin Lipidol.* 2011; 5 (3 suppl) с. 46-51.  
\*Статья также опубликована в томе 5, выпуске 3 (май/июнь 2011 г.) журнала *Journal of Clinical Lipidology.*

## ОСТРЫЙ ГАНГРЕНОЗНЫЙ КАЛЬКУЛЕЗНЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ В СОЧЕТАНИИ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ У БОЛЬНОЙ 93 ЛЕТ



В. П. КОЧУКОВ, д.м.н., ведущий хирург  
Е. Г. ОСТРОВЕРХОВА, А. А. ЛОЖКЕВИЧ,  
А. Л. СТЕПНЯК, И. В. ВАЛИКОВ, Е. Ю. АДЕЕВА,  
И. А. КАЗЬМИН  
ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой»  
УД Президента РФ  
Главный врач – к.м.н., заслуженный врач РФ С. И. ДОРОХОВ

### Реферат

В клиническом наблюдении описан случай успешного лапароскопического разрешения механической желтухи и гнойного холангита на фоне острого гангренозного калькулезного холецистита у больной 93 лет. Комплексная антибактериальная терапия и своевременное оперативное вмешательство привели к выздоровлению больной.

**Ключевые слова:** острый холецистит, гнойный холангит, лапароскопическая холецистэктомия, лапароскопическое дренирование холедоха.

### Abstract

Clinical surveillance describes the case of successful laparoscopic resolution of obstructive jaundice and purulent cholangitis in the 93 years old patient with acute gangrenous calculous cholecystitis. Complex antibacterial therapy and prompt surgical intervention resulted in recovery of the patient.

**Key words:** acute cholecystitis, purulent cholangitis, laparoscopic cholecystectomy, laparoscopic choledoch drainage.

В последнее время отмечен значительный рост случаев заболевания острым холециститом в сочетании с механической желтухой у больных пожилого и старческого возраста. Механическая желтуха при остром холецистите встречается у 21,3-55,4% больных. У этой категории больных острый калькулезный холецистит довольно часто сочетается с патологией сердечно-сосудистой системы и именно сердечная недостаточность в той или иной степени выраженности определяет тяжесть состояния этих боль-

ных. Осложнения в послеоперационном периоде составляют от 8-30%, летальность при осложненных формах холецистита 8-12%. (1-3)

В настоящее время значительные успехи эндохирургии достигнуты в лечении больных с острым холециститом, осложненного механической желтухой у пациентов старших возрастных групп. (4)

В соответствии с решениями Международной конференции по геронтологии (Ленинград, 1962), семинара по охране здоровья пожилых и старых людей

и преждевременного старения, созданного Европейским региональным бюро ВОЗ (Киев, 1963), пожилой возраст (от 60 до 74 лет), старческий возраст (от 75 до 89 лет), долгожители (90 и более) (5). В литературе приводится мало клинических наблюдений острого гангренозного калькулезного холецистита в сочетании с механической желтухой у долгожителей. На наш взгляд представляет определенный клинический интерес приводимое наблюдение острого гангренозного калькулезного холецистита в сочетании с механической желтухой

стул обычной окраски, больная мочилась самостоятельно.

В общем анализе крови обращает на себя внимание лейкоцитоз до  $19,7 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерный сдвиг до 26%, повышение общего билирубина до  $108 \text{ мкмоль/л}$  (прямой — 72,8, непрямой — 35,2). АСТ-309, 3 Ед\л (N-5,0-42,0), АЛТ-286, 0 Ед\л (N-5,0-40,0), щелочная фосфатаза — 279 Ед\л (N-32-92), гамма — ГТ-214, 0 Ед\л (N-5,0-29,0).

Больная госпитализирована в реанимационное отделение, где параллельно про-

#### В ЛИТЕРАТУРЕ ПРИВОДИТСЯ МАЛО КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ ОСТРОГО ГАНГРЕНОЗНОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА В СОЧЕТАНИИ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ. БОЛЬНАЯ 93 ЛЕТ ПОСТУПИЛА В ОТДЕЛЕНИЕ РЕАНИМАЦИИ ЧЕРЕЗ СУТКИ С МОМЕНТА ЗАБОЛЕВАНИЯ

у пациентки 93 лет, у которой в лечении были использованы миниинвазивные технологии.

Больная П. 93 лет (1917 г. рожд.) поступила в отделение реанимации 12.06.2011 через сутки с момента заболевания. При поступлении состояние тяжелое, в сознании, заторможена, на вопросы отвечает с трудом. Жалобы на боли в животе, рвоту желчью, повышение температуры тела, озноб (триада Шарко). В сборе анамнеза активно помогала дочь больной. В анамнезе в 2003 году наложена холецистостома по поводу острого калькулезного холецистита.

Кожные покровы и склеры желтушной окраски. В легких ослабленное дыхание, ЧДД-23 в мин., сердечные тоны приглушены, ритм правильный, пульс 85 в мин., А/Д 70\40 мм рт. ст. (пентада Рейнолдса-гипотония, помрачения сознания). Язык сухой, чистый. Живот поддут, при пальпации мягкий резко болезненный в правом подреберье, здесь же напряжение и пальпируется увеличенный желчный пузырь, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень увеличена на 4-6 см выступает из под края реберной дуги, печеночная тупость сохранена. Перистальтика вялая, был самостоятельный

водимой инфузионной терапии были проведены диагностические исследования. При УЗИ брюшной полости (в палате), признаки острого калькулезного холецистита, желчный пузырь размером 77x40 мм с перегибом в шейке, стенки утолщены до 3,5 мм, в просвете множественные мелкие конкременты до 6 мм, холедох до 6-7 мм.

Больной при поступлении, в связи с заторможенностью и подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения выполнено КТ головного мозга, при этом острых очаговых образований в веществе головного мозга не выявлено.

На основании клинико-лабораторных данных и данных УЗИ брюшной полости выставлен диагноз, желчнокаменная болезнь, обострение хронического калькулезного холецистита, механическая желтуха, холангит.

Назначена комплексная инфузионная, антибактериальная терапия в условиях реанимационного отделения. На фоне лечения отмечена положительная динамика, включающаяся в себя стабилизацию гемодинамики, снижение билирубина, лейкоцитоза, нормализацию температуры тела и улучшение сознания больной. Однако на пятые сутки отмечено появление вы- →

раженного болевого синдрома в правом подреберье, повышение билирубина до 119,2 мкмоль/л (прямой — 78,8, непрямой — 40,4), нарастание признаков интоксикации. Ситуация расценена как вклинение конкремента в большой дуоденальный сосочек, больной выполнена эзофагогастродуоденоскопия, при которой отмечены признаки разрыва большого дуоденального сосочка с активным поступлением мутной желчи. Учитывая признаки острого калькулезного холецистита, механической желтухи и холангита, решено выполнить мини-

ный, свободной жидкости в подпеченочном и поддиафрагмальном пространстве не выявлено. Швы сняты на восьмые сутки в амбулаторных условиях.

**Гистологическое заключение:** острый гангренозный калькулезный холецистит. Флегмонозно-гнойный перихолецистит.

Таким образом, у больной 93 лет с острым деструктивным холециститом, гнойным холангитом и механической желтухой (с пентадой Рейнолдса), благодаря использованию миниинвазивных технологий удалось добиться выздоровления.

---

**ТАКИМ ОБРАЗОМ, У БОЛЬНОЙ 93 ЛЕТ, БЛАГОДАря ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МИНИИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ УДАЛОСЬ ДОБИТЬСЯ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ. ПРИВОДИМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕМОНИСТРИРУЕТ ВОЗМОЖНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ**

---

инвазивное оперативное вмешательство, лапароскопическую холецистэктомию, дренирование холедоха по Холстеду, для разрешения желтухи и купирования гнойного холангита.

17.06.2011 под эндотрахеальным наркозом выполнена лапароскопическая холецистэктомия, дренирование холедоха по Холстеду, дренирование брюшной полости.

Во время операции был выявлен острый воспалительный процесс в желчном пузыре, перивезикальный абсцесс, при вскрытии просвета пузырного протока был удален конкремент, спускающийся в просвет холедоха, после чего появилась гнойная желчь из холедоха. Установлен дренаж холедоха по Холстеду, выполнено дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде была продолжена антибактериальная терапия, по дренажу из холедоха активно поступала в начале мутная гнойная желчь до 300-500 мл/сутки, затем характер отделяемого стал светлым, на третьи сутки больная самостоятельно удалила дренаж холедоха.

При нормализации клинико-биохимических показателей на 5 сутки после операции выписана домой. При контрольном УЗИ брюшной полости — холедох гомоген-

Приводимое клиническое наблюдение демонстрирует возможность выполнения лапароскопических вмешательств у долгожителей. ■

---

#### Литература

1. Савельев В. С., Филимонов М. И. Лечение больных острым холециститом. М: Актуальные вопросы практической медицины. 1997. с. 242-248.
2. Гостищев В. К., Евсеев М. А. Особенности хирургической тактики при остром холецистите у больных старческого возраста. Хирургия. 2001. №9. с. 30-31.
3. Тотиков В. З., Слепушкин В. Д., Кибизова А. Э. Хирургическая тактика при деструктивном холецистите у больных пожилого и старческого возраста. Хирургия. 2005. №6. с. 20-23.
4. Токин А. Н., Чистяков А. А., Мамалыгина Л. А., Желябин Д. Г., Осокин Г. Ю. Лапароскопическая холецистэктомия у больных с острым холециститом. Хирургия им. Н. И. Пирогова. № 11. с. 26-30.
5. Кукош М. В., Власов А. П. Острый холецистит. Москва. Наука. 2009. с. 307.

# НОВОСТИ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ

## **Е.СОЛИ РЕКОНСТРУИРОВАЛИ ДЛЯ БОРЬБЫ С БАКТЕРИЕЙ, ОБЛАДАЮЩЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ**

Ученые использовали штамм бактерии *E.coli*, который в норме присутствует в кишечнике человека, для борьбы с бактерией *Pseudomonas aeruginosa*.

Они вставили в геном *E.coli* фрагменты ДНК, благодаря которым бактерия приобрела чувствительность к опасным патогенам и способность быстро синтезировать и высвобождать смертоносный для этих патогенов токсин. «Обнаружив присутствие *Pseudomonas aeruginosa*, реконструированная *E.coli* начинает образовывать токсин. Смертоносное вещество высвобождается и уничтожает патоген», — рассказал доцент Чуех Лоо Пох, член исследовательской группы, работающей на факультете химической и биомедицинской инженерии при технологическом Университете Наньянга (Nanyang Technological University's School of Chemical and Biomedical Engineering). «Созданная нами рекон-

струированная бактерия подавляет рост патогена на 90%», — сообщил главный автор статьи, доцент Мэттью Вокс Чанг. В то время, как многие антибиотики неизбирательно уничтожают и полезные и вредные бактерии, действие реконструированной *E.coli* направлено на определенных возбудителей заболеваний, в данном случае, на *P. aeruginosa*. «Схожий подход может быть использован для реконструкции других микроорганизмов и борьбы с другими возбудителями инфекционных заболеваний, например, вызывающими холеру холерными вибрионами», — рассказал Чанг. Сотрудники группы уверены, что реконструированные бактерии могут стать основой новых методов лечения, а также могут быть превращены в пробиотики (живые бактерии, полезные для организма-хозяина) для употребления с пищей, например, в виде йогурта. В настоящее время научная группа проводит испытания реконструированной бактерии *E.coli* на животных, и надеется впоследствии продолжить работу в клинических исследовани-

ях на людях, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*. Полученные научной группой данные были опубликованы в журнале *Molecular Systems Biology*. ■

*Published by: Tan Ee Lyn  
HONG KONG (Reuters).  
16.08.2011*

## **ПОВЫШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА D УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК НЕМЕЛАНОМНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Исследователи заявляют, что витамин D, который в некоторых исследованиях защищал от сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и рака, повышает риск немеланомных злокачественных заболеваний.

Анализ данных 3223 пациентов показал, что для пациентов с самыми высокими концентрациями витамина D, обусловленными воздействием солнечного света, риск развития наиболее распространенных форм рака кожи на 60% выше, чем для пациентов с самыми низкими концентрациями витамина D. «Это исследование, материалы которого опубли-



кованы в журнале Archives of Dermatology, самое крупное из всех, которые проводились, для того чтобы установить взаимосвязь между витамином D и риском рака кожи», — сказала главный его автор Мелоди Эйд. Хотя исследование позволило установить связь между солнечным излучением и раком кожи, ассоциация между концентрацией витамина D и раком кожи непостоянна. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы понять, с чем связано повышение риска: с витамином D, образующимся в организме после воздействия солнечных ультрафиолетовых лучей, либо с воздействием солнца как таковым. Доктор Эйд сказала, что если пациентам требуется больше витамина D, им следует пользоваться солнцезащитными средствами и принимать витаминные препараты. «При решении вопроса об источнике витамина D необходимо помнить о взаимосвязи между ультрафиолетовым светом и риском рака кожи. Хотя всем нам известно о важности витамина D для здоровья кости, в действительности важно обеспечить применение солнцезащитных средств», — сообщила доктор Эйд, лечащий штатный врач и дерматолог больницы Генри Форд в Детройте (Henry Ford Hospital in Detroit). Немеланомный рак кожи представляет собой наиболее распространенный тип рака в США. Авторы пишут, что количество

диагностируемых ежегодно случаев немеланомного рака кожи превышает суммарное число диагностированных случаев рака простаты, легких, ободочной кишки, яичников и молочной железы. По данным Американского Общества по борьбе с раком, (American Cancer Society) ежегодно в США диагностируют более 2 миллионов случаев немеланомного рака кожи. Этот рак, в том числе, базально-клеточный рак и плоскоклеточный рак кожи излечимы в случае раннего обнаружения и начала лечения. Ученые, участвовавшие в исследовании, ознакомились с планами медицинского страхования 3223 пациентов, которые в период с 1997 по 2001 год обратились за консультацией по поводу остеопороза или низкой плотности кости. У этих пациентов измеряли концентрацию витамина D с последующим наблюдением за ними в течение, в среднем, 10 лет. Для выявления случаев развития немеланомного рака кожи использовали базу данных страхового медицинского обслуживания. Исследователи разделили всех пациентов на 4 группы, в зависимости от измеренной у них концентрации витамина D. У более чем 2200 пациентов, участвовавших в исследовании, отмечалась недостаточность витамина D, тогда как у 966 пациентов, в том числе, вошедших в группы с самым высоким уровнем витамина D, содержание витамина D было до-



статочным. Исследование показало, что частота случаев рака кожи увеличивается параллельно повышению концентрации витамина D. В целом, у 240 пациентов развился немеланомный рак кожи, причем у 76 из них были зарегистрированы самые высокие концентрации витамина D, а у 46 — самые низкие.

«Данный анализ реально иллюстрирует, почему так сложно изучать риск возникновения рака кожи, связанного с меланомой. В идеале, на следующем этапе следует провести значительно более сложное исследование, в котором потребуется с самого начала попытаться оценить воздействие ультрафиолетового света на кого-либо. Лишь при очень хороших оценках фактического воздействия УФ-света можно суметь установить очень сложную взаимосвязь между витамином D, немеланомным раком кожи и ультрафиолетовым светом», — сказала доктор Эйд. ■

**Published by:** *Nicole Ostrow.*  
15.08.2011