

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Вестник МЕДСИ

ОКТАБРЬ – ДЕКАБРЬ
2010

№9

Рак молочной железы. Перспективы диагностики,
профилактики и лечения

Актуальные вопросы урогинекологии XXI века

Возможности терапии неосложненных инфекций
мочевыводящих путей

Липопротеид(а) – независимый фактор риска атеросклероза

Препараты интерферона альфа в арсенале клинициста

Передний внебрюшинный мини-доступ L4 – L5
при дегенеративных заболеваниях позвоночника

Антирефлюксная гастропластика у больных
с морбидным ожирением и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы

Организация оказания урологической помощи населению РФ

Эффективность и безопасность варениклина (чампикса)
при отказе от курения

Omnisense или DXA. Комплексное сравнение



РЕДАКЦИЯ

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

Г. А. Коновалов

Шеф-редактор

Э. Л. Николаева

Ответственный секретарь

М. Р. Мартынова

Фоторедактор

Р. П. Варганова

Дизайн-центр

Г. Р. Чиквашвили

Цветокорректор

Д. С. Попов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е. Н. Дженжера

кандидат медицинских наук

Л. И. Колесникова

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАМН

П. Л. Соколов

доктор медицинских наук

А. Г. Чучалин

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАМН

В. М. Рошковский

доктор медицинских наук, профессор

И. В. Нестерова

доктор медицинских наук, профессор

С. И. Емельянов

доктор медицинских наук, профессор

В. П. Абельцев

доктор медицинских наук, профессор

А. В. Зубарев

доктор медицинских наук, профессор

Т. Н. Киселёва

доктор медицинских наук, профессор

А. Б. Данилов

доктор медицинских наук, профессор

В. В. Кешелава

доктор медицинских наук, профессор

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Москва, Грузинский пер., д. 3а

Телефон (495) 254-44-36

Факс (495) 254-44-93

E-mail: medsi@medsi.ru

Учредитель ЗАО «МЕДСИ»

Тираж 2500 экз.

Отпечатано в типографии ООО «Скай ЛТД»,

Санкт-Петербург, ул. Взлетная, д. 11

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

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

Свидетельство о регистрации

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

СОДЕРЖАНИЕ

-
- 2.** Миссия «МЕДСИ»
-
- 3.** Новости «МЕДСИ»: Телемост «Новая эра в лечении атеросклероза». Конференция в Киеве. Липидная школа в «МЕДСИ». Научный совет. Научно-практическая конференция по урогинекологии с участием доктора Андри Ньюаудта. «МЕДСИ» – новатор в создании специализированного центра по проблемам тазовых нарушений. Юбилей «Корпорации Семейной Медицины»
-
- 16.** Рак молочной железы. Перспективы диагностики, профилактики и лечения. В. В. Кешелава, д. м. н., профессор. ФГУ «РНЦРР» Росмедтехнологий. Г. А. Коновалов, д. м. н., профессор, научный руководитель Медицинского центра «МЕДСИ»
-
- 25.** Актуальные вопросы урогинекологии XXI века. О. Н. Шалаев, д. м. н., профессор, Л. Я. Салимова, к. м. н., докторант, Т. А. Игнатенко, аспирант. Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, Медицинский центр «МЕДСИ». О. Г. Тверитинова, зав. отд. гинекологии, Медицинский центр «МЕДСИ»
-
- 32.** Возможности терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей. И. А. Аполихина, д. м. н., профессор, руководитель гинекологического отд. восстановительного лечения ФГУ «НЦАГиП им. В. И. Кулакова» МЗиСР РФ, Л. А. Ковалева, к. м. н., Т. А. Тетерина. Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГПОВ ПМГМУ им. И. М. Сеченова
-
- 38.** Липопротеид(а) – независимый фактор риска атеросклероза. М. В. Ежов, д. м. н., профессор, старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГУ «РКНПК» МЗиСР РФ
-
- 44.** Препараты интерферона альфа в арсенале клинициста. И. В. Нестерова, д. м. н., профессор, врач-аллерголог, иммунолог. РУДН, Медицинский центр «МЕДСИ»
-
- 54.** Передний внебрюшинный мини-доступ L4 – L5 при дегенеративных заболеваниях позвоночника. В. В. Доценко, д. м. н., профессор, В. П. Абельцев, д. м. н., профессор, П. В. Переярченко, В. Г. Крымзлов, Е. М. Бачурина. ФГУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ
-
- 59.** Антирефлюксная гастропластика у больных с морбидным ожирением и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. В. П. Кочуков, д. м. н., профессор, ведущий хирург, А. Г. Кирпичев, к. м. н., заслуженный врач РФ, зав. хирургическим отд., А. А. Ложкевич, врач-хирург, И. А. Казьмин, врач-хирург, И. Л. Самойленко, врач-кардиолог, Е. М. Бачурина, врач-рентгенолог, зав. рентгенологическим отд., Е. Г. Островерхова, к. м. н., врач-реаниматолог, зав. отд. реанимации и анестезиологии, Е. Ю. Адеева, врач-эндоскопист, Д. Л. Уваров, врач-ангиохирург. ФГУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ. С. И. Дорохов, главный врач, заслуженный врач РФ
-
- 63.** Организация оказания урологической помощи населению РФ. Р. А. Скопц, к. м. н., зав. отд. урологии. Медицинский центр «МЕДСИ». В. В. Скачков, к. м. н., зав. отд. урологии ФГУ Поликлиника № 4 УД Президента РФ
-
- 65.** Эффективность и безопасность варениклина (чампикса) при отказе от курения. Н. А. Поярков, главный пульмонолог департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, зав. респираторным центром ГУЗ ЯО ЯОКБ, заслуженный врач РФ, Н. В. Смирнова, врач-пульмонолог респираторного центра ЯОКБ, доцент кафедры терапии ФПДО ЯГМА
-
- 69.** Omnisense или DXA. Комплексное сравнение
-
- 74.** 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»

ТЕЛЕМОСТ «НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА»

19 октября состоялась интернет-телевизионная трансляция круглого стола с прямыми включениями из Амстердама известного европейского профессора-липидолога г-на Кастелайна, который является признанным мировым лидером в области атеросклероза.

Тема круглого стола, который продолжался три часа, – «Новая эра в лечении атеросклероза». Организатором трансляции стала профессор О. М. Драпкина. В мероприятии участвовала группа международных экспертов, в том числе из стран Восточной Европы. На связи с участниками круглого стола были эксперты из России: академик РАМН В. Т. Ивашкин, член-корреспондент РАМН В. В. Кухарчук, д. м. н. А. В. Сусеков и профессор, научный руководитель Медицинского центра «МЕДСИ» Г. А. Коновалов. После обсуждения темы «Атеросклероз вчера, сегодня и завтра» профессор Кастелайн и другие ученые ответили на многочисленные вопросы участников интернет-телевизионной трансляции. Подобное общение в интернет-пространстве очень удобно – участники интернет-

телевизионной трансляции находились у себя на рабочих местах или дома. Подобные круглые столы дают возможность ученым из разных стран мира установить хорошие контакты. ■

КОНФЕРЕНЦИЯ В КИЕВЕ

22 октября в Киевском центре сердца состоялась конференция «Атеросклероз: инновационные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» при поддержке национальной Академии постдипломного медицинского образования имени П. Л. Щупика и Ассоциации фармацевтики, аритмологии и электрофизиологии сердца.

В конференции приняли участие сотрудники «МЕДСИ», в частности, научный руководитель Медицинского центра, профессор Г. А. Коновалов, который участвовал в конференции в качестве сопредседателя, выступил с лекцией на тему: «Рефрактерная дислипидемия и инновационные методы лечения». Очень большой интерес медицинской общественности вызвали также лекции профессоров из многих городов Украины. Особенно обратила на себя внимание лекция профессора Тодорова, который рассказал о возможностях

хирургической коррекции очень серьезной патологии сердца как у взрослых, так и у детей. После присутствия на операции, которую профессор Тодоров проводил в тот же день, профессор Г. А. Коновалов убедился в очень высоких технологических и профессиональных возможностях операционной бригады, которая в течение сорока минут провела сложнейшую операцию на сердце с остановкой сердечной деятельности. В разговоре после окончания операции и восстановления кровотока, выяснилось, что столь слаженные действия бригады врачей объясняются в том числе совместной 20-летней работой, что также не может не вызывать восхищения! ■

ЛИПИДНАЯ ШКОЛА В «МЕДСИ»

В соответствии с планом мероприятий Национального общества по изучению атеросклероза – НОА, в многопрофильном Медицинском центре «МЕДСИ» совместно с НОА и при поддержке компании «Пфайзер» 20–21 октября 2010 года проведена Липидная школа с освещением вопросов диагностики, профилактики и лечения атеросклероза.

Заслушаны лекции и проведены практические занятия ведущих →

российских профессоров в области атеросклероза – председателя НОА, члена-корреспондента РАМН РФ профессора В. В. Кухарчука, научного руководителя Медицинского центра «МЕДСИ», председателя научного совета – профессора Г. А. Коновалова, первого зам. гендиректора Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава РФ профессора С. А. Бойцова, ведущего

научного сотрудника Института профилактической кардиологии, профессора В. В. Ахмеджанова, ведущего научного сотрудника РКНПК, профессора С. Н. Покровского. Проведены практические занятия по диагностике, оценке риска ишемической болезни сердца, применению диетотерапии, лекарственной терапии и другим высокотехнологичным методам лечения, вклю-

чая технологию иммуносорбции и каскадной плазмофильтрации в лечении пациентов с тяжелыми формами атеросклероза. В семинаре Липидной школы приняли участие врачи-кардиологи, терапевты, семейные врачи, неврологи и нефрологи из 26 клиник девяти городов России. По общей оценке, конференция прошла очень успешно и закончилась вручением сертификатов. ■



НАУЧНЫЙ СОВЕТ



29 ноября состоялось очередное заседание научного совета Группы компаний «МЕДСИ» под председательством д. м. н., профессора Г. А. Коновалова. Ученые выступили с докладами и отчетами о проделанной работе. В состав научного совета были приняты еще девять ученых.

По оценке председателя научного совета, научного руководителя «МЕДСИ», профессора Г. А. Коновалова: «Принятие столь крупных ученых, профессоров в состав совета – это очень значимое событие! Это ведущие специалисты в стране в своих областях медицины и очень известные люди в медицинском сообществе».

Заседание научного совета вызвало большой интерес у всех членов совета, кроме того, были приглашены руководители многих ведущих медицинских центров. Г. А. Коновалов доложил о результатах проведенной научной работы в клинике «МЕДСИ»: о многочисленных научных конференциях и лекциях с участием специалистов «МЕДСИ», о различных публикациях и выпуске нашего корпоративного журнала «Вестник «МЕДСИ». В клинике «МЕДСИ» на практике введены новые разработки – несколько интересных программ лечения, создано отделение экспресс-диагностики (Check-Up).

Профессор Г. А. Коновалов также рассказал о результатах научной работы, финансируемой комитетом по науке и новым медицинским технологиям Правительства Москвы, в которой участвует Медицинский центр «МЕДСИ» совместно с Кардиологическим научным центром под руководством академика Е. И. Чазова. Он рассказал о положительной динамике в самочувствии и состоянии пациентов, которая прослеживается по результатам полугодовой совместной работы с Кардиоцентром. По предварительным результатам обследования, есть улучшения в состоянии очень тяжелых пациентов, перенесших аортокоронарные шунтирования, процедуры стентирования, побывавших на операционном столе от 5 до 15 раз, которые находятся на иммуносорбции самого злого и атерогенного липопротеида (а). Все это говорит о том, что в абсолютно рефрактерной ситуации, когда лечение традиционными лекарственными препаратами не помогает, иммуносорбция может



быть эффективной. Причем уже первые результаты утяжелых пациентов обнадеживающие, а через шесть месяцев появились признаки активной регрессии сосудов, через восемнадцать месяцев планируется проведение коронароангиографии брахиоцефальных артерий, проведение внутрисосудистых ультразвуковых исследований, которые ответят на вопрос: что дает подобный вид лечения в течение 18 месяцев? Есть основания полагать, что будут хорошие результаты с регрессией бляшек коронарных сосудов. У второй группы пациентов, также перенесших аортокоронарные шунтирования и стентирования, которым проводятся процедуры липидного афереза с целью профилактики рестенозов, также отмечена положительная динамика, проявляющаяся в виде уменьшения или прекращения приступов стенокардии. Есть объективные показания, которые указывают на то, что ситуация в этой группе больных, по сравнению с контрольной группой, существенно лучше. В третьей группе очень тяжелые пациенты с дилатационной кардиомиопатией, с фракцией выброса, достигающей до 12–14. Чаще всего эти пациенты готовились на пересадку сердца. У них также отмечена положительная динамика – уже через неделю после проведения ежедневных иммуносорбций аутоантител к бета-1 адренорецепторам самочувствие улучшалось у всех пациентов, а через месяц фракция выброса повысилась в среднем на 8%. Исследования и работа в этом направлении пока продолжаются.

После выступления профессора Г. А. Коновалова состоялась лекция академика А. Г. Чучалина о том, какой урон нанес смог жителям Москвы прошедшим летом. О тех последствиях, к которым он уже привел, и о том, что ожидает нас в будущем в связи с перенесенными событиями. Лекция вызвала огромный интерес и у врачей, и у присутствующих членов научного совета, поскольку была посвящена актуальной теме и полезна для выработки стратегии лечения пациентов. (Отчет о лекции А. Г. Чучалина в части «воздействия жары и отравления продуктами поражения при токсико-дымовых поражениях на пожарах» см. ниже.)

Затем выступил профессор А. В. Зубарев, рассказавший о новых методах диагностики с применением ультразвука (эластографии), которая дает очень большие преимущества во многих клинических ситуациях, а также о возможности наложения результатов компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвуковых исследований и эластографии, что очень существенно

улучшает возможность диагностики (дифференциальной диагностики) сложных случаев. Например, когда необходимо поставить диагноз, что за образование имеется на снимке (доброкачественное, злокачественное или жидкостное). Новейшие технологии позволяют справиться с такой диагностикой. Необычайно большой интерес это сообщение вызвало в связи с возможностью внедрения этих технологий в клиническую практику «МЕДСИ». (Отчет о лекции профессора А. В. Зубарева см. ниже.)

Расширение состава научного совета «МЕДСИ»:

С. К. Соловьев, профессор, ведущий научный сотрудник Института ревматологии

В. А. Шахнович, профессор, ведущий научный сотрудник Института нейрохирургии

О. Н. Шалаев, профессор, оперирующий акушер-гинеколог

В. В. Кешелава, профессор, оперирующий онколог, руководитель отдела онкологии НИИ радиологии

А. Б. Данилов, профессор, невролог, руководитель Центра лечения боли

А. А. Агапов, к. м. н., кардиолог, ведущий научный сотрудник Института кардиологии (отдел кардиохирургии Р. С. Акчуррина)

Ю. Г. Магчин, профессор, Кардиологический центр, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях

Ю. П. Гайлиш, к. м. н., оперирующий онколог-маммолог «МЕДСИ»

Т. П. Рязанцева, к. м. н., невролог, зам. главного врача «МЕДСИ».



С ДОКЛАДОМ «ПЕРЕНЕСЕННЫЙ СМОГ И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ» ВЫСТУПИЛ АКАДЕМИК РАМН А. Г. ЧУЧАЛИН



Прошедшее лето в России было рекордно жарким. Аномально высокая температура воздуха вызвала рост смертности и способствовала возникновению стихийных пожаров, в результате которых также погибли люди. Казалось бы, эти два неразрывно связанных между собой стихийных бедствия давно известны человечеству и медицина знает, как бороться с их негативными для людей последствиями. Тем не менее минувшее лето показало, что медицинская помощь в сложившихся экстремальных условиях (жара и пожары) не всегда оказывалась своевременно и правильно. Поэтому академик РАМН, д. м. н., профессор А. Г. Чучалин посвятил свой доклад воздействию жары и отравлению продуктами горения при токсико-дымовых поражениях на пожарах. Вот его основные тезисы, в которых четко систематизированы симптомы, состояния и необходимая помощь.

Основными ухудшающими факторами воздействия жары на человека являются возраст, заболевание диабетом, тиреотоксикоз, алкоголь и курение, а также прием лекарств: диуретиков, гипотензивных, психотропных и антибиотиков. Судорожный синдром при жаре не носит длительного характера и чаще возникает у лиц, которые употребляют много жидкости, но не восполняют солевой баланс. При отежном синдроме чаще отекают нижние конечности,

особенно голеностопные суставы. Отеки чаще появляются у лиц пожилого возраста, причем женщины больше предрасположены, чем мужчины. Отеки носят гидростатический характер вследствие вазодилатации. Обморок при жаре выражается кратковременной потерей сознания. Особенно предрасположены пожилые люди. Основной патогенетический механизм: вазодилатация и снижение объема циркулирующей крови. Помощь: горизонтальное положение, пассивное движение нижних конечностей, прием минеральной воды. Изменение кожных покровов при жаре выражается в высыпаниях на кожных покровах, имитирующих крапивницу. Они возникают вследствие блокады потовых желез и инфекции, вызванной колонизацией стафилококком.

В этом случае назначают 1% раствор салициловой кислоты. При истощении (изнеможении) от жары выделяют две формы: нарушение водного обмена и солевого обмена. Истощение выражается общей слабостью, утомляемостью, головной болью, ригидностью, тошнотой, рвотой, судорогами мышц, оростатической гипотонией, головокружением, синкопе. При тепловом шоке человек внезапно теряет сознание. Прогноз может составить несколько минут: слабость, позыв на рвоту, дезориентация, судороги в мышцах, психиатрические симптомы. Высокая температура тела.

Ключевые положения для оказания помощи: антипиретики не эффективны; симптомы напоминают вирусное заболевание; при физическом тепловом шоке пототделение достаточно выражено; быстрое охлаждение; перегрузка правых отделов сердца, следует вводить кристаллоиды.

При отравлении продуктами горения при токсико-дымовых поражениях на пожарах причинами смерти являются ожоги – 18%, отравление продуктами горения – 82%. Основные опасные продукты

горения: угарный газ CO, синильная кислота HCN и ее соли (цианиды), хлористый водород (HCl), оксиды азота, акролеин и др. Отравление угарным газом происходит, когда тот связывается с гемоглобином, образуя карбоксигемоглобин, что блокирует передачу кислорода тканевым клеткам. Наступает гипоксия. Наиболее чувствительными к гипоксии являются центральная нервная система, ткани печени и почек, сердце.

Симптомы при легком отравлении (содержание CO – 0,08%): головная боль, удушье, стук в висках, головокружение, боли в груди, сухой кашель, тошнота, рвота, зрительные и слуховые галлюцинации, повышение артериального давления. До приезда врачей следует дать пострадавшему вдохнуть нашатырный спирт на ватке, выпить кофе или крепкий чай.

Средней тяжести (до 0,32%): двигательный паралич, потеря сознания. До приезда врачей вынести пострадавшего на свежий воздух, освободить от стесняющей дыхание одежды, придать телу удобное положение, при необходимости сделать искусственное дыхание.

Тяжелое отравление (выше 1,2%): потеря сознания после двух-трех вдохов, судороги, нарушение дыхания (человек умирает менее чем через три минуты).

Клиническая картина отравлений CO.

Легкая форма (концентрация CO в крови – 20–30%): головная боль, головокружение, мелькание в глазах, шум в ушах, слабость, тахикардия, тошнота, рвота.

Средняя степень тяжести (31–40%): кратковременная потеря сознания, заторможенность, рвота, сонливость, тахикардия, снижение АД.

Тяжелое отравление (более 40%): токсическая и гипоксическая кома, судороги.

Клинические синдромы при отравлении HCN следующие.

Неврологический: легкая степень – головокружение, слабость;

средняя степень – психо-моторное возбуждение, чувство страха; тяжелая степень – клонико-тонические судороги, кома.

Респираторный: угнетение функции дыхательного центра, вплоть до его паралича (одышка без цианоза, поверхностное, аритмичное дыхание, остановка дыхания).

Синдром поражения щитовидной железы: усиление функции щитовидной железы, повышение уровня триоксина в крови, тахикардия, экзофтальм, резкое расширение зрачков.

Кардиоваскулярный: тканевая гипоксия миокарда (сжимающая боль в грудной клетке, брадикар-

дия, нарушения ритма сердца, снижение АД).

При лабораторной диагностике отравлений CO и HCN определяют концентрацию карбоксигемоглобина, цианидов, тиоцианатов в крови. Для установления объективной картины также необходим тщательный сбор информации о пожаре: причины и характер, наличие дыма, качество горевших материалов и длительность нахождения в замкнутом пространстве во время пожара + клиническая картина.

Неотложная помощь при лечении отравлений CO и HCN заключается в выведении пострадавшего

из зоны поражения, удалении загрязненной одежды, промывании водой кожных покровов и глаз.

При специализированной помощи важна кислородная терапия!

Антидоты CO: ацизол, метиленовый синий. Также применяются: цитохром С, ферковен, кокарбоксилаза, аскорбиновая кислота, глюкоза.

Антидоты HCN. Инактивация свободной HCN: тиосульфат натрия, АЦЦ (флуимуцил), соли кобальта (гидроксикобаламин, келоцианор) углеводы. Метгемоглобинообразователи: амилнитрит, нитрит Na, гидрокиламин гидрохлорид, димтиламинофенол.

С ДОКЛАДОМ «КЛИНИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЛАСТОГРАФИИ» («ВЫБОР ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОБСЛЕДОВАНИЙ НАСЕЛЕНИЯ») ВЫСТУПИЛ Д. М. Н., ПРОФЕССОР, ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ А. В. ЗУБАРЕВ

В своем выступлении профессор А. В. Зубарев, в частности, рассказал о новых методах диагностики с применением ультразвука (эластографии), которая дает очень большие преимущества во многих клинических ситуациях, а также о возможности наложения результатов компьютерной томографии, магнитнорезонансной томографии, ультразвуковых исследований и эластографии, что существенно улучшает возможность диагностики сложных случаев.



Основной задачей ответственного здравоохранения по-прежнему остается профилактика и своевременная диагностика различных заболеваний. На первое ранговое место у женщин сегодня выходит рак молочной железы, а у мужчин рак простаты. Современные методы ранней диагностики данной патологии включают в себя целый перечень мощных компьютерных технологий. Большой удельный вес в этом перечне по-прежнему падает на рентгеновские методы исследования. Вместе с тем при проведении массовых проверочных исследований необходимо учитывать вредное воздействие на организм ионизирующего излучения и сопоставлять пользу и вред от таких исследований. Во многом правильный выбор метода диагностики, его доступность для населения является актуальной проблемой нынешнего дня. Сегодня существуют и практически безвредные диагностические технологии, например ультразвуковое исследование, которое в целом ряде случаев может заменить или дополнить рентгеновское исследование. В этой связи представляет большой интерес новая уже успешно апробированная специалистами технология ультразвукового ис-

следования – соноэластография. Данные эластографии являются важным дополнительным критерием оценки характера обнаруженных изменений в органе и способны помочь в дифференциальной диагностике. Известно, что высокая плотность новообразования в молочной железе или простате рассматривается как показатель его злокачественности. С помощью ультразвуковой волны и небольшой механической компрессии самим ультразвуковым датчиком можно определять степень деформации новообразования в ткани органа и высказаться о характере процесса. Соноэластограммы оцениваются по компьютеризированной цветовой шкале, где степень жесткости соответствует определенному цвету (мягкие ткани – красный и зеленый цвета, жесткие – синий), а также по стандартной бальной шкале плотности, которые разработаны применительно к исследуемому органу. Вне зависимости от локализации новообразования (молочная железа или простата) злокачественный процесс характеризуется высокой степенью плотности ткани и находит свое отражение на цветовой шкале прибора в виде участка интенсивного синего цвета.

Тогда как обычные или доброкачественные новообразования представлены в виде участков зеленого или красного цвета.

Новая технология позволяет отбирать пациентов для проведения углубленного дообследования и для проведения биопсии. Это принципиально важно при проведении массовых профилактических исследований, когда следует правильно формировать группы пациентов для дополнительных процедур. Широкое внедрение таких инновационных технологий на уровне первичного осмотра пациентов в поликлинике, кабинетах диспансеризации или специальных центрах мужского или женского здоровья позволят врачам быстро, качественно и, главное, продуктивно организовать проведение массовых проверочных исследований для выявления патологии молочной железы и простаты.

Другой принципиально новой диагностической технологией является технология, которая позволяет сочетать данные КТ, МРТ и УЗИ на одном аппарате. Современные ультразвуковые сканеры дают возможность обрабатывать данные КТ и МРТ и совмещать их в реальном



времени с данными УЗИ. У врача на мониторе при ультразвуковом исследовании, например, печени и почек синхронно присутствует информация КТ. Это дает возможность наряду с точной анатомической картиной от КТ получать и функциональную информацию от УЗИ, применяя доплеровские технологии. При этом имеется возможность многократного повторения диагностического исследования, например при мониторинге лечения,

когда можно совмещать безопасный с точки зрения лучевой нагрузки метод УЗИ и однократно полученные данные рентгеновского метода КТ. Одновременное сочетанное применение различных диагностических методик обеспечивает получение уникальной информации. Так, можно в ряде случаев обойтись без применения рентгеноконтрастных препаратов при КТ и получить равнозначную информацию за счет данных УЗИ. ■

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО УРОГИНЕКОЛОГИИ С УЧАСТИЕМ АНДРИ НЬЮВАУДТА

1 декабря 2010 года в Клинико-диагностическом центре «МЕДСИ» на «Белорусской» завершилась работа научно-практической конференции, посвященной вопросам диагностики и лечения пролапса гениталий, а также проблеме нарушения функции тазового дна. Впервые в России был представлен уникальный метод хирургического лечения пролапса гениталий без применения имплантантов, автором которого является известный европейский врач-гинеколог доктор Андри Ньюваудт (Andries Johan Nieuwoudt). Была озвучена информация об области применения нового метода, а также рассмотрена теория и практика его применения. В мероприятии приняли участие более 50 специалистов из Москвы и других российских городов – гинекологов, урологов, проктологов и хирургов, специали-

зирующихся на данной проблеме. Они имели возможность поделиться собственным опытом, задать интересующие вопросы в рамках живой дискуссии, обсудить нерешенные вопросы и выслушать мнение спикера и коллег.

В первой части конференции присутствовавшие заслушали тематические доклады ведущих гинекологов «МЕДСИ», а затем приняли активное участие в обсуждении актуальных проблем. Среди широкого круга освещенных в докладах тем можно выделить следующие: «Нарушение функции тазового дна у женщин с/без пролапса гениталий» (д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии РУДН, врач высшей категории О. Н. Шалаев), «Современные принципы лечения пролапса гениталий» (к.м.н., соавтор модификации спо-



соба хирургического лечения пролапса тазовых органов у женщин, акушер-гинеколог Л. Я. Салимова), «Влагалищная хирургия на современном этапе» (д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии РУДН, врач высшей категории О. Н. Шалаев).

Другим важным событием конференции стало выступление доктора Андри Ньюваудта и его практиком. Доктор Ньюваудт выполняет влагалищные операции с 1976 года, до 2002 года работал в Кейптауне. Он является консультантом и преподавателем в университетской клинике Stellenbosch Hospital и Vergelegen Hospital в Somerset West. С 2002 года – консультант клиники Ziekenhuis Zorgsaam в Нидерландах, специализирующейся на урогинекологии и реконструктивно-пластических операциях в гинекологии. Член союза голландских урогинекологов, Общества голландских акушеров-гинекологов, Международной ассоциации урогинекологов – IUGA, преподаватель медицины в Южной Африке. Он также является редактором международного журнала урогинекологов.

Ежегодно Андри Ньюваудт проводит в Европе до пяти семинаров по обучению в области влагалищной хирургии, в том числе анатомии тазового дна, правильной диссекции тканей, диагностике дефектов и патогенетическому лечению пролапса гениталий. Им предложено несколько видов собственных операций, создана собственная классификация пролапса органов малого таза. Вот что сказал доктор Ньюваудт о своем взгляде на проблему: «Хирургическая коррекция пролапса в прошлые годы была направлена на устранение избыточных тканей влагалищной стенки, ее целью была ликвидация пролабирования прилежащих органов во влагалище. Результатом становилось удаление неизменных тканей и даже органов – резекция слизистой влагалища, гистерэктомия. Однако существовавшие ранее методики не предпринимали попыток выявления и устранению патогенетической природы пролапса, корректируя симптом,



но не причину. Пролапс – «симптом» основной болезни, сама же болезнь кроется в дефектах поддерживающих структур, которые должны быть восстановлены. Чтобы понять болезнь, нужно понять патогенез, и только понимая его, можно осознать существующую проблему. Для устранения проблемы необходимо знание нормальной анатомии – шаблона для производимой реконструкции. Когда мы удаляем избыток тканей для лечения пролапса гениталий, мы полностью игнорируем основную причину, приведшую к данному состоянию. Мы лечим симптом, а не болезнь».

Доктор Андри Ньюваудт не только поделился с участниками теоретической информацией, но и провел три показательные операции разной степени сложности. Ход операций транслировался на экран конференц-зала, таким образом, все присутствовавшие могли ознакомиться с уникальным подходом к хирургическому лечению пролапса гениталий. Этот подход является авторской разработкой доктора Ньюваудта, который подчеркнул: «Поле, которое меня интересует больше всего в гинекологии, это реконструкция влагалища, и эта тема сейчас является очень актуальной в европейской медицине. То направление, которым я иду, абсолютно инновационно в Европе».

Доктор Андри Ньюваудт высоко оценил уровень своих коллег из России: «Я имел удовольствие общаться со многими врачами на конференции. По их вопросам и реакциям на мои ответы я со всей уверенностью могу отметить очень высокий уровень владения анатомией тазового дна. А проведенные совместно с профессором Шалаевым операции позволяют мне сделать вывод, что и скальпелем ваши хирурги владеют виртуозно». Доктор Ньюваудт также хорошо отозвался и о техническом оснащении Клинико-диагностического центра «МЕДСИ» на «Белорусской»: «Я много где побывал, много каких клиник видел, и с уверенностью могу сказать, что ваш центр вполне может быть сравнен с ними по оснащенности и комфорту – здесь чисто, приятно и квалифицированный персонал, готовый прийти на помощь при первой же необходимости. Что касается технической оснащенности, то, на мой взгляд, все находится на уровне европейских стандартов».

Организатор конференции профессор Олег Шалаев заявил: «Прошедшее мероприятие имеет не только локальное значение в организации процесса лечения и повышении качества работы профильных специалистов «МЕДСИ»... Значительная часть присутствовавших – это гинекологи, урологи, проктологи и хирурги разных медицинских организаций из →



различных городов России – Нижнего Новгорода, Петербурга и т. д. Причем многие из них – опытные врачи, заведующие отделениями. На этом мероприятии присутствовал также и член-корреспондент РАЕН, главный акушер-гинеколог НМХЦ им. Н. И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Евгений Федорович Кира. И это совершенно естественно, ведь на конференции речь шла об инновационном подходе и эффективном решении проблемы заболевания, которым страдает сейчас примерно треть всех женщин, обращающихся за медицинской помощью по гинекологическому направлению».

Новый подход особенно важен в наши дни, поскольку уже в 2003 году Коллегия Минздрава РФ отметила существенный рост этого заболевания при снижении возраста заболевших. Опасны последствия пролапса – у 85,5% больных с опущением и выпадением внутренних половых органов развиваются функциональные расстройства смежных органов: недержание мочи – у 70% пациенток, недержание кала и газов или запоры – у 35%, болезненный половой акт – у 53% больных.

По словам акушера-гинеколога Клинико-диагностического центра «МЕДСИ» на «Белорусской» Лейлы Салимовой: «Хирургический способ лечения пролапса гениталий, продемонстрированный голландским коллегой Андри Ньюваудтом, позволит патогенетически под-

ходить к вопросам лечения пролапса гениталий, обосновывать каждый шаг и решит проблемы молодых женщин, страдающих данным недугом, использование сетчатых имплантатов у которых на сегодняшний момент остается дискуссионным. Если учесть, что только в отдельно взятом Клинико-диагностическом центре «МЕДСИ» на «Белорусской» ежегодно проходят обследование около 20 тысяч женщин, комментирует статистику Лейла Салимова, следует ожидать, что при тщательном осмотре и обследовании у 7–8 тысяч пациенток будет выявлена та или иная форма тазовых нарушений. За время работы кабинета урогинеколога в Клинико-диагностическом центре «МЕДСИ» на «Белорусской» обнаружено, что 90% пациенток с тазовыми нарушениями нуждаются в оперативном лечении. Из них 30% поступают после предшествующей неэффективной коррекции пролапса гениталий. Проблема усугубляется тем, что не менее одной трети указанных пациенток – женщины репродуктивного возраста. В целом по стране потребность в квалифицированном медикаментозном, а особенно хирургическом, лечении существенно превышает отчетные количественные показатели регионов. Мы полагаем, что это происходит в силу недостаточной информированности пациентов и врачей, а также «пробелов» в диагностике данных состояний».

Отзывы участников конференции

Субботин Дмитрий Николаевич (Нижний Новгород, к. м. н. заведующий гинекологическим отделением Федерального государственного учреждения «Приволжский окружной медицинский центр Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», гинеколог):

«Эта конференция для меня – грандиозное открытие. Операции совсем не такие, к каким мы привыкли. Здесь во время одной операции я мог наблюдать практически все структуры тазового дна, которые используются для укрепления при пролапсе гениталий. Это совершенно новый взгляд, не принятый сегодня. Мы сейчас в основном увлекаемся имплантатами и, как правило, используем синтетические. Но доктор Ньюваудт возвращает нас к тазовой хирургии, которая использует собственные ткани. Я думаю, что этот метод в нашем отделении мы будем применять, особенно у молодых женщин, которым имплантат не следует вводить ввиду изменения либо сексуальной функции, либо того, что они будут рожать, вследствие чего система синтетического имплантата может быть просто разрушена».

Лощинин Константин Викторович (Москва, к. м. н., заведующий колопроктологическим отделением Федерального государственного учреждения «Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации», член Ассоциации колопроктологов России и эндоскопических хирургов, врач высшей категории, колопроктолог):

«Общее впечатление от этой конференции у меня достаточно положительное, потому что я увидел новые подходы к решению проблемы пролапса гениталий, которая является актуальной во всем мире. И у нас, в нашей стране, подходы разные к этой проблеме, но как проктолог могу сказать, что у меня мнение неоднозначное о той методике, которая здесь представлена. Прежде всего потому, что на конференции был

больше затронут гинекологический аспект этого заболевания, а не проктологический. Но я получил положительный опыт от данной конференции и думаю, что смогу применить полученные знания на практике».

Марьева Галина Георгиевна

(Санкт-Петербург, акушер-гинеколог Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта Российской академии медицинских наук):

«Я бы хотела выразить огромную благодарность организаторам этой научно-практической конференции в «МЕДСИ», собравших в одном месте ведущих специалистов, занимающихся проблемами пролапса гениталий и нарушениями функций тазового дна. Мне, как пока еще не оперирующему врачу, конечно же, очень любопытна представленная методика доктора Анри Ньюаудта.



Я уверена, что его метод не должен исключать всех тех наработок российской медицины, которые применяются у нас сегодня. Однако метод доктора Ньюаудта, безусловно, применим для молодых женщин, которые хотят в будущем родить самостоятельно, потому что, к сожа-

лению, с имплантатами мы можем предложить им только кесарево сечение, а у многих есть желание именно естественных родов. И в этом случае такая методика является альтернативным решением проблемы. Мы ее, конечно же, будем предлагать пациентам».

«МЕДСИ» – НОВАТОР В СОЗДАНИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЦЕНТРА ПО ПРОБЛЕМАМ ТАЗОВЫХ НАРУШЕНИЙ



В клинике «МЕДСИ» на «Белорусской» с недавних пор существует Центр тазовой хирургии, руководителем которого является доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии РУДН, врач высшей категории Олег Николаевич Шалаев. Хирург высокого класса, он один из первых в России занимался сетчатыми технологиями в лечении дисфункциональных нарушений тазового дна, разработал собственную методику установки сетчатых им-

плантатов, о которой докладывает на международных конференциях и выездных семинарах. Является действующим членом общества урогинекологов и эндоскопистов. Владеет различными доступами, в том числе влагалитическим и лапароскопическим. Для журнала «Вестник МЕДСИ» Олег Николаевич рассказывает о необходимости и эффективности Центра «МЕДСИ» по проблемам тазовых нарушений.

– *Как и почему принято решение об организации Центра по проблемам тазовых нарушений при клинике «МЕДСИ» на «Белорусской»?*

– За время работы кабинета урогинеколога в клинике «МЕДСИ» на «Белорусской» выявлено, что 90% пациенток с тазовыми нарушениями нуждаются в оперативном лечении. 80% из них стоят в листе ожидания на плановое оперативное лечение. Хорошо оборудованная операционная в клинике «МЕДСИ» на «Белорусской» позволяет проводить хирургическое лечение пациенток с опущением стенок влагалища и выпадением матки, дисфункцией тазового дна. При этом слаженная работа единомышленников – урогинекологов

и оперирующей группы – позволяет самостоятельно выполнять диагностику тазовых нарушений, анализ и выбор оперативного лечения, хирургическое лечение и послеоперационное наблюдение. Все это позволяет повысить качество обслуживания пациентов.

– *Немаловажную роль играет и техническое оснащение клиники?*

– Конечно, мы используем современную аппаратуру, которая позволяет проводить высококвалифицированное интегративное обследование функции мочевого пузыря, прямой кишки, женских половых органов. Но наше новаторство еще и в преемственности работы амбулаторного и стационарного звеньев для повышения качества обслуживания. Все пациентки, у которых диагностирована та или иная степень пролапса гениталий или выявлены нарушения функции тазового дна врачом любой из 14 клиник «МЕДСИ», могут быть направлены на хирургическую операцию в Клинико-диагностический центр «МЕДСИ» на «Белорусской». Причем направляются они к конкретному специалисту, с которым поддерживается связь на любом этапе →

лечения – как в период диагностики, так и после операции. Результаты проведенного хирургического вмешательства отслеживаются как проводившим его хирургом, так и лечащим врачом, которые работают в тесном сотрудничестве по каждому отдельному случаю.

– **Какие еще положительные моменты от создания подобного Центра?**

– Создание координационного центра в клинике, условиями которой удовлетворяет «МЕДСИ» на «Белорусской», позволит улучшить качество жизни женщин с пролапсом гениталий, повысит статус учреждения, в том числе экономический, привлечет внимание многих специалистов и ученых. Обозначив проблему тазовых нарушений, мы сможем увеличить количество пациентов во всех клиниках Группы компаний «МЕДСИ», постоянно повышая уровень знаний врачей. Расширив спектр необходимых обследований пациенток с тазовыми нарушениями, мы сможем привлечь специалистов смежных областей, в том числе, врачей функциональной диагностики. Работа в собственной операционной не только повысит статус и весомость учреждения, но также позволит сократить «утечку» пациентов в другие клиники. Научно-аргументированное обоснование необходимости диагностического обследования пациенток с тазовыми нарушениями для выбора адекватной, высокотехнологичной, экономичной, но в тоже время, эффективной и единственной операции среди представителей страховых компаний позволит привлечь их внимание к данной проблеме не только с позиции косметического дефекта, но и как к серьезному уро-прокто-гинекологическому заболеванию.

– **В чем серьезность проблемы пролапса тазовых органов?**

– В том, что она представляет собой «айсберг», верхушка которого составлена общеизвестной статистикой, основной на учете только тяжелых форм. В подводной же части остаются неучтенные ранние стадии заболевания, часто не диагностируемые врачами. Кроме

того, женщины могут и сами не догадываться о наличии пролапса и о необходимости профилактики и лечения. С другой стороны, сочетание пролапса гениталий с нарушениями функции мочевого пузыря, прямой кишки и др., порой заставляют женщин мириться со своей «деликатной проблемой», делая их социальными изгоями. Традиционно пролапс тазовых органов – это удел женщин пожилого и старческого возраста. В целом пролапс гениталий составляет 28–38,9% среди гинекологических заболеваний. В России опущение и выпадение внутренних половых органов наблюдается у 15–30% женщин, а у женщин старше 50 лет частота пролапса возрастает до 40%. По прогнозу ВОЗ к 2030 году около 63 млн женщин в мире будут страдать от пролапса гениталий. Проблема усугубляется тем, что не менее одной трети указанных пациенток – женщины репродуктивного возраста.

– **В чем причина развития пролапса гениталий в молодом возрасте?**

– В возросшем числе травматичных родов, при которых происходит разрыв или неоправданное расщепление промежности. Мышцы, которые раньше выполняли роль батула для органов малого таза при повышении внутрибрюшного давления, в результате травмы теряют свою эластичность. Слаженная работа мускулатуры дает сбой. Излишняя нагрузка (подъемы тяжести, тяжелые виды спорта, хронический кашель, запоры) при наличии поврежденной промежности лишь усугубляет течение пролапса гениталий.

Если проводить аналогию с брюшной стенкой, то становится понятным, что расслабленные мышцы живота не в состоянии выдерживать брюшное давление. Такое же давление оказывается и на мышцы промежности, которые удерживают органы малого таза.

– **Какие сегодня существуют методы лечения?**

– К сожалению, мы не в состоянии изменить поврежденные мышцы. Это дело будущего. Но мы в силах заменить поврежденные соединительнотканые структуры, которые



играют немаловажную роль в развитии пролапса гениталий. Сегодня в хирургии используются две методики: с установкой сетчатых имплантов и с использованием собственных тканей. Последняя хороша только в том случае, если опущение не слишком сильное, и нет проблем с соединительной тканью. Тогда можно обойтись и обычной пластикой влагалища, не прибегая к имплантам. Суть другого метода заключается в создании «жесткой» фиксации органов малого таза с помощью сетчатого имплантата, который подобно каркасу поддерживает внутренние органы. Недавно появились новые, так называемые биологические сетки, которые производятся из тонкого коллагена. Это позволяет сделать имплантат максимально похожим на собственные ткани человека. В результате практически исчезает опасность эрозий и отторжения организмом.

– **Всем ли женщинам необходима операция?**

– Женщине может быть назначена специальная гимнастика для укрепления мышц промежности, которая усиливает расслабившуюся мускулатуру, и процесс опущения замедляется. Частично восстановить работу мышц можно при помощи физиотерапии. Для этого используется, так называемая миостимуляция. На слабые ткани воздействуют легкими электрическими импульсами. Электроды передают «заряд» на нервные окончания на коже, а те в свою очередь заставляют мышцы активно сокращаться. Некоторым достаточно регулярно посещать врача, чтобы специалист следил за состоянием внутренних органов и вовремя заметил тревожные изменения. Ведь любую болезнь легче предупредить, чем лечить. ■

ЮБИЛЕЙ КОРПОРАЦИИ



ЗАО «Корпорация Семейной Медицины» с декабря 2007 года входит в Группу компаний «МЕДСИ». Сегодня «Корпорация Семейной Медицины» – это собственная «скорая помощь», сотрудничество со всеми ведущими лечебными учреждениями, работа специалистов на дому и такая уникальная услуга, как врач-куратор, который организует и контролирует качество лечения в интересах пациента. В эти дни Корпорация отмечает 20-летие. Об уникальном медицинском учреждении, услугами которого пользуются самые требовательные пациенты, рассказывает генеральный директор ЗАО «Корпорация Семейной Медицины», входящем в Группу компаний «МЕДСИ», Елена Николаевна СЕМЕНОВА.

– *Что вы думаете по поводу юбилея? 20 лет – это много или мало?*

– Для человека 20 лет – это молодость, для нашей Корпорации – это зрелость. За эти годы мы наработали огромный опыт, знаем, как действовать в сложных ситуациях, которые чаще всего имеют определяющее значение в работе с пациентами. Без лишней скромности скажу, что нам удалось организовать структуру, которая на данном этапе развития медицины удовлетворяет практически все потребности пациентов. Нет такой области медицины, в которой мы не могли

бы предоставить услуги своим пациентам. Мы получаем от такой работы удовлетворение.

– *Что самое главное для успешной работы Корпорации?*

– Очень важно следовать алгоритмам работы. Однако какой бы алгоритм ни был, каждый последующий случай влечет за собой необходимость индивидуального подхода. Но самое главное – и мы сразу поставили это на первое место – внимательное, чуткое, доброжелательное отношение к пациенту.

В основу работы КСМ положен принцип обязательной экспертизы качества медицинской помощи. Пациентам рекомендуются только проверенные способы лечения и методы исследования, только те врачи, квалификация которых подтверждена клинической практикой. За годы работы создана и постоянно обновляется информационная база о специалистах, авторских методиках, инновационных технологиях. Все это позволяет оказать индивидуальную для каждого пациента помощь.

– *Как вы пришли к нынешней концепции «Корпорации Семейной Медицины»?*

– Концепция «Корпорации Семейной Медицины» состоит в оказании профессиональной, оперативной и максимально удобной для пациента формы медицинской помощи, которая отрабатывалась годами.

КСМ представляет собой оригинальную модель высококачественного медицинского обслуживания, органично использующую как собственную научную, кадровую и лечебно-профилактическую инфраструктуру, так и действующую систему государственного здравоохранения, а также возможности любых иных лечебно-профилактических учреждений. Слово «семейная» в названии не случайно. Корпорация располагает круглосуточным диспетчерским пультом, СМП, выездной взрослой и детской службой «поликлиника на дому» – всем, чтобы помощь могла быть оказана любому члену семьи дома, за горо-

дом в любое время суток. Служба врачей-кураторов является координирующей и обеспечивающей преемственность оказания помощи на каждом этапе. Постоянно осуществляется обратная связь с врачами и пациентами. Анализ целесообразности назначения лечебно-диагностических вмешательств и процедур является способом защиты пациента от неоправданных затрат. При составлении программ обследования и лечения обязательно исключаются все промежуточные малоинформативные этапы, увеличивающие сроки и стоимость лечения. Не существует ограничений по возрасту, пожилым родителям, также как и детям, предлагаются особые программы. В Корпорации отсутствует понятие «нестраховой случай». Мы занимаемся любой медицинской проблемой, которая может возникнуть у пациента, как бы примитивна, сложна или трудоемка она ни была: от сбора справок и элементарных анализов до экстренной госпитализации и сложнейших хирургических операций, до проведения консилиумов в составе ведущих специалистов по данной проблеме из разных учреждений. Госпитализации осуществляются экстренно и планомерно в любой стационар Москвы. Обслуживание включает любые виды медицинской помощи как по индивидуальным, так и по типовым программам. Помощь могут получить по желанию клиента также его друзья, соседи, знакомые. Любую помощь могут получить также пациенты, не являющиеся нашими клиентами.

– *С чего все начиналось?*

– Развиваясь, мы перепробовали много направлений. Начиналось все как выездная стоматология, постепенно медицинские услуги на дому расширялись. В районе Рублево-Успенского шоссе «Корпорация Семейной Медицины» организовала первую собственную подстанцию скорой помощи.

У нас была и страховая компания, и структура, которая занималась организацией по Москве кабинетов первичного скрининга метаболических нарушений, →



Сотрудники ЗАО «Корпорация Семейной Медицины»

липидного обмена, которые, как известно, приводят к атеросклерозу, инсульту, инфаркту. Мы занимались образовательной деятельностью, пропагандой, информированием по нарушениям липидного обмена (профессорами читались лекции во всех крупных клиниках).

Кроме этого, занимались обучением приемам оказания первой медицинской помощи людям немедицинских специальностей. У нас были целые классы и оборудование, на котором они учились проводить искусственное дыхание, непрямой массаж сердца, обучались правилам помощи при различных травмах. Наши «студенты» потом рассказывали о том, как они спасали жизни благодаря тем навыкам, которые получили на наших курсах.

Была у нас и выездная ветеринарная помощь. Удивительно, но некоторые хозяева питомцев в дальнейшем стали нашими клиентами. Еще у нас была единая бесплатная информационная сеть – можно было позвонить и проконсультироваться, узнать в какой аптеке продается нужное лекарство. Так постепенно мы набирали авторитет и опыт. Заслуженное доброе имя и долгосрочные взаимоотношения связывают нас с нашими пациентами, партнерами и коллегами все эти 20 лет. Сегодня мы получаем от многих компаний и от наших пациентов поздравления с юбилеем, все они на сайте www.fmcc.ru. В центральном офисе организована Галерея поздравлений, где каждый сотрудник или гость может их прочитать и порадоваться за об-

щую работу, за коллег, почувствовать себя причастным к общей работе, такой важной и ответственной, как медицинская помощь.

– Что собой представляет «Корпорация Семейной Медицины» в цифрах и фактах?

– Начиналась Корпорация с трех человек, а на сегодня у нас 460 штатных сотрудников, 12 машин скорой помощи, 57 машин, которые развозят наших специалистов, выезжающих на дом. У нас есть специализированные бригады СМП: реанимационные, кардиологические и педиатрические. Все автомобили оснащены оборудованием для оказания реанимационной помощи. Один автомобиль оснащен специальной платформой для дальних перевозок – она на гидромомпе, для того чтобы обеспечить мягкую транспортировку. Оборудование у нас самое современное, хорошее медикаментозное оснащение, замечательные кадры.

Если мы пользуемся услугами какого-то лечебного учреждения, мы обязательно наших пациентов сопровождаем – у нас большая служба сопровождения. В медучреждениях, которые пользуются наибольшим «спросом» у наших пациентов, организованы представительств нашей Корпорации – это медучреждения Управделами Президента и Кардиоцентр.

– Проанализировав бурную историю развития Корпорации, можно подумать, что и сегодня вы в поиске чего-то нового?



– Да, мы стараемся идти на шаг впереди. Всем известно, что лучшее «лечение» – это профилактика! Ведущими в структуре заболеваемости и смертности по-прежнему остаются сердечно-сосудистые заболевания: атеросклероз, ИБС, гипертоническая болезнь и их грозные осложнения – инфаркты, инсульты. Поэтому мы проводим нашим пациентам check-up в течение одного дня на базе отделения экстракорпоральных методов лечения и check-up в «МЕДСИ» на Грузинском переулке, возглавляемого ведущим специалистом в этой области профессором Г. А. Коноваловым. При выявлении показаний к экстракорпоральному лечению пациенту предлагается самая передовая методика. Процедуры проводятся в амбулаторном режиме, что позволяет пациенту вести полноценный образ жизни.

Сейчас идет разработка вместе с ведущим онкологом профессором В. В. Кешелавой программы

ранней генетической диагностики рака и предраковых состояний, в том числе рака молочной железы и гинекологии у женщин. Скрининг проводится по анализу крови. Гены, отвечающие за 100% рак молочной железы, открыты 15 лет назад, выявляются у 5–10% всех женщин. Результат анализа позволяет выделить три группы пациентов, в каждой из которых своя конкретная дальнейшая тактика в наблюдении и лечении на любом этапе. Также мы предлагаем разработанную им методику лечения рака любой локализации изготовлением индивидуальной вакцины.

По-прежнему остается актуальным генетический паспорт, который мы делаем для пациентов уже третий год.

Побывав на последнем заседании научного совета ГК «МЕДСИ», выслушав доклад главного терапевта России, академика А. Г. Чучалина, вынесли для себя, что следует использовать методику определения угарного газа в крови и введение ан-

тидота. В прошедший период жары и смога количество вызовов СМП у нас увеличилось в два раза. Вся выездная помощь (СМП, взрослые и детские врачи) была оснащена дополнительными баллонами с кислородом и специальными укладками.

Недавно мы приобрели аппарат для липосакции, где используется ультразвуковой метод – кавитация. Это консервативная, без оперативного вмешательства процедура. В Москве никто не оказывает такой помощи на дому – это оборудование пока есть только в салонах.

– Какова роль и место службы скорой помощи в Корпорации с двадцатилетней историей?

– Это основная служба, которой мы гордимся и которая является визитной карточкой Корпорации. Половина благодарности от наших пациентов и коллег – в ее адрес. Очень много специалистов, работающих в ней больше десяти лет, а низкая текучесть кадров – это, как известно, показатель стабильности и здоровья компании. ■

Уважаемые сотрудники Корпорации!

Примите наши самые искренние поздравления по случаю 20-летия «Корпорации Семейной Медицины» со дня основания!

Мы ценим большой вклад, который Корпорация вносит в развитие российской медицины.

На этапе становления коммерческой медицины вы первыми создали систему профессиональных врачей-кураторов, готовых прийти на помощь в любой момент, организовать обследования и консультации любых специалистов в лучших московских и зарубежных клиниках; предложили различные программы обслуживания и предоставили пациентам возможность получить сервис высокого качества и выбрать лучшего специалиста!

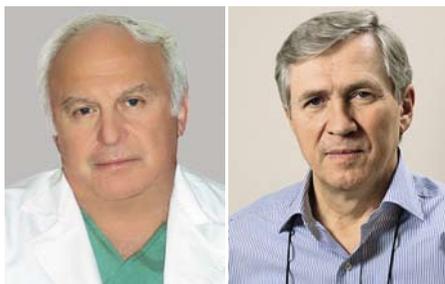
Вы заслуженно выиграли конкурс в Москве на лучшую педиатрическую программу. У вас реально лучшая скорая помощь, в чем мы и наши пациенты многократно убеждались.

Хотим пожелать вашей компании дальнейшего процветания и стабильности, а вам и вашим коллегам – доброго здоровья, сил и упорства в служении делу!

Мы надеемся, что и в дальнейшем наше сотрудничество будет еще более плодотворным и успешным!

Редакция журнала «Вестник «МЕДСИ»

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ



В. В. КЕШЕЛАВА, д. м. н., профессор
ФГУ «РНИЦ» Росмедтехнологий,
Г. А. КОНОВАЛОВ, д. м. н., профессор,
научный руководитель Медицинского центра
«МЕДСИ»

Реферат

В статье представлены перспективные методы диагностики, профилактики и лечения наиболее распространенного онкологического заболевания – рака молочной железы.

Дан анализ генетических методов диагностики, профилактики методами ЭДТА-терапии (хелатирование) и химического афереза по выведению из организма солей тяжелых металлов. Описаны наиболее эффективные методы лечения этого грозного заболевания.

Ключевые слова: онкология, рак молочной железы, профилактика рака, ЭДТА-терапия, химический аферез, вирусотерапия рака.

Abstract

The article discusses promising methods of diagnosis, prevention and treatment of the most common cancer – breast carcinoma.

Genetics-based diagnostic techniques, prevention by EDTA-therapy (chelation) and chemical apheresis aimed on elimination of the heavy metal salts from the organism are reviewed. The most efficacious methods used in the therapy of this dreadful disease are described.

Key words: oncology, breast carcinoma, cancer prevention, EDTA-therapy, chemical apheresis, viral therapy of cancer.

Каждые 2,5 минуты в странах Европейского союза диагностируется один случай рака молочной железы (РМЖ) и каждые 6,5 минуты от него погибает одна женщина. Ежегодно в странах Европы регистрируется 321 тыс. новых случаев возникновения данной патологии, 124 тыс. – погибают. В 2007 г. в мире зарегистрировано 1,3 млн новых случаев и 465 тыс. смертельных исходов (ASCO, 2008). Причин такого роста заболевания немало. Это, во-первых, факторы внешней среды, особенности питания и образа жизни, индивидуальные особенности организма, наличие солей тяжелых металлов и др. Перечисленные факторы могут приводить к развитию так называемого спорадического РМЖ, на долю которого приходится до 90% всех случаев рака.

Анализ заболеваемости и смертности при раке показывает, что имеются определенные особенности в интенсиности распределения различных форм рака в зависимости от факторов курения, питания, окружающей среды, уровня инсоляции (ультрафиолетовой активности), содержания нитрозоаминов в почвах, воде и продуктах питания. Метаболическая теория, включающая

повышенный вес и гиподинамический образ жизни, связана с развитием резистентности к инсулину, которая приводит к повышению его выработки. Высокий выброс инсулина (а также инсулиноподобного фактора роста (IGF)) способствует повышению синтеза яичниками и/или надпочечниками половых гормонов, в частности, андрогенов, а также снижению образования печенью SHBG. У женщин в постменопаузе это обуславливает повышение уровня эстрогена и, соответственно, увеличивает риск развития РМЖ.

Кроме того, повышению риска развития РМЖ способствует диета. Высококалорийная диета с большим количеством животных протеинов и липидов в сочетании с гиподинамичным образом жизни в западных странах повышает риск развития РМЖ (частота РМЖ оставляет 70–90 случаев на 100 000 в год). Это объясняется действием IGF-1, уровень которого сильно повышается при гликемии, запускающего синтез гормонов яичниками, а также ингибирующего глобулин, связывающий половые гормоны, в то время как диета, включающая овощи и фрукты, способствует снижению

риска развития РМЖ (8). Вместе с тем к факторам риска также отнесены и повышенный уровень холестерина, глюкозы и избыток эссенциальных элементов – цинка, хрома, меди, железа, кальция, марганца в крови потенциальных больных. Рядом исследований было доказано, что тяжелые металлы являются ферментными ядами, которые действуют на металлоферменты, в том числе на ферменты системы цитохром Р-450, ответственные за очистку организма от ксенобиотиков и ферменты, ответственные за размножение клеток, тем самым блокируя детоксикацию, способствуют преждевременному старению. Помимо этого тяжелые металлы нарушают работу ионных каналов клеточных мембран и, взаимодействуя со структурными белками, нарушают их функцию, соединяясь с ДНК, вызывают многочисленные мутации. В тридцатые годы XX столетия появились сообщения о хелаторной терапии у боль-

этом отмечено снижение смертности и выявляемости рака на 90% у пациентов группы риска (факторы внешней среды – загрязнение окружающей среды свинцом и др. канцерогенами).

При профилактическом осмотре у 9 из 35 пациентов из группы риска при анализе элементарного состава биообъектов крови (соли тяжелых металлов) были выявлены превышения значений ртути, свинца, алюминия, кобальта, лития и меди в среднем 1,0–1,5 раза и у 12 больных повышение уровня холестерина за счет холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП).

По программе Онко Check-up выявлены также случаи снижения уровня витамина Д, наличие вирусов *Helikobacter pylori*, папилломы человека и др.

Профилактическое лечение осуществляли методами хелатирования и химического афереза с использованием специального каскадного плазменного фильтра (КПФ).

ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ ОТМЕЧЕНЫ СРЕМИТЕЛЬНЫМ РАЗВИТИЕМ ГЕНЕТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ДОКАЗАНО, ЧТО ОПУХОЛИ ПРАКТИЧЕСКИ ВСЕХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ, МОГУТ БЫТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ И НЕНАСЛЕДСТВЕННЫМИ (СПОРАДИЧЕСКИМИ)

ных при отравлении тяжелыми металлами с применением этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). Освобождая организм от тяжелых металлов, ЭДТА восстанавливает биохимические и физиологические процессы и работу жизненно важных систем организма. Американская ассоциация по контролю за качеством продуктов питания и лекарственными препаратами одобрила синтетическую аминокислоту этилендиаминтетраауксусную кислоту (ЭДТА) как фармацевтическое вещество для лечения в случаях воздействия или отравления свинцом и другими тяжелыми металлами (11). По некоторым публикациям, ассоциация одобрила и внутривенное введение препарата ЭДТА как вероятно эффективное средство при окклюзивных сосудистых нарушениях, аритмиях и при гипергликемии (American College for Advancement in Medicine (800-532-3688) и Great Lakes Association of Clinical Medicine (800-286-6013). Фармакодинамика и фармакокинетика характеризует ЭДТА как мощный антиоксидант и антикоагулянт (7,9). В ретроспективном исследовании клиницистами дана оценка результатам хелаторной терапии с ЭДТА у 470 больных при атеросклерозе. Улучшения при этом выявлены в 80–90% случаев. В течение шести лет каких-либо побочных эффектов при лечении не наблюдалось, и было признано, что хелаторная терапия с ЭДТА является безопасной, эффективной и высокоэкономичной методикой лечения. Авторы считают хелаторную терапию с ЭДТА высокоэффективной альтернативой или дополнением для более традиционных и широко распространенных подходов, таких как ангиопластика или шунтирование. Вместе с достаточно обширной информацией клинического применения ЭДТА при атеросклерозе в литературе имеется сообщение о хелаторной терапии для профилактики рака молочной железы у 59 пациентов в течение 18-летнего наблюдения. При

Хелатирование осуществляли ежедневным приемом препарата ЭДТА в виде капсулы дозой 625 мг 2 раза в день во время еды в сочетании с витамином С (суточная доза не менее 4,0 граммов). Лечение проводили в течение 6 месяцев. Всеми больными отмечена хорошая переносимость препарата. Во время проведения исследования каких-либо клинически значимых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (по данным ЭКГ), гематологических осложнений, гастроинтестинальной токсичности не было отмечено. Уровень холестерина, глюкозы, эссенциальных элементов (цинка, хрома, меди, железа) при завершении лечения не превышали предела значимых норм.

При неэффективности хелатной терапии применяли химический аферез с использованием каскадного плазменного фильтра в объеме 300 мл концентрата на аппарате Cobe Spectra. Проведение 2–6 процедур нормализовывало в крови уровень свинца, алюминия, кадмия, цинка и других солей тяжелых металлов и продуктов распада бензола.

Анализ данных, собранных представителями Европейской коалиции по борьбе с раком молочной железы Eucora Donna в 20 странах Европы, показал, что скрининг и ранняя диагностика рака молочной железы в настоящее время доступны женщинам только в 33% этих стран, где смертность от данного заболевания снизилась на 9,8% за последние 10 лет. Последние годы отмечены стремительным развитием генетики рака молочной железы. Доказано, что опухоли практически всех локализаций могут быть наследственными и ненаследственными (спорадическими). В основе наследственных форм рака лежат герминальные генные мутации, необходимые для малигнизации клетки. Передаются такие мутации в поколения, как простой менделирующий признак. В 80–90% случаев →

наследственный рак молочной железы обусловлен мутациями генов BRCA1 и BRCA2 (1–3). В настоящее время идентифицировано 1500 различных мутаций в гене BRCA 1 и 1384 мутации в гене BRCA2. В славянской популяции, а также в этнической группе евреев Ашкенази наиболее часто выявляются патогенные мутации 185delAG, T181G, 4153delA, 5382insC в гене BRCA1 и 1528delAAAA, 1099SX C>G, 6174delT, 9318delAAAA в гене BRCA. Частота мутаций, по данным различных авторов, колеблется от 10 до 63% (5,6). В клиническую практику разрабатывается и внедряется ДНК-диагностика генов BRCA1 и 2. Применяются как относительно дешевые скрининговые методы ДНК-диагностики, так и более сложные и дорогие методы уточняющей ДНК-диагностики (тест прямого секвенирования всех кодирующих последовательностей BRCA1 и BRCA2). Генетическое тестирование в силу

Нью-Йорка, Колумбийском университете показали, что полиморфизм TGFβ T29C и TGFBR1*6A можно рассматривать в качестве маркеров рака молочной железы. При этом у носителей TGFBR1*6A риск развития рака молочной железы увеличивается на 120% среди женщин старше 50 лет. По результатам генотипирования трансформирующего фактора роста TGFβ1 и его рецептора TGFBR1 были сформированы группы низкого, среднего и высокого риска развития рака молочной железы.

Использование полиморфизма TGFβT29C и TGFBR1*6A в качестве маркеров, по мнению исследователей, представляется достаточно перспективным, так как частота встречаемости данных генов 1:8 человек в популяции, в то время как гены BRCA1 и BRCA2 встречаются с частотой 1:400–800 человек. Это позволяет выявить носителей генов спорадического рака молочной железы, которые имеют место в 95% случаев.

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПОКАЗАЛ, ЧТО ЗАБОЛЕВАНИЯ БЕЗ АТИПИИ (ГИПЕРПЛАЗИЯ, ПАПИЛЛОМАТОЗ) НЕЗНАЧИТЕЛЬНО ПОВЫШАЮТ ВЕРОЯТНОСТЬ РАКА – В СРЕДНЕМ 1,5–2 РАЗА; С АТИПИЕЙ – В 5 РАЗ

своей дороговизны доступно лишь небольшому числу людей. К счастью, лишь 5–10% случаев рака молочной железы передается из поколения в поколение, чаще наследуется только предрасположенность.

По данным Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC; 2002), герминальные мутации генов BRCA1 обуславливают 80–85% риска развития РМЖ у женщин в течение жизни до 70 лет и 33–50% в возрасте до 50 лет. При этом риск развития контрлатерального РМЖ у заболевших составляет до 65% в возрасте до 70 лет. Герминальные мутации гена BRCA2 повышают вероятность развития РМЖ до 45% в течение жизни, а риск возникновения рака противоположной стороны до 52,3% в возрасте до 70 лет. Около 7% рака молочной железы у мужчин обусловлены мутациями BRCA2. Метаанализ продемонстрировал высокую вероятность возникновения рака желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, меланомы кожи, мочевого пузыря, опухолей головы и шеи при патологическом BRCA1/2 генотипе, что также необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании и наблюдении пациентов-носителей (8).

Медико-биологические исследования, проведенные в ряде клиник США и Европы, показали, что снижение активности экспрессии трансформирующего фактора роста TGFβ 1 (классифицирован как опухолевый супрессор) и его рецептора TGFBR 1 ассоциировано с повышением риска развития рака молочной железы. Известно также, что снижение эффективности взаимодействия TGFβ 1 с его рецептором TGFBR 1 на фоне их повышенной экспрессии приводит к повышению риска развития рака молочной железы (10). Исследования, выполненные в рамках программы Cancer Genetic Program Северо-Западного мемориального госпиталя при Северо-Западном университете Чикаго в США; в Университете

Клинический анализ исследований пролиферативных заболеваний молочных желез показал, что заболевания без атипии (гиперплазия, папилломатоз) незначительно повышают вероятность рака – в среднем 1,5–2 раза; с атипией (атипическая дольковая или протоковая гиперплазия) – в 5 раз. При наличии атипической гиперплазии и семейного анамнеза относительный риск равен 10, также как и при дольковой карциноме in situ (8).

Суммируя факторы повышенного риска наследственного и спорадического рака молочной железы, учитываемые при планировании профилактических мероприятий, генетическое обследование может быть рекомендовано в следующих случаях:

- множественные первичные опухоли в том же органе или в различных органах;
- билатеральные опухоли в парных органах;
- мультифокальность внутри одного органа;
- заболевание в молодом возрасте – до 50 лет;
- один или более близкий родственник с тем же типом опухоли;
- два или более родственника с опухолями одной локализации;
- три и более родственника в двух поколениях с опухолями одной локализации;
- два или более родственника с редкими формами рака;
- два или более родственника, относящиеся к семейному раку;
- наличие РМЖ у кого-либо мужчин в семье;
- отягощенный семейный анамнез по РМЖ и/или раку яичников;
- первично-множественный рак с проявлением РМЖ в молодом возрасте;
- отсутствие родов;

- атипичная протоковая/дольковая гиперплазия;
- одно- или двухсторонние дольковые карциномы *in situ* (не камедокарцинома) / протоковая карцинома *in situ* / атипичная дольковая гиперплазия.

Основной задачей при ведении здоровых пациентов – носителей мутаций генов BRCA1 и BRCA2 и полиморфизмов TGFβ1/TGFβR1 высокого риска является формирование групп риска с целью отбора для применения лечебно-профилактических мероприятий, включающих в себя профилактический мониторинг, медикаментозную и хирургическую профилактику.

Основными критериями отбора лиц для профилактического мониторинга являются: наличие в семье синдромов наследственного РМЖ; 1-я и 2-я степень родства при наличии заболевания у членов семьи; носительство генов предрасположения к РМЖ (абсолютное показание); возраст женщин (18–55 лет). Специализированный

в отношении развития РМЖ у женщин с повышенным риском этого заболевания, широкое применение ограничено в связи с многочисленными осложнениями, возникающими на фоне приема данного препарата: развитие рака эндометрия, тромбоза глубоких вен и др.

Также известно, что существует достаточно большая группа пациентов, клетки опухоли которых не имеют рецепторов к эстрогену (РЭ-) и прогестерону (РП-). По данным литературы эта группа может составлять 32%. Становится очевидным, что прием антиэстрогенных препаратов пациентами этой группы в качестве меры профилактики не принесет желаемого результата. Этим пациентам может быть предложен другой вариант профилактики – хирургический.

Согласно ряду исследований мировых клиник применение подкожной мастэктомии у женщин, входящих

ДРУГОЙ ВАРИАНТ ПРОФИЛАКТИКИ – ХИРУРГИЧЕСКИЙ. СОГЛАСНО РЯДУ ИССЛЕДОВАНИЙ МИРОВЫХ КЛИНИК ПРИМЕНЕНИЕ ПОДКОЖНОЙ МАСТЭКТОМИИ У ЖЕНЩИН, ВХОДЯЩИХ В ГРУППУ ВЫСОКОГО РИСКА, СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ РМЖ В СРЕДНЕМ НА 96%

клинический мониторинг направлен на раннюю диагностику рака у лиц с генетически детерминированным риском и его предупреждение. Для этого используют современные диагностические и лечебно-оздоровительные мероприятия:

- физикальное обследование органов малого таза и молочных желез;
- определение опухолевых маркеров СА125 и др.;
- маммография;
- компьютерная томография;
- магнитно-резонансная томография;
- позитронно-эмиссионная томография;
- трансабдоминальная и трансвагинальная сонография с доплерометрией кровотока.

Впервые сообщение о снижении частоты развития рака контрлатеральной молочной железы у женщин, получавших антиэстрогенные препараты (тамоксифен) по поводу РМЖ, появилось в 1986 г. Это наблюдение послужило толчком для исследований оценки профилактической эффективности данной группы препаратов у женщин с высоким риском развития РМЖ. Результаты оказались положительными. Позднее подобные работы были проведены во многих медицинских центрах мира (в общей сложности в исследованиях приняли участие 12 222 человека).

В рамках исследований NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project Chemoprevention Trail) выявлено, что прием тамоксифена в группе высокого риска достоверно снижает частоту возникновения гормонально-независимых опухолей молочной железы на 49% ($p < 0,00001$) за период наблюдения 69 месяцев. На основании этого в США разрешен прием тамоксифена в качестве профилактического средства у женщин с высоким риском развития рака молочной железы.

Несмотря на то, что большинством исследователей доказана профилактическая активность тамоксифена

в группу высокого риска, снижает риск развития РМЖ в среднем на 96%.

Таким образом, обобщая мнения исследователей, наследственный РМЖ на сегодня является отдельной нозологической единицей, которая требует специализированного подхода.

В задачу наших исследований входило:

- провести генетический скрининг мутаций (15) генов BRCA1 и BRCA2 полиморфизмов TGFβ и его рецептора TGFβR1 у группы пациентов (150);
- определить значение TGFβ (полиморфизм TGFβ T29C) и его рецептора TGFβR1 (полиморфизм TGFβR1*6A) в канцерогенезе рака молочной железы у группы пациентов. Сформировать группы риска по результатам генетического скрининга полиморфизмов;
- выявить и оценить зависимость генетических методов исследования с результатами клинкорентгено-сонографического и цитологических методов;
- провести анализ применения подкожной двусторонней мастэктомии в качестве метода профилактики развития рака молочной железы у группы риска по типу полиморфизмов генов TGFβ и его рецептора TGFβR1.

Материалы и методы

Исследование основано на анализе результатов обследования 150 женщин в возрасте от 18 до 79 лет, находившихся на стационарном лечении и амбулаторном обследовании в ФГУ «РНЦПР» с 2003 по 2008 г.

Все женщины были разделены на две группы:

- 1) группа I – злокачественная патология молочной железы (МЖ) – 57 пациентов;

→

2) группа 2 – доброкачественная патология
МЖ – 93 пациента.

В группу 1 вошли пациенты с установленным диагнозом РМЖ (T in situ, T1 – T4), первично множественный синхронный и метахронный РМЖ, рак Педжета и саркома МЖ.

В группе 2 с доброкачественной патологией включены пациенты с диагнозом фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ), фиброаденома, липома МЖ, центральные внутрипротоковые папилломы МЖ, двусторонняя гинекомастия, добавочные доли молочных желез.

Установленным онкологическим диагнозом считался цитологически или гистологически верифицированный диагноз по результатам пункционной биопсии.

Комплексное обследование начинали с общеклинического врачебного обследования, оценки состояния пациента и составления программы исследования.

Традиционная маммография при необходимости дополнялась прицельной рентгенографией, а также рентгенографией с прямым увеличением изображения, позволяющим уточнить природу узлового образования, характер его контуров, визуализировать мельчайшие включения кальция, имеющие важное дифференциально-диагностическое значение.

Ультразвуковое исследование молочных желез и зон регионарного лимфооттока проводили молодым женщинам при развитой железистой ткани в случае выраженной диффузной мастопатии и в случаях затруднительной дифференциальной диагностики узловых образований, имеющих сходную рентгенологическую картину. Оценивали состояние зон регионарного лимфооттока. Традиционное ультразвуковое исследование проводили на аппаратах Sonoline Elegra, Siemens (Германия) с использованием линейного мультисекторного

ТРАДИЦИОННАЯ МАММОГРАФИЯ ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ ДОПОЛНЯЛАСЬ ПРИЦЕЛЬНОЙ РЕНТГЕНОГРАФИЕЙ, А ТАКЖЕ РЕНТГЕНОГРАФИЕЙ С ПРЯМЫМ УВЕЛИЧЕНИЕМ ИЗОБРАЖЕНИЯ, ПОЗВОЛЯЮЩИМ УТОЧНИТЬ ПРИРОДУ УЗЛОВОГО ОБРАЗОВАНИЯ, ХАРАКТЕР ЕГО КОНТУРОВ

Лабораторные методы исследования включали клиническое и биохимическое исследование крови, исследование свертывающей системы крови, исследование крови на группу и резус-фактор, HBs, HCV, ВИЧ, RW, общий анализ мочи.

Рентгенологическое исследование молочных желез проводили на аппаратах Mammo Diagnost, Philips (EC) со стереотаксической приставкой для пункций Philips Cytoguide; Senograph DMR+, General Electric (США); МАММО-ЭМТ ВУН, Медицинские технологии ЛТД (Россия) со стереотаксической приставкой для пункций; МД-РА, ТМО НИИЭМ (Россия). Стандартными проекциями были «прямая» (кранио-каудальная) и «косая» (с ходом пучка излучения под 45 градусов) – как наиболее информативные за счет захвата ретромаммарного пространства и аксиллярного отростка железы.

го датчика 7–13 мГц в режимах В и С; Vivid 4, General Electric (США) с использованием линейного мультисекторного датчика 2,5–12 мГц в режимах В и С.

При пальпируемых образованиях применялась обычная методика пункционной биопсии тонкой иглой со шприцем 20 мл, создающим более выраженный вакуумный эффект.

При непальпируемых образованиях применяли прицельную пункцию под контролем рентгенографии на аппарате Mammo Diagnost, Philips (EC) со стереотаксической приставкой для пункций Philips Cytoguide с точностью попадания до 0, 1 мм с использованием системы «пистолет-игла» BARD MAGNUM, иглы 14 и 11 г с вырезкой «гильотинного типа», с целью получения материала для гистологического исследования. Методика выполнялась в случаях, когда образование не находило отражения на сонограммах.

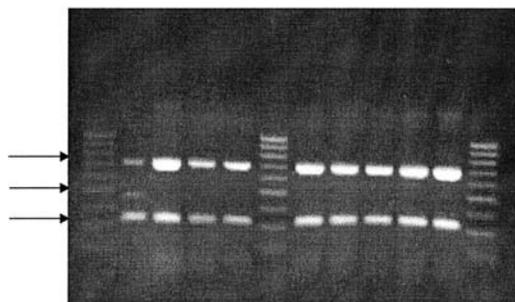


Рис. 1. Идентификация мутации 5382insC в гене BRCA1 с помощью модифицированной аллельспецифической ПЦР (ASA-PCR). М – маркер молекулярной массы М 50, с размерами фрагментов ДНК 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 и 500 п. н.; № 1 – проба с мутантным гетерозиготным генотипом N/5382insC; № 2–9 – пробы с гомозиготным нормальным генотипом.

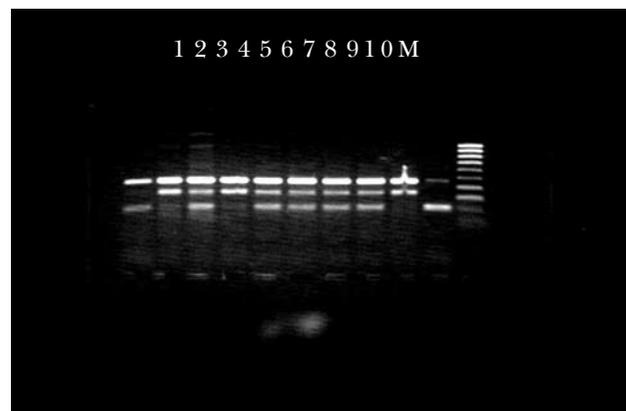


Рис. 2. Идентификация полиморфизма TGFBC/T в гене TGF- β помощью ПЦР. М – маркер молекулярной массы, № 1–10 – исследованные пробы. Пробы 2, 4, 9 – TGF β генотип C/T

Группа 1		Группа 2	
Сочетание полиморфизмов генотипа	%(n)	Сочетание полиморфизмов генотипа	%(n)
TGFBC/T-TGFBR1*6A/6A	35% (20)	TGFBC/T-TGFBR1*6A/6A	3,2% (3)
TGFBC/T-TGFBR1*9A/6A	23% (13)	TGFBC/T-TGFBR1*9A/6A	1% (1)
TGFBT/T-TGFBR1*9A/6A	14% (8)	TGFBT/T-TGFBR1*9A/6A	5,3% (5)
TGFBT/T-TGFBR1*6A/6A	3,5% (2)	TGFBT/T-TGFBR1*6A/6A	1% (1)
TGFBC/T-TGFBR1*9A/9A	10,5% (6)	TGFBC/T-TGFBR1*9A/9A	14% (13)
TGFBT/T-TGFBR1*9A/9A	7% (4)	TGFBT/T-TGFBR1*9A/9A	12% (11)
TGFBC/C-TGFBR1*9A/6A	3,5% (2)	TGFBC/C-TGFBR1*9A/6A	9,6% (9)
TGFBC/C-TGFBR1*6A/6A	3,5% (2)	TGFBC/C-TGFBR1*6A/6A	7,5% (7)
TGFBC/C-TGFBR1*9A/9A	Не выявлено	TGFBC/C-TGFBR1*9A/9A	47% (44)

Табл. 1. Распределение пациентов по типам сочетания полиморфизмов генов TGFB 1 и его рецептора TGFBR 1 (группы 1 и 2)

При выделениях из соска молочной железы применялась дуктография с использованием одноразовых систем для дуктографии MD TECH с последующим цитоло-

в отдельном помещении. Документирование гелей проводили в проходящем УФ-свете с помощью видеосистемы Ge I Imager (Россия), состоящий из аналоговой виде-

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАТЕРИАЛА СОСТОЯЛО ИЗ ИЗУЧЕНИЯ МАЗКОВ-ОТПЕЧАТКОВ ПУНКТАТА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПРИМЕНЯЛИСЬ СЛЕДУЮЩИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ: ЭКСПРЕСС-МЕТОД Ф. А. АСТРАХАНЦЕВА И Т. И. НЕЧАЕВОЙ, ОКРАСКА ПО РОМАНОВСКОМУ-ГИМЗА

гическим исследованием мазков-отпечатков.

Цитологическое исследование материала состояло из изучения мазков-отпечатков пунктата молочной железы. Применялись следующие цитологические методы: экспресс-метод Астраханцева Ф. А. и Нечаевой Т. И., окраска по Романовскому-Гимза. Результаты оформлялись в виде formalизированного цитологического заключения.

Генетический скрининг полиморфизмов TGFB и TGFBR1 производили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по стандартному протоколу. С этой целью у исследуемой группы женщин производился забор 2 мл периферической венозной крови. Этапы ПЦР исследования включали в себя: выделение ДНК-матрицы лейкоцитов периферической крови, ПЦР, детекция продуктов амплификации на электрофореze.

Аналитический электрофорез амплифицированных фрагментов ДНК проводился в 2%-ном агарозном геле

окамеры, подключенной к персональному компьютеру, и программного обеспечения.

В лечебные мероприятия входили варианты подкожной двухсторонней мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса и одномоментным алломаммопротезированием (рис. 6).

Гистологическое исследование операционного материала включало исследование ткани молочных желез и при наличии не менее 13 подмышечных лимфатических узлов I и II уровней с указанием индекса злокачественности, определением распространенности внутрипротокового компонента, содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона (РЭ, РП), индекса пролиферации (Ki-67, MiB-1, флуороцитометрический % S-фазы или др.), экспрессии erbB-2, p53, bcl-2.

Стандартизация анализа полученных результатов заключалась в протоколировании наблюдений и количе-



Рис. 3. Идентификация полиморфизма TGFBR6A/9A в гене рецептора TGF- β помощью ПЦР. М – маркер молекулярной массы, № 1–10 – исследованные пробы. Пробы 5, 6, 8 – TGFBR1 генотип 6A/9A

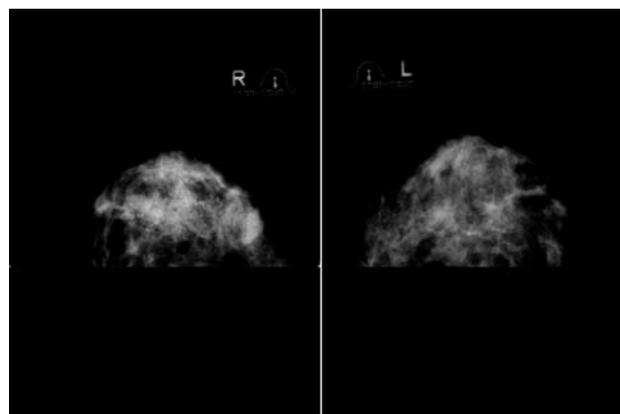


Рис. 4–5. Маммограммы (R, L, проекция С/С). Выраженный фибросклероз. Множественные скопления микрокальцинатов с двух сторон

ственном анализе с помощью компьютерной статистической программы Statistica 6.0.

Результаты исследования

При исследовании 150 клинических образцов крови на наличие 15 известных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 обнаружено 6 мутаций, из которых 5 были мутации 5382 insC (BRCA1) и 1 мутация 4154delA (BRCA1). Оба вида мутаций найдены у пациентов с семейными формами заболевания. У остальных пациентов спредположительно спорадическими формами рака молочной железы перечисленные мутации не обнаружены.

Пациенты, у которых выявлены мутации генов, входили в группу 1 со злокачественной патологией и имели семейные истории заболевания.

Пациентка Б. 51 год: обнаружена мутация 5382 insC,

у бабушки по отцу рак яичников, у тети по отцу рак тела матки, у ее дочери рак молочной железы, родом из Белоруссии.

При исследовании 150 клинических образцов крови на наличие полиморфизмов TGF β и его рецептора TGFBR1 в группах 1 и 2 выявлены сочетания полиморфизмов генотипов представленные в табл. 1.

Следует отметить, что данные результаты сопоставимы с результатами аналогичных исследований, полученными в ряде стран Европы и США.

Из группы 2 была сформирована группа высокого риска по типу полиморфизмов (10 пациентов): TGFBC/T-TGFBR1*9A/6A (1); TGFBT/T-TGFBR1*9A/6A (5); TGFBC/T-TGFBR1*6A/6A (3); TGFBT/T-TGFBR1*6A/6A (1) (рис. 2, 3).

Проведено клинко-рентгенологическое диагностическое исследование 10 больных группы 2.

НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСА ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЖЕНЩИНАМ ПОДГРУППЫ «ВЫСОКОГО РИСКА» РАЗВИТИЯ РМЖ БЫЛА ПРЕДЛОЖЕНА И ВЫПОЛНЕНА ДВУСТОРОННЯЯ ПОДКОЖНАЯ МАСТЭКТОМИЯ С ОДНОМОМЕНТНЫМ АЛЛОМАММОПРОТЕЗИРОВАНИЕМ

рак молочной железы, семейный анамнез не отягощен, родом из Санкт-Петербурга (рис. 1).

Пациентка К., 47 лет: обнаружена мутация 4154 delA, рак молочной железы, семейный анамнез не отягощен, родом из Москвы.

Пациентка М., 49 лет: обнаружена мутация 5382 insC, двусторонний рак молочной железы, у тети по матери рак яичников, родом из Белоруссии.

Пациентка К., 48 лет: обнаружена мутация 5382 insC, рак молочной железы, у тети по отцу рак молочной железы, родом из Белоруссии.

Пациентка Е., 35 лет: обнаружена мутация 5382 insC, рак молочной железы, у тети по матери рак яичников, у тети по отцу рак молочной железы, у бабушки по матери рак тела матки, родом из Белоруссии.

Пациентка Н., 45 лет: обнаружена мутация 5382 insC, рак молочной железы, у отца рак поджелудочной желе-

При маммографическом исследовании во всех 10 случаях выявлена картина выраженной фиброзно-кистозной, диффузно-узловой мастопатии с множественными кистами и скоплениями микрокальцинатов (рис. 4, 5).

При цитологическом исследовании пунктатов молочных желез у данной группы получены клетки кубического эпителия с пролиферацией и дисплазией; простая протоковая, атипичная гиперплазия, дисплазия 2–3 степени.

На основании комплекса проведенных исследований женщинам этой подгруппы «высокого риска» развития РМЖ всем 10 больным с профилактической целью была предложена и выполнена двусторонняя подкожная мастэктомия с одномоментным алломмаммопротезированием (рис. 6).

При гистологическом исследовании операционного материала в трех случаях выявлен РМЖ, причем в одном



Рис. 6. Подкожная мастэктомия с алломмаммопластикой

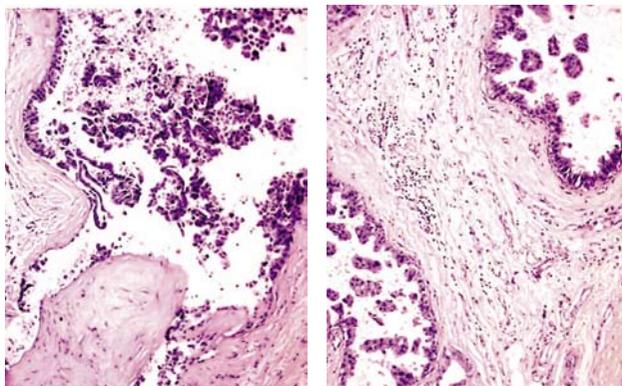


Рис. 7. Внутрипротоковый рак. Окраска гематоксилином и эозином. X120

Рис. 8. Тяжелая атипичная протоковая гиперплазия. Окраска гематоксилином и эозином. X120

случае – двустороннее тотальное поражение ткани молочных желез.

№ 1. Больная В., а/к 13630/06. Гистологическое заключение – в ткани молочной железы множественные крупные очаги протокового аденоза и протоковой гиперплазии, в том числе с атипией от умеренной до выраженной, периферические внутрипротоковые папилломы с атипией, очаги неинвазивного внутрипротокового рака (рис. 7).

№ 2. Больная А., а/к 6113/88. Гистологическое заключение – разрастания инфильтрирующего долькового рака типа скирра на фоне тяжелой дольковой неоплазии и фокусов неинвазивного долькового рака в прослойках фиброзной ткани и жировой клетчатке.

№ 3. Больная С., а/к 11844/06. Гистологическое заключение, правая молочная железа – в ткани молочной железы микрофокусы инфильтрирующего и неинфильтрирующего долькового рака молочной железы. В двух лимфоузлах – микрометастазы рака.

Гистологическое заключение: левая молочная железа – в участках ткани молочной железы имеются микрофокусы неинфильтрирующего долькового рака, участок инфильтрирующего долькового рака и микрофокус инфильтрирующего тубулярного рака на фоне тяжелой атипической протоковой гиперплазии. В лимфоузлах – липоматоз, метастазов рака в них не обнаружено.

У 7 женщин группы высокого риска выявлены следующие изменения ткани молочных желез: фибросклероз, очаги склерозирующего аденоза, простая протоко-

вая и дольковая гиперплазия, фокусы вялой протоковой атипии и умеренной атипической гиперплазии эпителия, фокусы тяжелой протоковой атипии эпителия, многочисленные микрокальцинаты в просветах протоков, периферические внутрипротоковые папилломы (рис. 8).

Ранний и поздний послеоперационные периоды протекали без особенностей. Периоды послеоперационной лимфорей соответствовали временным нормам для данного вида операций. Период наблюдения составил три года. Пациентки не отмечают отрицательного влияния проведенной операции на качество жизни как с физиологической, так и с эстетической сторон (рис. 9–16).

Таким образом, из 10 пациентов, которым выполнена профилактическая подкожная мастэктомия с одномоментным алломаммопротезированием, входящих в группу высокого риска по результатам онкогенетического

Рис. 9–10. Больная Е. до операции



Рис. 11–12. Больная Е., 2,5 года после операции



скрининга полиморфизмов TGFB и TGFBR1 и комплекса инструментальных методов исследования, в 3 случаях выявлен РМЖ, причем в одном случае двустороннее тотальное поражение ткани молочных желез. Результаты планового гистологического исследования подтвердили диагноз рака и обоснованность выбранной методики, которая во всех трех случаях явилась лечебной мерой развившегося рака молочной железы.

Выводы

- Частота наследственной формы рака молочной железы у женщин (наличие мутаций генов BRCA1



Рис. 13–14. Больная К., 43 года, до операции



Рис. 15–16. Больная К., 43 года, 3 года после операции

- и BRCA2) составляет 10,52 %.
- Частота сочетаний полиморфизмов TGFB1 и TGFBR1 составляет 77,1% у женщин со злокачественной патологией молочной железы и 41,9% у женщин с доброкачественной патологией молочной железы.
- Отмечается преобладание сочетаний полиморфизмов группы высокого риска TGFB1 и TGFBR1 у женщин с диагнозом рак молочной железы по сравнению с женщинами с доброкачественными заболеваниями молочной железы, 59,6 и 15,1% соответственно ($p < 0,05$).
- При формировании групп риска развития рака молочной железы необходимо оценивать результаты комплекса исследований, включающих молекулярно-генетический, рентгенологический и патоморфологический методы.
- Хирургическая профилактика в виде подкожной мастэктомии по характеру вмешательства является малотравматичной. Применение одномоментного или отсроченного алломаммопротезирования приводит к хорошему косметическому результату и в случае выявления рака не является противопоказанием к дальнейшему адьювантному лечению.
- Методы хелатирования и химического афереза (2–6 процедур) приводят к нормализации в крови уровня свинца, алюминия, кадмия, цинка и других солей тяжелых металлов, а также продуктов распада бензола, нормализуют вязкость крови, устраняют дисфункцию эндотелия сосудов, улучшают микроциркуляцию крови.

Клинические наблюдения за женщинами с повышенным риском развития наследуемых и приобретенных форм рака молочной железы показывают перспективность генетических исследований с целью выявления рака на доклинической стадии.

В рамках исследования разработаны широко и массово доступные скрининговые программы по раннему выявлению предраковых состояний и рака молочной железы. Вместе с тем предложен метод хелатной терапии для выведения солей тяжелых металлов и холестерина в лечении и профилактике спорадических форм рака молочной железы.

Успешное решение задач, связанных с ранней диагностикой, эффективным лечением и профилактикой наследственных и спорадических форм рака молочной железы, возможно лишь при условии создания организационной системы, способствующей выявлению и регистрации среди населения семей, отягощенных данными новообразованиями и оказанию им комплексной, высоко квалифицированной медицинской помощи.

В настоящее время актуальной представляется система первичной профилактики наследственного рака, в отношении будущих поколений, отягощенных раком семей. Членам таких семей, планирующим потомство, может быть предложено использование вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационной генетической диагностикой носительства известных мутаций, ответственных за наследственное предрасположение к различным формам рака. Если матери при генетической

диагностике определили мутации генов BRCA1 и BRCA2, то ей можно предложить экстракорпоральное оплодотворение с последующим отбором здорового эмбриона (преимплантационная генетическая диагностика). В данном случае у последующих поколений уже никогда не будет наследственного рака молочной железы.

В целом генетическое тестирование позволяет диагностировать и прогнозировать развитие рака, проводить первичную/вторичную профилактику и определять тактику лечения. Предлагаемый комплекс генетических исследований отличает низкой себестоимостью и может быть широко масштабно использован в качестве скрининговых программ на всей территории Российской Федерации. ■

Литература

1. Логинова А. Н. Молекулярно-генетический анализ наследственной формы рака молочной железы и/или яичников: Автореф. дисс. на соискание уч. степени к. м. н. – Москва. – 2004.
2. Любченко Л. Н., Гарькавцева Р. Ф. Клинико-генетическая гетерогенность семейного рака молочной железы // Современная онкология. – Том 6, 32. – 2004.
3. Любченко Л. Н., Гарькавцева Н. И., Постехова Н. И. и др. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственной предрасположенности к раку молочной железы // Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний. – М. – 2003. – С. 44–7.
4. Любченко Л. Н., Гарькавцева Р. Ф. Клинико-генетическая гетерогенность семейного рака молочной железы // Современная онкология. – Том 6, 32. – 2004.
5. Малыгин Е. Н., Малыгин С. Е. Новая методика выполнения первичной пластики молочной железы с использованием ректо-абдоминального лоскута при раке «Материалы Всероссийской конференции «Реконструктивно-восстановительная хирургия молочной железы»». – Москва, сентябрь 1996. – С. 78–79.
6. Мандельштам М. Ю. Молекулярно-генетический анализ моногенных форм атеросклероза и рака молочной железы у жителей Санкт-Петербурга: Автореф. дисс. на соискание уч. степени д. б. н. – Санкт-Петербург. – 2005.
7. Ходорович О. С. Хирургическая профилактика генетически обусловленных форм рака молочной железы. Автореф. дисс. на соискание уч. степени к. м. н. Москва. – 2009.
8. Born, G. R., and Geurkink, T. L. Improved peripheral vascular function with low dose intravenous ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA). *Townsend Letter for Doctors*. July, 1994, 132, 722–726.
9. Cauch F. J., et. al., BRCA 1 mutation in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl. J. Med.* 336: 1409–1415, 1997.
10. Fattaneh A. T. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital tract (WHO) Lyon, 2003.* – 432.
11. Lyons R. M., Moses H. L. Transforming growth factors and the regulation of cell proliferation. // *Eur. J. Biochem.* 1990, v. 187, N 3, p. 467–473.
12. Song J., Luo Y. M., Wu L. H. Chelate-enhanced phytoremediation of heavy metal contaminated soil. In: *Biogeochemistry of Chelating Agents*. Eds. Nowack B., VanBriesen J. M. ACS Symposium Series 910. – N.Y.: Washington, DC. – 2005. – P. 366–382.
13. Szabo C., King M-C. Population genetics of BRCA 1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1013–20. J.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОГИНЕКОЛОГИИ XXI ВЕКА

О. Н. ШАЛАЕВ, *д. м. н., профессор*,
Л. Я. САЛИМОВА, *к. м. н., докторант*, Т. А. ИГНАТЕНКО, *аспирант*
Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН,
Медицинский центр «МЕДСИ»
О. Г. ТВЕРИТИНОВА, *зав. отд. гинекологии*
Медицинский центр «МЕДСИ»

Реферат

Статья посвящена социально-эпидемиологическим аспектам перинеологии, вопросам обследования и лечения пациенток с тазовым пролапсом и дисфункцией.

Ключевые слова: тазовый пролапс, дисфункция тазовых органов, методы обследования, хирургия генитального пролапса.

Abstract

The article deals with social epidemiological aspects of perineology, examination and treatment of the patients with pelvic prolapse and dysfunction.

Key words: pelvic prolapse, pelvic organ dysfunction, examination methods, surgery of genital prolapse.

Тазовый пролапс и дисфункция ежегодно поражают 300–400 тысяч женщин в степени, требующей хирургической коррекции [10]. Проблема пролапса гениталий приобретает характер эпидемии [30].

По статистическим данным, к 2030 году абсолютное число профильных пациенток возрастет в 2 раза, причем доля женщин репродуктивного возраста увеличится более чем на 50% [10].

Данные перспективы, вероятно, ассоциированы с увеличением продолжительности жизни, старением населения, нарастающей обеспокоенностью граждан вопросами здоровья, приводящей к большему выявлению заболевания по обращаемости.

На сегодня многолетние дискуссии об этиологических аспектах и факторах риска пролапса тазовых органов (ПТО) до сих пор не привели к единому консенсусу. Несомненно лишь то, что заболевание является полиэтиологичным и разногласия ученых касаются в основном доминирующей роли каждого из факторов. Выделяют несколько наиболее значимых предрасполагающих факторов: беременность, влагалищные роды, акушерский травматизм, гормональная недостаточность, хроническое повышение внутрибрюшного давления, несостоятельность соединительной ткани [10].

По данным G. A. Digesu около половины женщин, имевших в анамнезе роды, страдают теми или иными формами ПТО. Причем риски ассоциированы не толь-

ко с влагалищными родами, но, по некоторым данным, даже с самим фактом беременности, продлившейся более 20 недель [22]. Описаны случаи развития ПТО и у нерожавших женщин. Среди 21 449 женщин, страдающих ПТО, выявлено 5,5% нерожавших женщин [33]. G. M. Buchsbaum (2006), изучавший генитальный пролапс на примере сестер-близнецов, рожавших и нерожавших, выявил частоту генитального пролапса у них в 56,5 и 17,8% случаев соответственно [7]. Описаны случаи развития ректоцеле у 12% молодых нерожавших женщин при наличии других факторов риска: ожирения, хронической констипации [14].

Мнение многих авторов, изучавших семейную предрасположенность к заболеванию, сводится к тому, что наследственный фактор является одним из наиболее важных, несмотря на то, что до сих пор не обнаружено генетического субстрата, ответственного за развитие заболевания. Так, риск развития генитального пролапса при наличии заболевания у матери и у сестры увеличивался в 3,2 и 2,4 раза соответственно [40]. Наиболее актуальным семейный характер заболевания оказывается у женщин репродуктивного возраста, имея место у 26–30% обследованных пациенток фертильного возраста [12].

Мнение отечественных авторов о меньшем влиянии количества родов на развитие несостоятельности тазового дна по сравнению с их травматичностью →

оспаривают зарубежные исследователи, считающие, что паритет играет столь же важную роль, как и характер самих родов [37], и с каждым последующими родами, независимо от их характера, риск пролапса увеличивается в 2–2,5 раза.

Острота проблемы тазового пролапса в большинстве случаев обусловлена не столько анатомическими, сколько функциональными нарушениями. Более 50% пациенток, страдающих опущением и выпадением тазовых органов, имеют урологические и проктологические проблемы различной степени выраженности [20].

До 85% женщин с пролапсом гениталий имеют явные и скрытые формы недержания мочи [17]. При этом на долю стрессовой мочевого инконтиненции приходится около 50% случаев, ургентными формами страдают порядка 20% пациенток, 30% приходится на непростые в диагностике и лечении смешанные формы [24].

«порочного круга» (хроническая констипация, ректоцеле, геморрой), приводя к развитию все более осложненных форм заболевания.

Зачастую пациентки с синдромом тазовой дисфункции затрудняются с выбором профильного специалиста, не увязывая череду урологических, проктологических, гинекологических симптомов воедино. Единого мнения о «разделении труда» в данной области нет и среди врачей.

И лишь в последнее десятилетие на фоне накопления достижений медицинской науки выкристаллизовывается комплексная отрасль медицины, изучающая формирование, развитие, строение и функции промежности в норме и при различных патологических состояниях – перинеология [1].

Имея не прикладное, а сугубо практическое значение, отрасль объединяет все новых и новых смежных

ОСТРОТА ПРОБЛЕМЫ ТАЗОВОГО ПРОЛАПСА В БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ ОБУСЛОВЛЕНА НЕ СТОЛЬКО АНАТОМИЧЕСКИМИ, СКОЛЬКО ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ. БОЛЕЕ 50% ПАЦИЕНТОК ИМЕЮТ УРОЛОГИЧЕСКИЕ И ПРОКТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

Что немаловажно, согласуясь с ежедневной практикой, международные официальные данные указывают на то, что доля женщин молодого возраста в группе пациенток с урологически осложненными формами пролапса достигает 30% [38], среди пациенток с признаками системной дисплазии соединительной ткани увеличиваясь до 42% в группе пациенток с синдромом Marfan и 50% при наличии синдрома Ehlers-Danlos [8].

Не менее тяжелыми, порой инвалидизирующими, оказываются формы тазового пролапса, осложненные различными видами проктологических расстройств. По данным D. M. Morgan, D. E. Fenner у каждой третьей женщины с пролапсом гениталий имеются признаки нарушения дефекации [27]. Различными формами анальной инконтиненции от эпизодического недержания газов до недержания кала страдают около 27% пациенток рассматриваемой группы [40].

В структуре хронической констипации при тазовом пролапсе функциональные запоры составляют лишь 3,3%; в то время как частота синдрома обструктивной дефекации возрастает до 12,3–21,3% [40].

Длительные запоры, неэффективность слабительных средств, использование ручного пособия при дефекации – основные жалобы пациенток, страдающих синдромом обструктивной дефекации. Данная форма встречается до 45% случаев осложненного анальной дисфункцией тазового пролапса [13].

Вышеуказанные симптомы зачастую рассматриваются представителями непрофильных специальностей как проявления хронической функциональной констипации. Неадекватно подобранное, преимущественно неэффективное лечение, неверные пути диагностического поиска, ложная скромность пациенток, не позволяющая обратиться с деликатной проблемой к проктологу или гинекологу, продлевают время существования

специалистов, обменивающихся немалым накопившимся опытом в рамках тематических симпозиумов, конгрессов, научных изданий, число и популярность которых с каждым годом увеличивается.

Анатомо-топографические особенности строения малого таза, общность кровоснабжения, иннервации, тесные функциональные связи позволяют рассматривать малый таз как единую многокомпонентную систему, где любые изменения влекут за собой дисфункцию и анатомические нарушения в смежных органах. Также чрезвычайно важно осознание того, что лечить необходимо не промежность, а женщину, с учетом индивидуальных особенностей, образа жизни и сексуальной активности.

Современная перинеология, имея мультидисциплинарную направленность, занимаясь коррекцией анатомических и функциональных расстройств разнообразными терапевтическими и хирургическими методами, требует от исследователя досконального изучения индивидуальной для каждой пациентки клинической ситуации. Достижения фармакологии и физиотерапии, прогресс тазовой хирургии, в том числе ее замещающих технологий, уже на современном этапе позволяют добиваться результатов, вероятно, недоступных практикам прошлых десятилетий, когда более 30% пациенток, оперированных по поводу пролапса тазовых органов (ПТО), требовали повторных хирургических вмешательств [29].

В последние десятилетия большую актуальность приобретают вопросы качества жизни пациентов. И, так или иначе, все усилия мировой медицинской науки направлены на улучшение этого показателя.

Функциональные и анатомические изменения, ассоциированные с пролапсом, влияют на все стороны жизни женщины: профессиональную, личную, половую, приводя к снижению физической активности,

социальной изоляции, негативным эмоциональным реакциям, ставящим пациентку на грань психического расстройства.

Так анатомические нарушения, причиняя пациентке дискомфорт, запускают множественные патогенетические механизмы, приводящие к прогрессированию проблемы. Например, могут ли быть физиологичны зияющая половая щель, приводящая к извращению нормоценоза влагалища, усугубленного часто сопутствующим эстрогенодефицитом, длительными запорами, явлениями анальной, мочевого инконтиненции?

Хирургические аспекты коррекции пролапса насчитывают многовековую историю. Продолжающийся поиск эффективных методик приводит к накоплению нескольких сотен реконструктивно-пластических операций, применяемых при пролапсе тазовых органов.

При этом частота рецидивов для большинства мето-

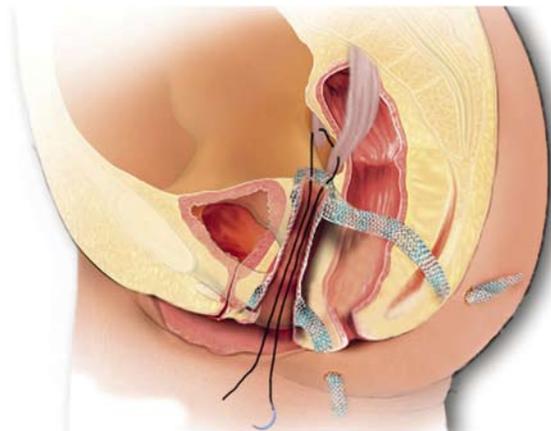


Рис. 1. Схематическое изображение расположения сетчатого импланта для полной реконструкции тазового дна

ОДНОЙ ИЗ ПРИЧИН РЕЦИДИВОВ ПРОЛАПСА ПОСЛЕ ТАЗОВОЙ ХИРУРГИИ ИССЛЕДОВАТЕЛИ СЧИТАЮТ ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ЧАЩЕ У «МОЛОДЫХ» ЖЕНЩИН ПРИЗНАКИ «СЛАБОСТИ» СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. В ЭТОМ СЛУЧАЕ ИСПОЛЬЗУЮТ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ УКРЕПЛЯЮЩИЕ МАТЕРИАЛЫ

дик остается недопустимо высокой.

Малая травматичность, доступность и простота выполнения передней и задней кольпорафии с леваторопластикой при цисто- и ректоцеле привлекали внимание многих хирургов к данной методике, хотя риск рецидива при этом достигал 65,4–75% [39]. Это связано, как предполагают исследователи [6], с устранением только центральных дефектов фасции. При наличии же множественных разрывов фасции, сохранении неустраненных дефектов состояние может утяжелиться, сопровождаясь развитием рецидива.

Ситуация усугубляется частым наличием декомпенсаторных изменений тканей промежности, сопровождающихся дезорганизацией соединительнотканых структур с заменой функциональных I–III типов коллагена несостоятельным IV у пациенток с выраженными степенями тазового пролапса [1].

Значимость патологии соединительной ткани в развитии ПТО, особенно в репродуктивном возрасте, подчеркнута результатами исследования содержания коллагена в тканях при тазовом пролапсе у пациенток репродуктивного и постменопаузального возраста – в первом случае концентрация коллагена на 30% была ниже [34].

Одной из наиболее значимых причин рецидивов пролапса после тазовой хирургии исследователи считают выявляемые чаще у «молодых» женщин признаки «слабости» соединительной ткани. Этот факт является веским основанием для использования у подобных пациенток, согласно общим принципам герниологии, дополнительных укрепляющих материалов, способных инициировать реакцию фиброобразования – образования плотной соединительной ткани, считают U. Klinge et al. (1999) [21]. С этим согласуются и другие результаты, установившие в качестве одного из основных

факторов риска рецидива, возраст пациенток менее 55 лет [41].

Именно поэтому у женщин репродуктивного возраста, наряду с диагностикой дефектов тазовой фасции, обязательна оценка прогностически неблагоприятных факторов риска развития рецидива – признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ), при наличии которых использование собственных тканей для коррекции дефектов необоснованно.

Анализ наиболее частых проявлений ДСТ в собственном исследовании (n = 500) проводился с использованием критериев степени ДСТ Т. Ю. Смольновой [2]. Наиболее распространенными оказались грыжи различной локализации (34%), повышенная склонность к простудным заболеваниям (34%), варикозная болезнь (44%), наличие генитального пролапса у родственниц по первой линии родства (34%), дискинезия желчевыводящих путей (36%), астеническое телосложение (24%), спланхноптоз (17%), сколиоз (17%).

Выявленные результаты позволяют сделать вывод о том, что ряд случаев развития рецидивов тазового пролапса после операций с использованием собственных тканей может быть обусловлен заведомо несостоятельной соединительной тканью с «плохими» биомеханическими свойствами. Это свидетельствует в пользу того, что выполнение операций, направленных на укрепление фиксирующего и подвешивающего аппарата матки представляет на современном этапе развития перинеологии лишь исторический интерес, являясь скорее симптоматическим лечением с временным эффектом, и, напротив, служит показанием для применения замещающих технологий [16].

История широкого использования синтетических, биологических протезов в герниологии, подразделом которой в некотором роде можно считать и хирургию →

тазового пролапса, восходит к 1968 году, когда появились сообщения I. Lichtenstein об опыте применения полипропиленовой сетки в пластике пахового канала.

Значимые исследования, сравнивающие использование синтетических протезов-заплаток в хирургии тазового дна с традиционными методиками, возникли на стыке тысячелетий, продемонстрировав несравнимо меньшую долю рецидивов, ограничивающуюся 5–8% в группе заместительных технологий [11].

Все вышеперечисленное создает очевидные предпосылки к развитию и прогрессированию заместительных методов в хирургии тазового дна.

Так появляются и реализуются в TVM-технологии (tension-free vaginal mesh) основы современной концепции хирургического лечения пролапса гениталий: «замены» старой разорванной тазовой фасции на новую, с фиксацией ее к прочным структурам малого та-

пола влагалища при ее отсутствии; II уровня – формированию дефектов тазовой фасции (лобково-шеечной и прямокишечно-влагалищной), что клинически проявляется цистоцеле, высоким ректоцеле, энтероцеле. Нарушение же поддержки дистального III уровня может проявляться в виде уретроцеле, гипермобильности уретры, нижнего ректоцеле или опущения промежности (промежностное ректоцеле) [18].

Именно специфические дефекты упомянутых выше фасций становятся причиной различных форм опущения и выпадения тазовых органов. Паравагинальные, поперечные, центральные, комбинированные дефекты лобково-шеечной фасции, описанные А. С. Richardson в 70-х годах XX века [31], требуют четкой дифференцировки в диагностике цистоцеле и апикальных форм пролапса гениталий, что позволяет адекватно подойти к комплексному хирургическому лечению.

ПАРАВАГИНАЛЬНЫЕ, ПОПЕРЕЧНЫЕ, ЦЕНТРАЛЬНЫЕ, КОМБИНИРОВАННЫЕ ДЕФЕКТЫ ЛОБКОВО-ШЕЕЧНОЙ ФАСЦИИ ТРЕБУЮТ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В ДИАГНОСТИКЕ ЦИСТОЦЕЛЕ И АПИКАЛЬНЫХ ФОРМ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ, ЧТО АДЕКВАТНО ПОДВОДИТ К КОМПЛЕКСНОМУ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

за. Таковыми в переднем отделе при трансвагинальном протезировании элементов лобково-шеечной фасции становятся обтураторная мембрана, внутренняя запирающая мышца, при использовании модификаций – крестцово-остистые и крестцово-маточные связки. При протезировании ректовагинальной фасции в заднем отделе – крестцово-остистые связки.

В рамках концепции появляется термин «экстраперитонеальный неофасциогенез» [5], емко и точно отражающий суть оперативной техники, объединяющей элементы крестцово-остистой фиксации, паравагинальной реконструкции с протезированием несостоятельных лобково-шеечной или ректовагинальной фасции синтетическим имплантом – неофасцией (рис. 1).

Данной методикой формируется нормальная анатомия трехуровневой поддержки женских половых органов, детально описанная J.O.L. DeLancey в начале 90-х годов прошлого века [9] (рис. 2). Согласно этой теории апикальная часть влагалища и матка (I уровень по DeLancey) поддерживаются благодаря крестцово-маточно-кардинальному комплексу. Средний сегмент влагалища (II уровень по DeLancey) спереди подвешивается к боковым стенкам таза за счет тазовой фасции и пучка плотной соединительной ткани – сухожильной дуги тазовой фасции, натянутой между седалищной остью и ветвью лобковой кости; задняя же стенка влагалища натянута за счет влечения волокон в прямокишечно-влагалищную порцию тазовой фасции. Дистальный сегмент влагалища (III уровень) влетается волокнами в мочеполовую диафрагму.

Согласно подобному делению, формирование различных клинических форм пролапса тазовых органов объясняется нарушениями в поддерживающих структурах соответствующего уровня. Так, поражение I уровня ведет к опущению, выпадению матки или ку-

В этой связи сложно переоценить значение дополнительных методов обследования в диагностике функциональных тазовых расстройств. Ведь именно комплексное обследование позволяет зачастую реализовать принцип интегрального и одновременно дифференцированного, «индивидуального» подхода в лечении каждой пациентки, когда выполнением сочетанных операций, адекватной терапевтической послеоперационной поддержкой удается избежать женщину от целого ряда урогинекологических, проктологических проблем.

Влагалищное, промежностное УЗИ в покое, при напряжении позволяют оценить состояние тазового дна, органов, вовлеченных в грыжевой мешок, мышц (диастаз между пучками m.levator ani, истончения m.bulbocavernosus), нижних мочевыводящих путей: величину уретровезикального угла, явления гипермобильности уретры, определить форму цистоцеле, косвенно свидетельствующую о дефектах лобково-шеечной фасции [3], а высокая разрешающая способность ультразвуковой аппаратуры и 3D-реконструкция дают представление о сохранности мускулатуры уретры и парауретральной зоны, наличии рубцовых изменений. При исследовании заднего отдела тазового дна методика позволяет судить о наличии дефектов ректовагинальной перегородки с формированием ректо-энтероцеле, избыточного, инвагинирующего ректального «кармана», реализующегося синдромом обструктивной дефекации.

Немаловажна роль уродинамических исследований. Нередко изменения, выявленные при их помощи, предшествуют клинической манифестации недержания мочи, диагностируя скрытые формы, обнажающиеся интраоперационно.

Изучение акта дефекации (дефекография, эвакуаторная проктография) является необходимым при наличии жалоб на нарушения дефекации в оценке ректоцеле,

наружного, внутреннего выпадения прямой кишки, сигмоцеле. Недостаточность анального жома предопределяет проведение сфинктерометрии. Признаки геморроя, пролапса слизистой оболочки прямой кишки заставляют, рассматривая возможность симультанных вмешательств, консультировать пациентку проктологом.

Все большее значение в стандартах диагностики тазового пролапса приобретает статическая и динамическая МРТ. Положение тазовых органов описывается в соответствии с принятой системой координат Cartesian [35]. Совокупно с УЗИ методика определяет несостоятельность тазовых фасций (паравагинальные, поперечные, дистальные, срединные дефекты), позволяет визуализировать органы, вовлеченные в грыжевой мешок. Проведение данного исследования обязательно перед оперативным лечением для интегральной оценки всех нарушений, считают авторы [19].

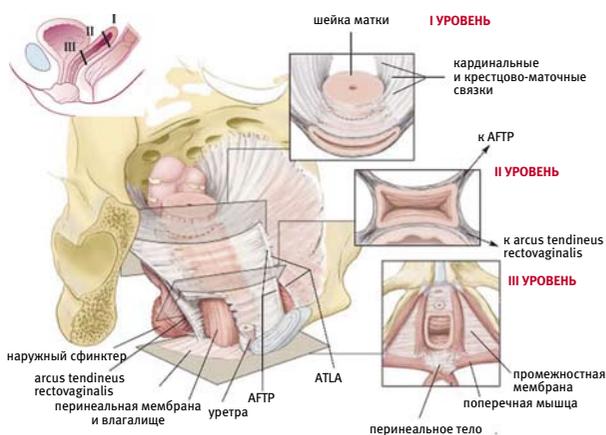


Рис. 2. Три уровня поддержки влагалища по DeLancey. Срезы проведены перпендикулярно влагалищной оси. АТФР – arcus tendineus fascia pelvis, АТЛА – arcus tendineus m. levator ani

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЧАСТО ВОЗНИКАЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ СОЧЕТАННЫХ ОПЕРАЦИЙ У ОДНОЙ БОЛЬНОЙ. ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТАКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРЕИМУЩЕСТВА ВЛАГАЛИЩНОГО ДОСТУПА СТАНОВЯТСЯ ОЧЕВИДНЫМИ

Так, дефекография и МРТ-дефекография в наших исследованиях позволяли объективно оценить состояние прямой кишки и в ряде случаев выявить синдром обструктивной дефекации. В результате базовая операция по установке сетчатого имплантата была дополнена трансанальной степлерной слизисто-подслизистой нижнеампулярной резекцией прямой кишки по методу Longo для одновременной коррекции геморроя и удаления перерастянутой слизистой прямой кишки.

Интегральный подход в лечении реализуется выполнением сочетанных операций. Наиболее популярными, обоснованными и эффективными среди них становятся слинговые методики в коррекции стрессовой и смешанной мочевой инконтиненции, степлерная трансанальная резекция слизистой прямой кишки по методу Longo, как в примере, описанном ранее, эффективная при высоких степенях геморроя, сочетании ректоцеле с синдромом обструктивной дефекации.

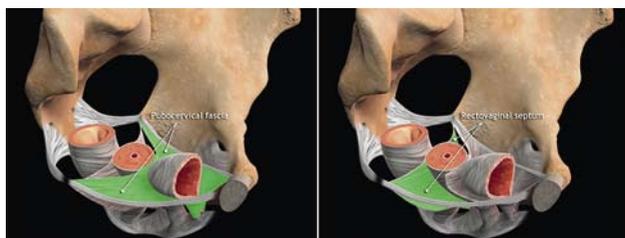
Так, спектр комбинированных операций, выполненных на органах малого таза трансвагинальным доступом одновременно с установкой сетчатого имплантата, в нашем исследовании (n = 500) был достаточно широк: влагалищная экстирпация матки, радиоволновая конизация шейки матки, ампутация шейки матки по Штурмодорфу, манчестерская операция, крестцово-остистая фиксация, кульдопластика по McCall трансанальная степлерная резекция слизистой прямой кишки по методу Longo, уретропексия свободной синтетической петлей, стерилизация, лапароскопическая холецистэктомия, герниопластика, флебэктомия, а также аппендэктомия трансвагинальным доступом при выполнении гистерэктомии.

Действительно, в клинической практике часто возникает необходимость выполнения сочетанных операций у одной больной. Так, сочетание гинекологической

и урологической патологии, например миомы матки и генитального пролапса, осложненного недержанием мочи, диктует необходимость выполнения сложной комбинированной урогинекологической операции, направленной на удаление миомы, коррекцию пролапса и стрессового недержания мочи. При выполнении таких операций преимущества влагалищного доступа становятся очевидными, как никогда. Продолжительные по времени, большие по объему хирургического вмешательства и кровопотере операции становятся менее травматичными при их выполнении через влагалище и при использовании проводниковой анестезии [4].

Выбор метода обезболивания определялся, в первую очередь, соматическим статусом пациенток. Наше предпочтение остается за регионарной анестезией – спинномозговой (СМА), эпидуральной (ЭПА) или их комбинацией как методами, сочетающими отличную анестезию и хорошую мышечную релаксацию. Только в нашем исследовании (n = 500) регионарные методы анестезии применялись в 90,8%, причем в 44,6% использовали комбинацию ЭПА и СМА. От регионарных методов отказывались при симультанной лапароскопической холецистэктомии и в тех ситуациях, когда возникали технические сложности с ее проведением в связи со сколиозом и травмами позвоночника.

Здесь необходимо подчеркнуть значимые, на наш взгляд, преимущества регионарной анестезии. Именно СМА и ЭПА наиболее показаны больным с избыточной массой тела, при респираторных заболеваниях, сахарном диабете, заболеваниях печени и почек. Также при ЭПА и СМА снижается интраоперационная кровопотеря, что очень важно для больных с исходной анемией. Следует принять во внимание и снижение риска возникновения тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, интраоперационной кровопотери, на→



Лобково-шеечная и прямокишечно-влагалищная фиксации

рушения функции кишечника в послеоперационном периоде. К тому же комбинированный метод регионарной анестезии позволяет уменьшить применение анальгезирующих препаратов в послеоперационном периоде.

Отдельного внимания заслуживает активно дискутируемый в настоящее время вопрос возможности ис-



МРТ визуализация пролапса гениталий. Цистоцеле и апикальный пролапс

вершенствования TVM-технологии не только эффективно предотвращают нарушение половой функции, но и способствуют статистически достоверному улучшению последней [32].

Частота ранения смежных органов, кровотечений при реализации методики не превышают таковые при

МОДИФИКАЦИИ И УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ TVM-ТЕХНОЛОГИИ НЕ ТОЛЬКО ЭФФЕКТИВНО ПРЕДОТВРАЩАЮТ НАРУШЕНИЕ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ, НО И СПОСОБСТВУЮТ СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНОМУ УЛУЧШЕНИЮ ПОСЛЕДНЕЙ. МЕТОД TVM ОБЕСПЕЧИВАЕТ ВСЕ МЕНЬШУЮ ЧАСТОТУ ОСЛОЖНЕНИЙ

пользования заместительных технологий у молодых пациенток. Ведь акцентами данной возрастной категории становятся высокая частота осложненных, агрессивных, порой тотальных форм тазового пролапса на фоне биохимически, иммуногистохимически подтвержденной системной несостоятельности соединительной ткани более чем в 20% [32] и необходимость проведения органосохраняющих операций, единственных и максимально эффективных, при этом потенциально не имеющих отрицательного влияния на половую жизнь пациентки.

Споры и исследования в этой области зачастую становятся основополагающими контраргументами в перинеологии репродуктивного возраста. Однако данные метаанализов, прогрессивно появляющиеся в последнее время, утешительны, в какой-то мере революционны. Случаи послеоперационной диспареунии авторы практически единодушно ассоциируют в большей степени с осуществлением кольпотомии-ррафии, нежели с установкой протеза [28]. Тем более что современные методики установки имплантов придерживаются принципа минимального рассечения тканей, когда к месту назначения материал может быть доставлен через небольшой туннель.

Новые методики, достигая 95–100% эффективности [25], бесспорно, имеют ряд специфических, неспецифических, операторзависимых осложнений и побочных эффектов.

Так, основными из специфических, ассоциированных с внедрением протеза, являются варианты неполного заживления, эрозии слизистой влагалища над поверхностью импланта, протрузии последнего.

Отрицательные влияния на половую функцию посредством укорочения влагалища, сопутствующего развитию диспареунии, как было описано выше, специфическими не являются. Напротив, модификации и усо-

коррекции пролапса другими оперативными приемами [26]. Наоборот, развиваясь и эволюционируя, метод TVM обеспечивает все меньшую частоту данных осложнений.

В коррекции гиперактивности детрузора, сохраняющейся после устранения пролапса или формирующегося *de novo*, высокую эффективность продемонстрировали антимускариновые препараты и аналоги, реже – инъекции в детрузор ботулинического токсина типа А.

В рамках послеоперационной реабилитации широко используются физиотерапевтические процедуры, комплексы ЛФК и влагалищных упражнений, различные виды миостимуляции и bio-feed-back-терапия.

В завершение необходимо отметить, что за несколько лет существования описанной методики эффективность и безопасность ее прогрессивно увеличиваются. Обобщенный последними сравнительными исследованиями положительный опыт ее применения позволяет рекомендовать оперативную технику к широкому применению [23]. А нарастающий интерес специалистов в сфере тазовой хирургии создает основу для новых исследований и открытий на пути улучшения методики, успешной борьбы с возникающими осложнениями, что, без сомнения, приведет к улучшению качества жизни пациенток и удовлетворению профессиональных амбиций докторов. ■

Литература

1. Радзинский В. Е., Дурандин Ю. М., Гагаев Ч. Г. и др. *Перинеология*. – М., 2006.
2. Смольнова Т. Ю., Буянова С. Н., Савельев С. В. и др. *Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин* // *Клин. мед.* – 2003. – № 8. – С. 42–48.
3. Чечнева М. А. *Клиническое значение ультразвукового исследования в диагностике стрессового недержания мочи*. Автореф. М., 2000; 21.

4. Шалаев О. Н. Хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки и генитального пролапса с использованием влагалищного оперативного доступа. Дис. М., 2004.
5. Шалаев О. Н., Царьков П. В., Васильева Т. Б. и др. Экстраперитонеальный неофасциогенез у женщин репродуктивного возраста. *Рос. вестн. акуш.-гин.* 2008; спецвыпуск: 69.
6. Boyles H. S., Edwards S. R. Repair of the anterior vaginal compartment // *Clin Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 48. – P. 682–690.
7. Buchsbaum G. M., Ducy E. E., Kerr L. A. et al. Pelvic organ prolapse in nulliparous women and their parous sisters // *Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 108. – N6. – P. 1388–93.
8. Carley M. E., Schaffer J. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with Marfan or Ehlers-Danlos syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 2005;182:1021–3.
9. DeLancey JOL et al. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance imaging after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2003; 101:46.
10. DeLancey JOL. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improved prevention and treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192 (5):1488–1495.
11. De Tayrac R et al. Combined genital prolapse repair reinforced with a polypropylene mesh and tension-free vaginal tape in women with genital prolapse and stress urinary incontinence: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 83 (10):950–4.
12. Deval B., Rafii A., Poilpot S. et al. Prolapse in young woman: study of risk factors // *Gynaec. Obstet. Fertile.* – 2002. – Vol. 30 – N 9. – P. 673–676.
13. Dietz H. P. Rectocele or stool quality: what matters more for symptoms of obstructed defecation? *Techniques in coloproctology.* Springer Milan 1123–6337 (Print) 13 (4). 2009; 265–268.
14. Dietz H. P., Clarke B. Prevalence of rectocele in young nulliparous women Australian and New Zealand // *Journal of Obstetrics and Gynaecology* – 2005. – Vol. 45.N 5. –P. 391–394.
15. Diez-Itza I., Aizpitarte I., Becerro A. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse after vaginal surgery: a review at 5 years after surgery // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* – 2007. – Vol. 18. – N 11. – P.1317–24.
16. Epstein L. B., Graham C. A., Heit M. H. Systemic and vaginal biomechanical properties of women with normal vaginal support and pelvic organ prolapse // *Am J Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol.197. –P. 165.
17. Fialkow M. F. et al. Lifetime risk of surgical management for pelvic organ prolapse or urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008 Mar;19 (3):437–40 Epub 2007 Sep 26.
18. Fornell E. U., Matthiesen L., Sjodahl R. & Berg G. Obstetric anal sphincter injury ten years after: subjective and objective long term effects // *BJOG.* – 2005. – Vol.112. – P. 312–316.
19. Hsu Y., Fenner D. E., Weadock W. J., DeLancey J. O. Magnetic resonance imaging and 3-dimensional analysis of external anal sphincter anatomy // *Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 106. – N 6. – P. 1259–65.
20. Hunskar S., Burgio K., Clark A., et al., Epidemiology of urinary and fecal incontinence and pelvic organ prolapse. In: Abrams P., Cordozo L., Kowry S., Wein A. (eds), 3rd International Consultation on Incontinence. 1st ed. Paris: Health Publication Ltd, 2005.
21. Klinge U., Klosterhalfen B., Muller M., Schumpelick V. Foreign body reaction to meshes used for the repair of abdominal wall hernias // *Eur J Surg.* – 1999. – Vol.165. – P. 665–73.
22. MacLennan A. H., Taylor A. W., Wilson D. H. et al. The prevalence of pelvic floor disorders and their relationship to gender, age, parity and mode of delivery. *BJOG.* 2000 Dec;107 (12):1460–70.
23. Maher C., et al. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: A short version Cochrane review, *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;4:CD004014.
24. Melville J., Miller E. A., Fialkow M. F. et al. Relationship between patient report and physician assessment of urinary incontinence severity. *Am J Obstet Gynecol* 2005;189 (1):76–80.
25. Milani R., Salvatore S., Soligo M. et al. Functional and anatomical outcome of anterior and posterior vaginal prolapse repair with prolene mesh. *BJOG.* 2005;112:107–11.
26. Moore R. D. Vaginal Mesh Kits for Pelvic Organ Prolapse, Friend or Foe: A Comprehensive Review *The Scientific World Journal* (2009) 9, 163–189.
27. Morgan D. M. et al. Symptoms of anal incontinence and difficult defecation among women with prolapse and a matched control cohort *Am J Obstet Gynecol Volume 197, Issue 5, Pages 509.e1–509.e6* (November 2007).
28. Nieminen K., Hiltunen R., Heiskanen E. et al. Symptom resolution and sexual function after anterior vaginal wall repair with or without polypropylene mesh *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008 Dec; 19 (12):1611–6. Epub 2008 Aug 21.
29. Olsen A. L. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 1997 Apr; 89 (4):501–6.
30. Palm S. J. Pelvic organ prolapse. *The silent epidemic.* New York. Eloquent books. 2009.
31. Richardson A. C., Lions J. B., Williams N. L. A new look at pelvic relaxation *Am J Obstet Gynecol* 1976, 126: 568–573.
32. Sentilhes L. et al. Sexual function in women before and after transvaginal mesh repair for pelvic organ prolapse *International Urogynecology Journal* 19, Number 6 2008; 763–772.
33. Serment G. et al, Risk factors for genital prolapse in non-hysterectomized women around menopause. Results from a large cross-sectional study in menopausal clinics in Italy. *Progetto Menopausa Italia Study Group // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2000. – Vol. 93. – N 2. – P. 135–40.
34. Soderberg M. W., Falcomer C., Bystrom B. et al. Young women with genital prolapse have a low collagen concentration // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2004. – Vol. 83. – P. 1193–1198.
35. Summers A., Winkel L. A., Hussain H. K. et al. The relationship between anterior and apical compartment support 194, Issue 5. Pages 1438–1443 (May 2006).
36. Sundari T. K., Savitri R, A Bhavani, Women.s Experiences of Utero-Vaginal Prolapse: A Qualitative Study from Tamil Nadu, India // *Reproductive Health Matters Safe Motherhood Initiatives: Critical Issues.* – 1999. – P. 166–72.
37. Swift S., Woodman P., O'Boyle A., Kahn M., Valley M., Bland D. et al. Pelvic Organ Support Study (POSSST): the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol.192. – P. 795–806.
38. Tennstedt S. L., et al. Quality of life in women with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007;18 (5):543–549.
39. Valentim-Lourenco A., Henriques A., Ribeirinho A. L., Pereira-Coelho A., Graca L. M. Outcome (POP-Q) of pelvic organ prolapse with Prolift® prosthesis vs collagen prosthesis (Pelvicol®) vs classical anterior and/or posterior colporrhaphy-prospective study-International Continence Society symposium, abstracts. – 2007, Rotterdam.
40. Varma M. G., Brown J. S., Creasman J. M. et al. Fecal incontinence in females older than aged 40 years: who is at risk? *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 841–51.
41. Weber A. M., Walters M. D., Piedmonte M. R., Ballard L. A. Anterior colporrhaphy: a randomized trial of three surgical techniques // *Am J Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 185. – P. 1299–1306.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ



*И. А. АПОЛИХИНА, д. м. н., профессор, руководитель гинекологического отд. восстановительного лечения, ФГУ «НЦАГиП им. В. И. Кулакова» МЗиСР РФ,
Л. А. КОВАЛЕВА, к. м. н., Т. А. ТЕТЕРИНА
Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ ПМГМУ им. И. М. Сеченова*

Реферат

Инфекции мочевыводящих путей являются одной из актуальных проблем урогинекологии в связи с их высокой распространенностью, частыми рецидивами и влиянием не только на физическое здоровье женщины, но и на эмоциональную сферу, и на качество жизни в целом. В связи с этим широко изучаются свойства уропатогенов, анатомо-функциональные особенности урогенитального тракта у женщин, предрасполагающие факторы и влияние сопутствующих заболеваний на развитие инфекций мочевыводящих путей.

Особое внимание необходимо уделять своевременной диагностике и этиопатогенетическому направлению в терапии, в связи с тем, что для неосложненных инфекций мочевыводящих путей (НИМП) характерно рецидивирование, которое, как правило, в 90% случаев связано с реинфекцией. В настоящее время появились препараты для иммуноактивной терапии и профилактики рецидивирующих НИМП.

Ключевые слова: неосложненные инфекции мочевыводящих путей, уропатоген, цистит, этиопатогенетическая терапия, антибиотикотерапия, иммунотерапия и профилактика.

Проблема инфекций мочевыводящих путей в гинекологии сохраняет свою актуальность на современном этапе ввиду широкой распространенности, значительной частоты развития тяжелых и осложненных форм болезни и постинфекционных нарушений, особенно у женщин репродуктивного возраста.

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (НИМП) являются самыми частыми бактериальными инфекциями у человека. В течение года у 25–35% женщин в возрасте 20–40 лет имеет место по крайней мере

Abstract

Urinary tract infections considered the actual problem of urogynecology due to their high prevalence, frequent relapses and influence not only on the physical health of women, but also on the quality of life in general. Widely studied properties of uropathogens, anatomical and functional features of the urogenital tract in women, trigger factors and the influence of comorbidity on the development of urinary tract infections.

Particular attention should be paid to correct diagnosis and etipatogenetic therapy, because uncomplicated urinary tract infections (UUTI) is recurrent in 90%.

Currently the immunoactive therapy and prophylaxis of recurrent UUTI are provided.

Key words: uncomplicated urinary tract infections, uropathogen, ethiopathogenic therapy, cystitis, antibiotics, immunoactive therapy and prophylaxis.

один эпизод инфекции. Наиболее частым проявлением НИМП является острый цистит. В России за год регистрируется около 26–36 млн случаев острого цистита. Заболеваемость острым циститом составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания на 1 женщину в год [2].

Расширенная классификация НИМП учитывает этиологические и патогенетические аспекты, степень распространенности воспалительного процесса, степень морфологических изменений в стенке мочевого пузыря и особенности клинического проявления заболевания.

На сегодня в соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов (опубликованы в 2001 г., обновлены в 2010 г.) сформирована **клиническая классификация инфекций мочевых путей**, включающая следующие нозологии:

- неосложненную инфекцию нижних мочевых путей (острый неосложненный цистит);
- неосложненную инфекцию верхних мочевых путей (острый неосложненный пиелонефрит);
- осложненную инфекцию мочевых путей (с пиелонефритом или без);
- уросепсис;
- уретрит;
- специальные формы: простатит, эпидидимит, орхит.

При продолжительности симптомов у пациента более 7 дней и неэффективности адекватной антибиотикоте-

возбудителями острого цистита могут явиться *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus B, D, M. Tuberculosis*, *Treponema pallidum*. Не вызывает сомнения роль урогенитальной инфекции (*Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *N. gonorrhoeae*, *M. hominis*, *T. vaginalis*) в этиологии уретритов, циститов у женщин [1]. Надо отметить, что в 0,4–30% случаев при исследовании мочи у больных НИМП какая-либо патогенная микрофлора не выявляется.

Выделяют **предрасполагающие факторы** развития цистита у женщин:

- анатомо-физиологические особенности (короткий и широкий мочеиспускательный канал, близость к естественным резервуарам инфекции – анусу и влагалищу);
- активная половая жизнь;
- сопутствующие гинекологические заболевания, из-

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫМ ПРОЯВЛЕНИЕМ НИМП ЯВЛЯЕТСЯ ОСТРЫЙ ЦИСТИТ. В РОССИИ ЗА ГОД РЕГИСТРИРУЕТСЯ ОКОЛО 26–36 МЛН СЛУЧАЕВ ОСТРОГО ЦИСТИТА. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМ ЦИСТИТОМ СОСТАВЛЯЕТ 0,5–0,7 ЭПИЗОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ОДНУ ЖЕНЩИНУ В ГОД

рапии более 72 часов правомочно отнести заболевание к разряду осложненных.

Отдельное место среди инфекций мочевых путей занимает **хронический цистит**. Выделяют следующие формы хронического цистита:

- **хронический латентный цистит**
 - а) хронический латентный цистит со стабильно латентным течением (отсутствие жалоб, лабораторных и бактериологических данных, воспалительный процесс выявляется только эндоскопически);
 - б) хронический латентный цистит с редкими обострениями (активизация воспаления по типу острого, не чаще 1 раза в год);
 - в) латентный хронический цистит с частыми обострениями (2 раза и более в год по типу острого или подострого цистита);
- **собственно хронический цистит** (персистирующий) – положительные лабораторные и эндоскопические данные, персистирующая симптоматика при отсутствии нарушения резервуарной функции мочевого пузыря;
- **интерстициальный цистит** (стойкий болевой симптомокомплекс, выраженная симптоматика, нарушение резервуарной функции мочевого пузыря).

Неосложненная инфекция нижних мочевых путей (**острый цистит**) является наиболее распространенной формой инфекции мочевыводящей системы и представляет собой гнойно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевого пузыря.

Наиболее частыми возбудителями острого цистита являются грамотрицательные энтеробактерии, среди которых в 70–95% случаев выявляется *Escherichia coli*. В 5–20% случаев (особенно у молодых женщин) диагностируется *Staphylococcus saprophyticus*. В редких случаях

меняющие нормальную экосистему влагалища (воспалительные процессы, гормональные нарушения);

- контрацепция спермицидами.
- Многочисленными зарубежными и отечественными исследователями [3, 5, 6, 7] подтверждена доминирующая роль восходящего инфицирования мочевого пузыря при возникновении острого цистита у женщин, по сравнению с гематогенным, лимфогенным и уриногенным (нисходящим) путями.

Важным патогенным фактором в развитии инфекции мочевых путей является адгезия бактерий к уроэпителиальным клеткам, которая реализуется в двух вариантах:

- а) сосуществование с клеткой хозяина объединенным гликокаликсом (персистенция);
- б) повреждение гликокаликса и контакт с клеточной мембраной.

Важно отметить, что адгезированные микроорганизмы обычно не выявляются, так как не создают колоний на питательных средах, в связи с чем происходит недооценка их наличия в диагностике рецидивов инфекции. Уропатогенные штаммы кишечной палочки содержат белковые структуры (адгезины, пилины), ответственные за адгезивную способность бактерий. Посредством фимбрий микроорганизмы связываются друг с другом и передают генетический материал – плазмиды, с которыми транспортируются все факторы вирулентности. Уропатогенные штаммы кишечной палочки различаются адгезинами (фимбриальные и нефимбриальные). Различные типы адгезинов I, P, S, AFA имеют определенную тропность к различным видам эпителия. Штаммы кишечной палочки – носители адгезина P прочно срастаются с переходным и плоским эпителием уретры и проявляют тропность к паренхиме почки. Один штамм уропатогенной *E. coli* может →

синтезировать генетически разные адгезины. Многообразие защитных свойств бактерий обуславливает возможность персистенции микроорганизмов в мочеполовой системе человека.

Клиническими симптомами острого цистита являются боль внизу живота, резь, жжение при мочеиспускании, частое мочеиспускание малыми порциями, помутнение мочи и субфебрильная температура тела. При правильно подобранной терапии симптомы быстро купируются, однако для НИМП характерно частое рецидивирование, которое в 90% случаев связано с реинфекцией. Высокая частота рецидивирования объясняется следующими факторами:

- анатомо-физиологическими особенностями женского организма (короткая и широкая уретра, близость к естественным резервуарам инфекции – анус, влагалище);

(детрузорно-сфинктерная диссинергия, детрузорная арефлексия и др.);

- интравагинальная дистопия наружного отверстия уретры;
- затрудненный интроитус, уретрогеманальные спайки;
- снижение защитной функции уротелия (гипоэстрогения);
- эндометриоз, аденомиоз;
- псевдополипоз шейки мочевого пузыря;
- инфекционно-воспалительные заболевания половых органов (везикулит, кольпит, цервицит);
- онкологические заболевания (рак мочевого пузыря, опухоли гениталий);
- туберкулез.

Дифференциальная диагностика хронического цистита проводится с заболеваниями, имеющими сходную

В ЛЕЧЕНИИ ЦИСТИТА ДОЛЖНЫ УЧИТЫВАТЬСЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, НАПРАВЛЕННЫЕ, В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ, НА УСТРАНЕНИЕ ПРИЧИН ЧАСТОГО РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

- способностью грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре, к адгезии к клеткам эпителия, вследствие наличия фимбрий и ворсин;
- частыми сопутствующими гинекологическими заболеваниями – воспалительными процессами во влагалище, гормональными нарушениями, приводящими к дисбиозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры;
- генетической предрасположенностью;
- частотой половых актов и характером применяемых контрацептивов.

Диагноз острого цистита ставится на основании жалоб пациентки, данных анамнеза и результатов общего анализа мочи, хотя возможно назначение лечения и без лабораторного исследования. Культуральное исследование (посев) мочи с определением чувствительности возбудителя при впервые возникшем остром неосложненном цистите не показано. Однако при рецидиве заболевания или неэффективности корректно назначенной терапии данное исследование является обязательным [EAU guidelines, 2004, 2010]. При остром неосложненном цистите у женщины диагностическим критерием является наличие $>10^3$ КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи.

Основными задачами **диагностики в условиях стационара** являются бактериологическая верификация возбудителя и комплексная диагностика сопутствующих заболеваний, анатомических аномалий и функциональных расстройств, приводящих к нарушению уродинамики нижних мочевых путей, к которым относятся:

- склероз шейки мочевого пузыря;
- дистальный стеноз уретры;
- опущение органов малого таза (цистоцеле, ректоцеле);
- нейрогенные нарушения мочеиспускания

клиническую симптоматику:

- рак мочевого пузыря;
- туберкулез мочевой системы;
- аденомиоз;
- вульвовагинит;
- специфический уретрит.

В **лечении** цистита должны учитываться этиологические и патогенетические факторы, направленные, в первую очередь, на устранение причин частого рецидивирования инфекции нижних мочевых путей. Патогенетические методы лечения хронического цистита включают хирургическое лечение, направленное на коррекцию анатомических изменений и устранение причин нарушения уродинамики. Этиологическим лечением является антибактериальная терапия. При выборе антибактериального препарата 1-й линии для лечения НИМП необходимо учитывать спектр антимикробной активности, уровень антибиотикорезистентности в конкретном регионе, фармакокинетику антибиотика, профиль безопасности, фармакоэкономическую оценку режима и результаты сравнительных рандомизированных испытаний, доказывающих эффективность препарата [7]. Необходимо помнить, что прием антибактериального препарата нецелесообразен в связи с недостаточной эффективностью при резистентности к нему в популяции более 10–20% штаммов микроорганизмов.

Эффективность терапии острого цистита оценивается по исчезновению клинических проявлений заболевания, элиминации возбудителя (подтверждается негативным результатом бактериального посева мочи, нормализацией уровня лейкоцитов в анализах мочи) и отсутствию рецидивов. Многочисленными исследованиями показано, что использование короткого курса антибиотикотерапии выполняет все необходимые задачи лечения.

Согласно Федеральному руководству для врачей по использованию лекарственных средств, руководству Европейской и Американской урологических ассоциаций, используя принципы доказательной медицины, в лечении острого цистита используются следующие препараты: фторхинолоны, триметоприм-сульфаметоксазол, фосфомицин трометамол (однократно); у детей ингибиторзащищенные пенициллины и пероральные цефалоспорины I–III поколения, альтернатива – амоксициллин/клавуланат, нитрафурантоин, налидиксовая кислота, ко-тримоксазол; у беременных – цефалоспорины I–III поколения, фосфомицин трометамол (однократно) [4].

Наш опыт показал эффективность препаратов фосфоновой кислоты (Монурал) в лечении НИМП. Активный ингредиент Монурала – фосфомицина трометамол является антибиотиком широкого спектра, об-

выводящих путей при хирургическом вмешательстве, трансуретральных диагностических процедурах рекомендуется использование 1 пакета препарата Монурал за 3 часа до вмешательства и, при необходимости, повторно через 24 часа.

Наряду с рациональной антибактериальной терапией в стационарных условиях используют целый ряд дополнительных методов консервативного лечения. С целью коррекции аффективных реакций, обусловленных раздражительными симптомами у больных с выраженной психической лабильностью, целесообразно использовать трициклические антидепрессанты. В комплексной терапии широко применяют нестероидные противовоспалительные препараты, антигистаминные препараты, стабилизаторы тучных клеток, ангиопротекторы, антагонисты кининов, антихолинергические препараты, иммунотерапия препаратами, содержащими антигенный

НЕОБОСНОВАННОСТЬ И НЕРАЦИОНАЛЬНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИВОДЯТ К ХРОНИЗАЦИИ И НАРУШЕНИЯМ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ. ИХ ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИВОДИТ К НАРУШЕНИЮ ВЛАГАЛИЩНОЙ МИКРОФЛОРЫ И ФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

ладающим бактерицидным действием. Антибактериальный спектр действия фосфомицина трометамола *in vitro* включает большинство обычных грамположительных (*Enterococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyt.*, *Staphylococcus* spp.) и грамотрицательных (*E. coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp.) возбудителей. Механизм действия фосфомицина трометамола связан с подавлением первого этапа синтеза клеточной стенки бактерий. Являясь структурным аналогом фосфоэнола пирувата, фосфомицина трометамол вступает в конкурентное взаимодействие с ферментом N-ацетил-глюкозамино-3-о-энолпирувил-трансферазой, в результате чего происходит специфическое, избирательное и необратимое ингибирование этого фермента, что обеспечивает отсутствие перекрестной резистентности с другими классами антибиотиков и возможность синергизма с другими антибиотиками.

Показаниями к применению фосфомицина трометамола являются: острый бактериальный цистит, острые приступы рецидивирующего бактериального цистита; бактериальный неспецифический уретрит; бессимптомная массивная бактериурия у беременных; профилактика инфекции мочевыводящих путей при хирургическом вмешательстве и трансуретральных диагностических исследованиях.

Фосфомицина трометамол применяют один раз в сутки – 1 пакет (3 г) перорально натощак, растворяя в 1/3 стакана воды, за 2 часа до или после еды, предпочтительно перед сном, предварительно опорожнив мочевой пузырь. Курс лечения составляет 1 день. В более тяжелых случаях (пожилые пациенты, рецидивирующие инфекции) показан повторный прием препарата через 24 часа. С целью профилактики инфицирования моче-

материал типичных возбудителей, иммуномодуляторы и физиотерапевтические методики. В случае возникновения локальных симптомов дефицита эстрогенов целесообразно добавление к лечению эстрогенсодержащих вагинальных суппозиторий.

Однако несмотря на большой арсенал антибактериальных средств в последнее десятилетие отмечена тенденция к рецидивированию НИМП после первого эпизода примерно у 30% пациентов в течение полугода или года. Наиболее высок риск возникновения рецидива в течение двух месяцев после первого эпизода НИМП. Более того, лечение антибиотиками при каждом рецидиве может привести к появлению резистентных штаммов.

Необоснованность и нерациональность антибактериальной терапии являются факторами, приводящими к хронизации процесса и нарушениям иммунорегуляторных процессов. Кроме того, длительное применение антибактериальных препаратов приводит к нарушению влагалищной микрофлоры и флоры кишечника с развитием тяжелых дисбиозов.

Исследования по изучению распространенности и антибактериальной резистентности среди уропатогенов выявили, что *E. coli* и *Staphylococcus saprophyticus* являются самыми частыми уропатогенами и составили 90% среди 4342 женщин от 18 до 50 лет с диагнозом острый цистит. Распространенность резистентности *E. coli* следующая: более 20% к ампициллину, цефалотину и сульфаметазолу в каждый год исследования. К триметоприму и триметоприм-сульфаметазолу резистентность возросла с 9% в 1992 году до 18% в 1996 году. С 1992 по 1996 год отмечен статистически значимый рост устойчивости к ампициллину ($p < 0,002$), цефалотину, триметоприму и триметоприм-сульфаметазолу ($p < 0,001$). Для сравнения: распространенность резистент-

ности к нитрофурантоину, гентамицину и ципрофлоксацину составила от 0 до 2% и значительно не изменилась за последние 5 лет.

Поверхность слизистой оболочки мочевыводящих путей является прекрасной средой для роста бактерий, так как она теплая и влажная. Также она является одним из первых барьеров между патогенами и организмом. Однако антитела, которые эффективно борются с инфекционными агентами в крови и тканевых жидкостях (в основном IgG), не очень эффективны на поверхности слизистой оболочки. Плазмациты также могут вырабатывать IgA, которые перемещаются через мембраны слизистой оболочки и выходят на ее поверхность. Когда IgA транспортируется через слизистую, параллельно выделяется клеточный секрет и образуется sIgA, устойчивый к разрушению секретом слизистой, который предупреждает абсорбцию бактерий через эпителиаль-

Альтернативным подходом в лечении инфекций мочевыводящих путей является стимуляция собственных иммунных механизмов пациента, направленных против патогенной флоры, с помощью орального назначения иммунотерапевтических препаратов. Одним из таких препаратов является лиофилизированный белковый экстракт, полученный путем фракционирования щелочного гидролизата некоторых штаммов *E. coli*. В нем имеется небольшое количество сахаров, жирных и аминокислот, незначительное количество деградированных липополисахаридов и широкого спектра полипептидов, имеющих молекулярную массу в диапазоне от средних до высоких величин (примерно от 10 до 300 kD). Препарат выпускается в капсулах, каждая из которых содержит 6 мг стандартизированных иммуностимулирующих фракций (Уро-Ваксом, OM Laboratories, Женева, Швейцария).

МНОГОЧИСЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОДТВЕРДИЛИ КЛИНИЧЕСКУЮ ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ПОКАЗАЛИ КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ХОРОШУЮ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА УРО-ВАКСОМ

ный барьер, не позволяя им прилипнуть к поверхности эпителия [10, 12].

В 1994 году Service указывает: «На ту часть иммунной системы, которая продуцирует примерно 70% всех антител организма, практически не обращали никакого внимания, потому что ничего не было известно о том, как она работает. Это слизистая оболочка».

Считалось, что назначаемые перорально большие пептиды плохо абсорбируются и распадаются в ЖКТ, но в кишечнике есть лимфоидная ткань, через которую могут проникать крупные молекулы. Эти участки, называемые Пейеровыми бляшками, составляют более 25% поверхности ЖКТ и являются прекрасным местом для непосредственной абсорбции антигенов. Поэтому именно они являются точкой приложения при лечении пероральными иммуностимуляторами.

Пейеровы бляшки в лимфоидной ткани кишечника (GALT) были описаны Besredka (1927) и Tomasi и Bienenstock (1968). Они способны обеспечивать адекватный локальный иммунный ответ и производить определенные антитела для перорально назначаемых антигенов. Эпителий Пейеровых бляшек содержит микроскладчатые клетки (М-клетки), которые распознают иммуноактивные вещества и вводят их в контакт с первыми клеточными элементами иммунной системы, а именно антигенпредставляющими клетками (АПК), Т-клетками и В-клетками. В результате вырабатываются секреторные антитела, в частности sIgA, выделяющиеся в просвет кишки. sIgA также выделяются мембранами слизистой оболочки урогенитального, желудочно-кишечного и дыхательного трактов, а также слюнными и слезными железами. Поэтому в результате местной иммунизации в слизистой ЖКТ антитела к определенному антигену (антигенспецифичные антитела) могут появиться в тканях слизистой всего организма.

Уро-Ваксом назначается совместно с антибактериальными препаратами при лечении острой инфекции по 1 капсуле ежедневно в течение 3 месяцев и первые 10 дней каждого месяца через 3 месяца после основного курса для профилактики рецидивирования.

Многочисленные клинические исследования с участием как взрослых, так и детей подтвердили клиническую значимость иммунологических результатов и показали клиническую эффективность и хорошую переносимость препарата Уро-Ваксом.

К настоящему времени в пяти двойных слепых и семи открытых исследованиях с Уро-Ваксомом приняли участие 1259 человек. Параметры, по которым чаще всего оценивалась эффективность препарата, были следующими: это снижение эпизодов НИМП, применения антибиотиков, возникновения бактериурии (наличие \geq

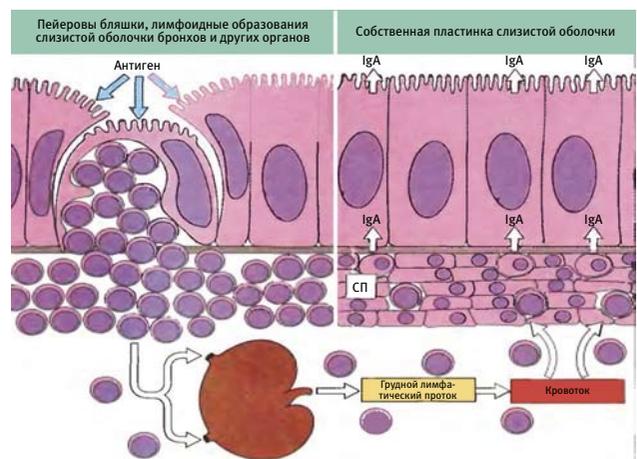


Рис. Эффективность Уро-Ваксома в снижении количества рецидивов цистита по сравнению с плацебо. Механизм действия Уро-Ваксома на уровне слизистой оболочки кишечника

105 бактерий/мл мочи), лейкоцитурии и дизурии (дискомфорт или боль при мочеиспускании) [12, 13, 14].

В исследовании, проведенном Ruckdeschel и Altwein (1992), участвовало 62 женщины. Оценивалась частота рецидивов до и после 6-месячного приема Уро-Ваксома. Показано, что до лечения Уро-Ваксомом у большинства пациентов возникали рецидивирующие инфекции 2–3 раза в течение 6 месяцев, в то время как во время исследования это случалось 0–1 раз. Более того, в период исследования снизилась частота возникновения и выраженность симптомов НИМП во время лечения и через 3 месяца после лечения. Отмечена хорошая переносимость: только у пяти пациентов (8%) наблюдались нежелательные явления: тошнота (n=2), субфебрилитет (n=2) и диарея (n=1).

В нескольких исследованиях оценивалась эффективность Уро-Ваксома в режиме иммуноактивной профилактики. В открытом исследовании Schneider (1990) изучал воздействие Уро-Ваксома у 116 пациенток (средний возраст 35,6 года) с неосложненным циститом. Примерно 25% этих пациенток были отобраны кучастью в исследовании при отсутствии у них инфекции. Через 3 месяца лечения Уро-Ваксомом и через 3 месяца после периода наблюдения они получали профилактический курс Уро-Ваксома на протяжении первых 10 дней каждого месяца в течение полугодия. Средний показатель частоты НИМП упал с 3,4 в период до начала исследования до 1,2 в период исследования. И только некоторые пациентки отмечали возникновение нежелательных явлений: незначительные проблемы со стороны ЖКТ или тошноту.

Rugendorff в 1992 году оценили 89 пациенток (средний возраст 37,5 года), которые получали Уро-Ваксом в течение 3 месяцев и наблюдались после лечения на протяжении полугодия. Этот период наблюдения был увеличен на дополнительные 6 и 18 месяцев у 77 и 14 пациенток соответственно. 18 пациенток получали профилактический курс Уро-Ваксома через 3 месяца после прекращения первичного курса лечения. Они получали препарат в течение первых 10 дней каждого месяца 3 месяца подряд. У пациенток с НИМП (n = 74), которые не принимали Уро-Ваксом в режиме иммуноактивной профилактики (n = 56), показатель рецидивов был ниже на протяжении 0–12 месяцев по сравнению с началом исследования и затем постепенно увеличивался с 13-го по 24-й месяц, но тем не менее был ниже, чем этот же показатель до лечения. Однако у пациенток с НИМП, которые принимали Уро-Ваксом в режиме иммуноактивной профилактики (n = 18), число рецидивов оставалось более низким на протяжении всего периода исследования. Профилактический курс назначался с 7-го месяца и разница в показателях частоты рецидивов между пациентками с НИМП, которые получали профилактический курс Уро-Ваксома, и теми, кто его не принимал, была статистически значимой (p < 0,01).

Та же самая ситуация в отношении частоты возникновения рецидивов наблюдалась по степени бактериурии и применения антибиотиков. E. coli была самым распространенным возбудителем инфекций как нижних, так и верхних мочевыводящих путей. Только у 2%

(2/89) пациентов отмечались незначительные побочные эффекты со стороны ЖКТ.

Курс иммуноактивной профилактики с использованием Уро-Ваксома (первые 10 дней каждого месяца через 3 месяца после 3-месячного курса лечения) продлевает профилактическое действие Уро-Ваксома [7, 10, 11, 12, 14].

Таким образом, своевременная диагностика и лечение неосложненных инфекций мочевыводящих путей требует комплексного подхода, включающего этиологические, патогенетические и иммунологические аспекты, соблюдение которого позволит минимизировать количество рецидивов. ■

Литература

1. Baier W, Sedelmeier EA, Bessler WG. Studies on the immunogenicity of an *Escherichia coli* extract after oral application in mice. *Arzneim Forsch Drug Res* 1997; 47: 980–985.
2. Bosch A, Benedi VJ, Pares R, Jofre J. Enhancement of the humoral immune response and resistance to bacterial infection in mice by the oral administration of a bacterial immunomodulator (OM-89). *Immunopharm Immunotoxic* 1988; 10: 333–343.
3. Bottex C, Boyer G, Fontanges R. Efficacy of an immunomodulator in compensating antibiotic-induced immunosuppression. *Int J Immunopath Pharmacol* 1989; 2: 41–48.
4. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2003 Oct; 22 Suppl. 2: 49–52.
5. Schultz HJ, McCaffrey LA, Keys TF, Nobrega FT. Acute cystitis: a prospective study of laboratory tests and duration of therapy. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 391–397.
6. Staats HF, Jackson RJ, Marinaro M, Takahashi I, Kiyono H, McGhee JR. Mucosal immunity to infection with implications for vaccine development. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 572–583.
7. Stamm WE. Urinary tract infections and pyelonephritis. In: *Principles of Internal Medicine, 14th edition.* Harrison TR et al, Eds. New York USA: McGraw-Hill, 1998; 817–822.
8. Tammen H, Frey Ch. Treatment of recurrent urinary tract infections with Uro-Vaxom®. Open multicenter study with 521 patients. *Urologe B* 1988; 28: 294–296.
9. Uncomplicated urinary tract infections in adults. *EAU Guidelines on urological infections.* 2010; p. 11–26.
10. Uncomplicated UTIS in adults. E.A.U. Guidelines on urinary tract and male genital tract infections. 2004; p. 9–14.
11. Загребина О. С. Этиологическое значение *Ureaplasma urealyticum* в развитии воспалительных процессов половых и мочевых органов у женщин: Дис. канд. мед. наук. М., 2001; С. 8–20, 130–6.
12. Лоран О. Б., Силякова Л. А., Косова И. В. Лечение и профилактика хронического рецидивирующего цистита у женщин *Consilium Medicum*, № 7, 2004. – С. 5–26.
13. Перепанова Т. С., Кудрявцев Ю. В., Хазан П. Л. *Consilium Medicum Прил. Урология.* 2002. – С. 5–9.
14. Страчунский Л. С., Рафальский В. В., Сехин С. В., Абрамова Э. Р. *Урология.* 2002; 2: 8–14.

ЛИПОПРОТЕИД(А) – НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА



М. В. ЕЖОВ, д. м. н., профессор, старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГУ «РКНПК» МЗиСР РФ

Реферат

Изучение роли липопротеида(а) [Лп(а)] в атеротромбогенезе является актуальной и до конца не решенной задачей современной кардиологии. Наличие в составе Лп(а) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) определяет его проатерогенный потенциал. Протромботические свойства частицы Лп(а) связаны с наличием в его составе апоБелка(а), гомологичного плазминогену. Имеются указания на ассоциацию высокого уровня Лп(а) с проходимость артерий после баллонной коронарной ангиопластики и стентирования и поражением венозных анастомозов после операции коронарного шунтирования. Однако данных в отношении прогностической значимости Лп(а) у больных после реваскуляризации миокарда недостаточно. В последние годы представлены результаты нескольких проспективных, генетических исследований о связи Лп(а) с наличием и развитием ишемической болезни сердца (ИБС). Они нашли свое отражение в опубликованном в декабре 2010 года консенсусе экспертов Европейского общества атеросклероза. Лп(а), как и ЛНП, имеет причинную связь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ИБС. Рекомендовано определение уров-

ня Лп(а) у лиц умеренного или высокого риска развития ИБС: с преждевременным развитием ССЗ, семейной гиперхолестеринемией, семейным анамнезом ССЗ или высокого уровня Лп(а), рецидивами сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на терапию статинами; у лиц, имеющих $\geq 3\%$ 10-летний риск фатальных ССЗ согласно европейским рекомендациям и/или $\geq 10\%$ 10-летний риск фатальной и нефатальной ИБС в соответствии с американскими рекомендациями. В лечении пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза и гиперлиппротеидемией(а) после нормализации холестерина ЛНП рекомендуется снижать концентрацию Лп(а) менее 50 мг/дл, и в дополнение к статинам применять никотиновую кислоту в дозе 1,5–3,0 г/сут. ЛНП- или Лп(а)-аферез показаны, если не удастся добиться целевых значений ХС ЛНП с помощью статинов и нормализации уровня Лп(а) с помощью никотиновой кислоты. Необходимо проведение крупных рандомизированных исследований с применением методов, специфично снижающих уровень Лп(а).

Ключевые слова: липопротеид(а), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, Лп(а)-аферез.

Abstract

Investigation of the role of lipoprotein(a) [Lp(a)] in atherothrombogenesis is urgent and not yet solved objective of the modern cardiology. Pro-atherogenic potential of Lp(a) is determined by the presence of low density lipoproteins (LDLP) in Lp(a) composition. Prothrombotic properties of Lp(a) particle are due to the presence of apoprotein(a) similar to plasminogen. There are some indications on association between high level of Lp(a) and artery patency after balloon coronary angioplasty and stenting, as well as damage of venous anastomoses after coronary artery bypass graft. However, the evidence of prognostic value of Lp(a) in

the patients after myocardium revascularization is insufficient. Recently several prospective genetic studies were reported, in which the association between Lp(a) and presence and development of coronary heart disease (CAD) was investigated. The study results were reflected in expert consensus of the European Atherosclerosis Society, which was published in December 2010. Lp(a) determination was recommended for the persons with moderate to high CAD risk, such as patients with early CVD development, familial hypercholesterolemia, CVD or high Lp(a) level in family history, recurrent cardiovascular complications despite

stati therapy; patients with $\geq 3\%$ 10-year risk of fatal CVD according to European recommendations and/or $\geq 10\%$ 10-year risk of fatal and non-fatal CAD according to US recommendations. For the patients with clinical atherosclerosis manifestations and hyperlipoproteinemia(a) it is recommended to decrease Lp(a) level below 50 mg/dl after normalization of LDLP-cholesterol, and to use nicotinic acid at the dose level of 1.5-3.0 g/day in ad-

Изучение роли липопротеида(a) [Лп(a)] в атеро-тромбогенезе продолжает оставаться актуальной задачей и предметом пристального внимания в современной кардиологии. В последние годы представлены результаты нескольких проспективных исследований о связи Лп(a) с развитием ишемической болезни сердца (ИБС), а также работ, посвященных генетической роли апоБелка(a) [апо(a)] в развитии атеросклероза.

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ЛИПОПРОТЕИДА(A) В АТЕРО-ТРОМБОГЕНЕЗЕ ПРОДОЛЖАЕТ ОСТАВАТЬСЯ АКТУАЛЬНОЙ ЗАДАЧЕЙ И ПРЕДМЕТОМ ПРИСТАЛЬНОГО ВНИМАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ. В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕСКОЛЬКИХ ПРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Лп(a) имеет несколько физических и химических характеристик, подобных липопротеидам низкой плотности (ЛНП), за счет наличия в своем составе холестерина (ХС) и его эфиров (до 30–45% от общей массы) и одной молекулы апоБелка В100 (апоВ100) – ключевого компонента атерогенных липопротеидов [Utermann G., 1989]. Присутствие молекулы апоБелка (a) [апо(a)] в частице Лп(a) наделяет ее свойствами, отличными от ЛНП (рис. 1). Уникальность апо(a) состоит в том, что он не обнаруживается более ни в одном из классов липопротеидов и имеет высокую степень структурной гомологии с молекулой плазминогена [MacLean J.W. et al, 1987]. Ген, ответственный за синтез белка апо(a), локализован в шестой хромосоме рядом с геном плазминогена [Frank S.L. et al, 1988]. В отличие от других липопротеидов, Лп(a) находится под сильным генетическим контролем.

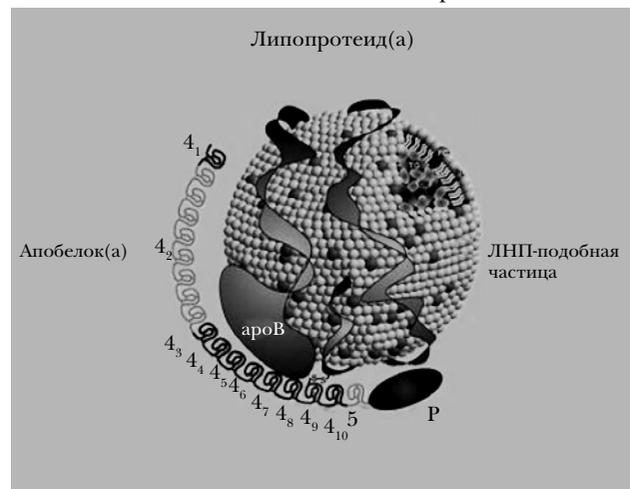


Рис. 1. Липопротеид(a) состоит из ЛНП-подобной частицы, которая ковалентно связана с апоБелком(a)

dition to statins. LDLP- or Lp(a) apheresis are indicated if LDLP-cholesterol target values could not be achieved with the use of statins, and if nicotinic acid therapy does not result in normalization of Lp(a) level. Large randomized studies are required, in which the method specifically reducing Lp(a) level will be used.

Keywords: lipoprotein(a), coronary heart disease, Lp(a)-apheresis.

Лп(a) в проспективных исследованиях

Несмотря на открытие этой частицы в 1963 году [Berg K., 1963], лишь в 80-е годы было опубликовано несколько работ, установивших связь концентрации Лп(a) с повышенным риском развития ИМ. В последующем в крупных проспективных исследованиях показано, что повышение уровня Лп(a) в крови более 25–30 мг/дл сопряжено с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений в 1,4–1,7 раза

как у больных ИБС, так и среди исходно здоровых лиц [Danesh J. et al, 2000]. Из 27 работ, вошедших в этот мета-анализ, шесть исследований проведены среди больных с имеющейся ИБС, в которых общее количество неблагоприятных исходов основного заболевания составило 1322, из них большая часть – 1042 – пришлась на долю 4S (the Scandinavian Simvastatin Survival Study) [Berg K. et al, 1997]; остальные исследования были малочисленны. В скандинавском исследовании 4S уровень Лп(a) был значительно выше в группе больных ИБС, нежели в группе контроля. Количество смертельных исходов в группе симвастатина значимо различалось в 4-й [самые высокие показатели Лп(a)] и 2-й (низкий уровень) квартилях уровня Лп(a) – 10,3 и 4,7% соответственно. При разделении всех больных, включенных в исследование, по медиане уровня Лп(a) на две равные группы количество смертельных исходов было достоверно больше при повышенном значении Лп(a). Корреляция исходного уровня Лп(a) с количеством коронарных событий наблюдалась как в группе лечения симвастатином ($p = 0,01$), так и в группе плацебо ($p = 0,005$). Тем самым исследователи подтвердили встречавшиеся на тот момент данные в литературе, что высокая концентрация Лп(a) в плазме крови является независимым генетически детерминированным фактором риска ИБС. Авторами был сделан вывод, что Лп(a) может рассматриваться как предиктор фатальных и нефатальных коронарных событий при вторичной профилактике атеросклероза [Berg K. et al, 1997].

В последующем связь между уровнем Лп(a) и клиническими исходами у больных ИБС изучалась в единичных работах. В исследовании Университета Умея (Швеция) оценили значение Лп(a) как предиктора прогноза у 1216 пациентов (995 мужчин, 221 женщина, средний возраст 59 лет) с доказанной с помощью ангиографии ИБС, которых наблюдали в среднем в течение 6,7 года [Glader →

SA et al, 2002]. АГ была у 45% больных, СД – у 14%, 17% курили, перенесли хотя бы 1 ИМ 53% пациентов. Общая смертность за это время составила 16,4% (16,5% – у мужчин, 16,3% – у женщин), большинство смертельных исходов (76%) имело сердечно-сосудистые причины. Высокий (более 30 мг/дл) уровень Лп(а) был установлен у 30% обследованной популяции, в среднем составил 25 мг/дл. При ГЛП(а) отмечено увеличение риска общей и сердечно-сосудистой смертности на 44% как в целой группе, так отдельно у мужчин. Количество женщин в исследовании было недостаточным для получения достоверных результатов.

Позднее были представлены результаты нескольких исследований, выполненных у различных категорий лиц без клинической ИБС. В американском проспективном Cardiovascular Health Study следили за судьбой 2375 женщин и 1597 мужчин старше 65 лет, не стра-

Лп(а), коронарное шунтирование и транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика

Большое количество работ в последние годы уделено изучению роли Лп(а) в течение заболевания у больных, перенесших операции коронарного шунтирования (КШ) или транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА).

В двух морфологических исследованиях обнаружено повышенное содержание апо(а) и апоВ в венозных шунтах [Cushing G.L. et al, 1989] и стенке восходящей аорты [Rath M. et al, 1988]. Отношение апо(а)/апоВ в ткани было в три раза выше такового в плазме, и накопление апо(а) в артериальной стенке позитивно коррелировало с уровнем Лп(а) сыворотки. По мнению авторов, Лп(а) вносит вклад в развитие атеросклероза венозных шунтов и в формирование бляшки в стенке артерии.

БОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО РАБОТ В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ УДЕЛЕНО ИЗУЧЕНИЮ РОЛИ ЛП(А) В ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (КШ) ИЛИ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНОЙ БАЛЛОННОЙ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ (ТБКА)

дающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. В течение семи лет наблюдения у мужчин, но не женщин, в верхней четверти Лп(а) получено увеличение общей смертности в 1,76 раза, смерти от сосудистых причин – в 2,5 раза, риска развития инсульта – в 3 раза [Agiyo A. et al, 2003]. В крупнейшем исследовании здоровья медсестер при наблюдении за 32 826 здоровыми медсестрами за восемь лет зарегистрировано 228 случаев ИБС [Shai I. et al, 2005]. С учетом всех показателей при многофакторном анализе риск развития ИБС возрастает два раза, если Лп(а) > 30 мг/дл. Введение в многофакторную модель Лп(а) независимо повышало информативность того, что обеспечивается традиционными липидными показателями и апоВ100 ($p = 0,006$).

В исследовании PRIME (Prospective epidemiological Study of Myocardial Infarction) участвовали 9133 мужчины 50–59 лет без ИБС, в течение пяти лет зарегистрировано 288 случаев ИБС (ИМ, коронарная смерть, стенокардия). После учета таких ФР, как ХС ЛНП и ЛВП, ТГ, СД, АГ и курение, Лп(а) сохранял достоверную связь с ИБС (ОР = 1,5). Было показано, что значимость высокого уровня Лп(а) возрастала при увеличении ХС ЛНП [Luc G. et al, 2005].

В the Copenhagen City Heart Study 9330 мужчин и женщин из общей популяции наблюдали в течение десяти лет, у 498 развился ИМ. Была отмечена прямая связь между уровнем Лп(а) и частотой развития ИМ: абсолютный 10-летний риск ИМ при уровне Лп(а) < 5 мг/дл был равен 10% у женщин и 19% у мужчин, при значениях более 120 мг/дл – 20 и 35% соответственно [Kamstrup P. et al, 2008].

Итак, данные большинства крупных клинико-эпидемиологических исследований свидетельствуют, что Лп(а) – независимый фактор риска коронарного атеросклероза.

В клинических исследованиях Hoff HF и соавт. (1988) и Агапов А. А. и соавт. (1996), Ильина Л. Н. и соавт. (1996) показали, что имеется достоверная связь между окклюзией венозных шунтов и повышенным уровнем Лп(а), причем в отечественных работах установлена связь с поражением анастомозов в первый год после операции.

Проспективные исследования не подтвердили этих данных. При наблюдении за 600 больными, перенесшими КШ, не установлено связи между предоперационной концентрацией Лп(а) и частотой годичных окклюзий как артериальных, так и венозных шунтов [Eristland J. et al, 1994]. В Англии 353 пациента (297 мужчин, 56 женщин, средний возраст 57 лет) наблюдались в течение пяти лет после КШ. Уровень Лп(а) не был связан с развитием смерти от кардиальных причин, нефатального инфаркта миокарда, стенокардии или окклюзии венозных шунтов [Skinner J.C. et al, 1997]. В другом пятилетнем проспективном исследовании участием более 800 больных после КШ, уровень Лп(а) был выше, чем в группе контроля, но не являлся предиктором смерти от ИБС [Linden T. et al, 1998]. В нашем исследовании мы наблюдали 263 больных после КШ в течение десяти лет. Высокий уровень Лп(а) проявил себя независимым предиктором смерти от ИБС и инфаркта миокарда с увеличением риска развития данных осложнений более чем в два раза [Ежов М.В. и соавт., 2010].

Результаты клинических исследований роли Лп(а) в развитии рестеноза после стандартной коронарной ангиопластики можно суммировать следующим образом [Yamamoto H. et al, 1995; Desmarais R.L. et al, 1995]:

- 1) уровень Лп(а) достоверно выше в группах больных с рестенозом;
- 2) рестеноз достоверно чаще встречается в группе больных с уровнем Лп(а) более 30 мг/дл;

- 3) между уровнем Лп(а) и степенью процента рестеноза существует положительная корреляция;
- 4) другие липиды крови не связаны с частотой рестеноза;
- 5) повышенный уровень Лп(а) коррелирует с возвратом клинических проявлений (стенокардии) после проведения ТБКА.

Возможными механизмами участия Лп(а) в процессе рестенозирования могут быть следующие:

- 1) подавление фибринолитической активности крови;
- 2) формирование тромба с высвобождением факторов роста;
- 3) ускорение пролиферации гладкомышечных клеток;
- 4) увеличение внеклеточного матрикса.

Чтобы выяснить эффективность снижения уровня Лп(а) и ХС ЛНП в профилактике рестеноза после ТБКА, было организовано исследование (Low-Density

формы диеты (высокохолестериновая, низкокалорийная, с пониженным содержанием жира, с мононенасыщенными жирными кислотами) практически не влияют на концентрацию Лп(а) сыворотки крови [Berglund L., 1995]. Несмотря на структурное сходство между Лп(а) и ЛНП, статины и фибраты не влияют на уровень Лп(а). Единственным средством, способным снизить концентрацию Лп(а) на 30–40% является ниацин. Использовать никотиновую кислоту для лечения атеросклероза начали в 60-е годы прошлого века. Так, еще с 1966 году в США проводилось многолетнее, многоцентровое (53 центра) исследование – Coronary Drug Project Study (CDP) [Canner P.L. et al, 1986]. В него были включены мужчины 30–65 лет, имевшие в анамнезе ИМ. Численность основной группы в каждом центре составила приблизительно 1100 человек, контрольная группа была в два раза больше. Среди исследуемых

ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ГРУППОЙ, ПОЛУЧАВШЕЙ НИАЦИН, ПРОДОЛЖАЛОСЬ ВОСЕМЬ С ПОЛОВИНОЙ ЛЕТ. ПРИМЕНЕНИЕ НИАЦИНА ПРИВЕЛО К УМЕНЬШЕНИЮ ЧАСТОТЫ НЕФАТАЛЬНОГО ИМ НА 27 ПРОЦЕНТОВ

Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) [Daida H. et al, 1994], результаты которого оказались впечатляющими. В группах больных без вмешательств после ТБКА и с изолированным применением ЛНП-афереза уровень рестеноза составил 38 и 37% соответственно. В группе больных, подвергшихся за два дня до и через пять дней после ТБКА ЛНП-аферезу в сочетании с терапией никотиновой кислотой и правастатином, были получены следующие результаты: удалось добиться существенного снижения концентрации ХС ЛНП и Лп(а). Если уровень Лп(а) снижался более чем на 50%, частота рестеноза составила 21%, а в подгруппе больных с Лп(а) > 30 мг/дл – 12%, если концентрация Лп(а) уменьшалась менее чем на 50%, частота рестеноза была 50%.

С началом эры стентов в середине 1990-х годов изменились понятия о механизме развития рестеноза. Если при баллонной ангиопластике ведущими процессами являются эластическое спадение (рекойл) и ремоделирование сосуда наряду с формированием тромба и миграцией гладкомышечных клеток, то установка стента препятствует быстрому уменьшению просвета сосуда, но при этом нарастает пролиферация неоинтимы [Hoffmann R. et al, 1996]. В работах, посвященных коронарному стентированию (КС), результаты о связи с Лп(а) с рестенозом, как правило, были негативными.

Таким образом, повышенный уровень Лп(а) может служить биохимическим маркером рестеноза после коронарной баллонной ангиопластики и годичных окклюзий венозных шунтов после операции коронарного шунтирования.

Возможности коррекции повышенного уровня Лп(а)

Уровень Лп(а) устойчив к обычным применяемым для снижения концентрации ЛНП подходам. Любые

препаратов были клофибрат, эстрогены и ниацин, при этом максимальная доза ниацина не превышала 3,0 г/сут. Проспективное наблюдение за группой, получавшей ниацин, продолжалось 8,5 лет. Применение ниацина привело к уменьшению частоты нефатального ИМ на 27% (по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо), инсультов – на 27%, потребности в хирургическом вмешательстве на сердце и сосудах – на 46%. Было решено продолжить наблюдение за больными обеих групп, но без приема плацебо и ниацина до 15 лет в общей сложности. В конце этого срока у больных, получавших длительно НК, смертность общая и от ИБС оказалась на 11% меньше, чем в контрольной группе. Средняя продолжительность жизни больных, получавших НК, за период наблюдения была больше на 1,63 года по сравнению с группой плацебо [Canner P.L. et al, 1986].

Точного механизма действия никотиновой кислоты в отношении Лп(а) на настоящий момент не установлено. Ниацин-зависимое снижение Лп(а) особенно очевидно у больных с гипертриглицеридемией. Известно, что ниацин подавляет активность липаз в жировых депо, тормозит синтез ЛНП и усиливает выведения из крови ТГ; увеличивает пул ЛВП за счет снижения скорости их распада. Однако одного этого феномена недостаточно для объяснения снижения уровня Лп(а) на фоне применения НК. Когда будет открыт механизм этого действия, появится и косвенное объяснение способа синтеза Лп(а) в печени, ожидаемая точка приложения препарата, принимая во внимание, что Лп(а) деградируется не через рецептор ЛНП [Scanu A., Vamba R., 2008].

В России зарегистрирован и применяется эндурацин (США) – таблетки никотиновой кислоты, заключенные в восковую матрицу. Доза 2,0 г этого препарата соответствует приему 3–6 г немодифицированной →

никотиновой кислоты, что привело к 10-кратному снижению случаев непереносимости препарата при сохранении всех положительных свойств. По данным российских исследователей эндурацин снижал уровень ХС ЛНП на 21%, ТГ – на 14%, Лп(а) – на 14%, увеличивал уровень апо АI на 12% и ХС ЛВП – на 12% [Р. Г. Оганов и соавт., 1993].

В лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГУ «РКНПК» под руководством профессора, д. б. н., Покровского С. Н. разработан уникальный метод высокоспецифического удаления Лп(а) из плазмы. В качестве лиганда при синтезе сорбента использовались моноспецифические поликлональные антитела барана к Лп(а) человека. Процедуры Лп(а)-афереза впервые в мире были проведены в России. Одна процедура позволяет снизить уровень Лп(а) на 88% [Pokrovsky S. et al, 1994].

et al., 2010]. Лп(а), как и ЛНП, имеет причинную связь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ИБС. Рекомендовано определение уровня Лп(а) у лиц умеренного или высокого риска развития ИБС: с преждевременным развитием ССЗ, семейной гиперхолестеринемией, семейным анамнезом ССЗ или высокого уровня Лп(а), рецидивами кардиоваскулярных осложнений, несмотря на терапию статинами; у лиц, имеющих $\geq 3\%$ 10-летний риск фатальных ССЗ согласно европейским рекомендациям и/или $\geq 10\%$ 10-летний риск фатальной и нефатальной ИБС в соответствии с американскими рекомендациями. В лечении пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза и гиперлипопротеидемией(а) после нормализации холестерина ЛНП рекомендуется снижать концентрацию Лп(а) менее 50 мг/дл и в дополнение к статинам применять никотиновую кислоту в дозе 1,5–3,0 г/сут.

НАКОПЛЕННЫЕ НА СЕГОДНЯ КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ О ТОМ, ЧТО ЛП(А) ЯВЛЯЕТСЯ НЕЗАВИСИМЫМ ФАКТОРОМ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В многоцентровом когортном немецком исследовании 120 больных с тяжелым течением ИБС и уровнем Лп(а) более 2,14 мкмоль/л (95 перцентиль, примерно 60 мг/дл) наблюдали на фоне применения максимальной липид-снижающей терапии ($5,6 \pm 5,8$ года) или ее комбинации с аферезом липидов ($5,0 \pm 3,6$ года). Применение экстракорпоральных методов лечения привело к снижению концентрации Лп(а) с 4,00 до 1,07 мкмоль/л (примерно со 120 до 30 мг/дл), $p < 0,0001$. Это сочеталось со снижением годичной частоты коронарных событий на одного пациента с 1,056 до 0,144 ($p < 0,0001$), или на 86%, в том числе ИМ на 97%, ЧКВ – на 91% и АКШ – на 89% [Jaeger V. et al, 2009].

В табл. 1 схематично представлены эффекты различных средств в отношении уровня Лп(а). В настоящее время ЛНП- или Лп(а)-аферез показаны, если не удастся добиться целевых значений ХС ЛНП с помощью статинов и нормализации уровня Лп(а) с помощью НК [Keller C., 2007].

В 2010 году опубликован консенсус экспертов Европейского общества атеросклероза, где Лп(а) признан независимым фактором риска ИБС [Nordestgaard B.

ЛНП- или Лп(а)-аферез показаны, если не удастся добиться целевых значений ХС ЛНП с помощью статинов и нормализации уровня Лп(а) с помощью никотиновой кислоты. Подчеркивается, что необходимо проведение крупных рандомизированных исследований в этом направлении с применением средства, снижающего уровень Лп(а).

Заключение

Подводя итог всему вышесказанному, можно сказать, что накопленные на сегодня клинико-экспериментальные данные свидетельствуют о том, что Лп(а) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Данных в отношении прогностической значимости Лп(а) у больных ИБС, включая перенесших эндоваскулярные вмешательства или коронарное шунтирование, недостаточно. При наличии гиперлипопротеидемии(а) одним из реальных подходов является воздействие на установленные факторы риска атеросклероза, в первую очередь агрессивное снижение концентрации ХС ЛНП. Снижение высокого уровня Лп(а) с помощью препаратов никотиновой кислоты может быть полезным и целесообразным у больных ИБС. Однако самый эффективный способ снижения Лп(а) – это специфическое удаление частиц с помощью Лп(а)-афереза. В соответствии с «Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр)» наличие гиперлипопротеидемии(а) > 60 мг/дл у больных ИБС в сочетании с рефрактерной к терапии гиперхолестеринемией является показанием к аферезу ЛНП и Лп(а)-аферезу. В настоящее время есть необходимость в проведении проспективных рандомизированных исследований с применением

Средство	Уровень Лп(а)
Диета	↔
Рыбий жир	↔↓
Статины	↔
Фибраты	↔↓
Никотиновая кислота	↓
L-карнитин	↔↓
Эстрогены/прогестины	↓
Аскорбиновая кислота	↔↓
Аферез	↓

Табл. 1. Возможности коррекции уровня Лп(а) с помощью различных средств

методов, способных существенно снизить уровень Лп(а). ■

Литература

1. Ariyo A. A., Thach C., Tracy R. Cardiovascular Health Study Investigators. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 2108–2115.
2. Berg K. A new serum type system in men – the Lp(a) system. *Acta Path. Microbiol. Scand* 1963; 59: 369–382.
3. Berg K., Dahlen G., Christophersen B., et al. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. // *Clin. Genet.* – 1997. – Vol. 52. – P. 254–261.
4. Berglund L. Diet and drug therapy for lipoprotein(a). *Curr. Opin. Lipidol* 1995; 6: 48–56.
5. Canner P. L., Berge K. G., Wenger N. K., et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986. – Vol. 8. – P. 1245–1255.
6. Cushing G. L., Gaubatz J. W., Nava M.-L. et al. Quantification and localization of apolipoproteins (a) and B in coronary artery bypass vein grafts resected at re-operation. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 593–603.
7. Daida H., Lee Y. J., Yokoi H. et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) by reducing lipoprotein(a) levels with low-density lipoprotein apheresis. *Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group.* *Am. J. Cardiol* 1994; 73: 1037–1040.
8. Danesh J., Collins R., Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082–1085.
9. Desmarais R. L., Sarembock I. J., Ayers C. R. et al. Elevated serum Lp(a) is a risk factor for clinical recurrence after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 1403–1409.
10. Eristland J., Arnesen H., Seljeflot I. et al. Influence of serum lipoprotein(a) and homocyst(e)ine levels on graft patency after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1994; 74(11): 1099–1102.
11. Frank S. L., Klisak I., Sparkes R. S. et al. The apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q2.6–2.7 in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum. Genet* 1988; 79: 352–356.
12. Glader C. A., Birgander L. S., Stenlund H., Dahlén G. H. Is lipoprotein(a) a predictor for survival in patients with established coronary artery disease? Results from a prospective patient cohort study in northern Sweden. *J Intern Med.* 2002; 252(1): 27–35.
13. Hoff H. F., Beck G. J., Skibinski C. I. et al. Serum Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery patients. *Circulation* 1988; 77: 1238–1244.
14. Hoffmann R., Mintz G. S., Dussailant G. R., et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. // *Circulation.* 1996. – Vol. 94. – P. 1247–1254.
15. Jaeger B. R., Richter Y., Nagel D., Group of Clinical Investigators. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein (a) levels and prevent major adverse coronary events. // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2009. – Vol. 6. – P. 229–239.
16. Kamstrup P. R., Benn M., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B. G. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 176–184.
17. Keller C. Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp(a): a review of Lp(a) as a risk factor and its management. // *Ther. Apher. Dial.* 2007. – Vol. 11. – P. 2–8.
18. Linden T., Taddei-Peters W., Wilhelmssen L. et al. Serum lipids, lipoprotein(a) and apo(a) isoforms in patients with established coronary artery disease and their relation to disease and prognosis after coronary by-pass surgery. *Atherosclerosis* 1998; 137(1): 175–186.
19. Luc G., Bard J. M., Arveiler D., PRIME Study Group. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. // *Atherosclerosis.* 2002. – Vol. 163. – P. 377–384.
20. MacLean J. W., Tomlinson J. E., Kuang W. J. et al. Sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132–137.
21. Nordestgaard B. G., Chapman M. J., Ray K., et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010; 31(23): 2844–2853.
22. Pokrovsky S. N., Sussekov A. V., Afanasieva O. I. et al. Extracorporeal immunoadsorption for the specific removal of lipoprotein (a) [Lp(a) apheresis]: preliminary clinical data. *Chem. Phys. Lipids* 1994; 67/68: 323–330.
23. Rath M., Niendorf A., Reblin T. et al. Detection and quantification of lipoprotein(a) in arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1988; 9: 579–592.
24. Scanu A., Bamba R. Niacin and Lipoprotein (a): facts, uncertainties, and clinical considerations. // *Am. J. Cardiol.* 2008. – Vol. 101 Suppl. – P. 44B–47B.
25. Shai I., Rimm E. B., Hankinson S. E., et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease among women: beyond a cholesterol carrier? // *Eur. Heart J.* 2005. – Vol. 26. – P. 1633–1639.
26. Skinner J. C., Farrer M., Albers C. J. et al. Serum Lp(a) lipoprotein concentration is not associated with clinical and angiographic outcome five years after coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 1997; 78(2): 131–135.
27. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; 246: 904–910.
28. Yamamoto H., Imazu M., Yamabe T. et al. Risk factors for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: role of lipoprotein(a). *Am. Heart J* 1995; 130: 1168–1173.
29. Асанов А. А., Власова Э. Е., Акчурун Р. С. и др. Ранние и годичные результаты коронарного шунтирования: связь с дислипотемией. *Кардиология* 1996; 12: 13–17.
30. Ежов М. В., Афанасьева О. И., Беневоленская Г. Ф. и др. Связь липопротеида(а) и фенотипа апоБелка(а) с атеросклерозом коронарных и сонных артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Тер. архив* 2000; 1: 28–32.
31. Ежов М. В., Сафарова М. С., Афанасьева О. И. и соавт. Высокий уровень липопротеида (а) как предиктор неблагоприятного прогноза в отдаленные сроки после операции коронарного шунтирования. *Кардиология* 2011; 1: 20–24.
32. Ильина Л. Н., Афанасьева О. И., Ежов М. В. и др. Связь уровня липопротеида(а) с проходимостью шунтов в течение первого года после операции коронарного шунтирования. *Кардиология* 1999; 10: 7–14.
33. Оганов Р. Г., Киселева Н. Г., Аронов Д. М. и др. Применение эндурацина, пролонгированной формы никотиновой кислоты, в коррекции атерогенной дислипидемии. // *Кардиология.* – 1993. – № 10. – С. 54–59.

ПРЕПАРАТЫ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА В АРСЕНАЛЕ КЛИНИЦИСТА



Ирина Вадимовна НЕСТЕРОВА, д. м. н., профессор,
врач-аллерголог, иммунолог
Российский университет дружбы народов,
Медицинский центр «МЕДСИ»

Реферат

Лекция посвящена использованию препаратов интерферона альфа в клинической практике. В ней приведены современные данные о работе системы интерферонов. Описаны особенности детекции вирусов паттернраспознающими рецепторами, активация синтеза и продукции интерферона альфа. Показаны основные эффекты влияния интерферона альфа: противовирусный, противоопухолевый, иммуномодулирующий и т. д. Более подробно говорится о реализации противовирусной защиты системой интерферонов. Продемонстрированы нарушения противовирусной защиты, индуцированные различными вирусами. Приведен достаточно подробный перечень препаратов, относящихся к препаратам ИФН альфа как естественного, так и рекомбинантного происхождения. Даны особенности их использования: парентерального, ректального, перорального, интраназального, наружного и конъюнктивного. Подробно описано использование с целью проведения противовирусной, а также интерферонзаместительной и/или интерферонкорректирующей терапии отечественного препарата – рекомбинантного интерферона альфа – виферона при различных вирус-ассоциированных заболеваниях. Приведены принципы использования препарата при первичных и приобретенных дефектах в системе интерферонов у пациентов с острыми вирусными, в т. ч. респираторными инфекциями, повторными ОРВИ, рецидивирующими или латентными инфекциями, в т. ч. герпесвирусными инфекциями.

Ключевые слова: интерфероны, интерферон альфа (ИФН α), вирусы, противовирусный эффект, рецепторы, интерферонотерапия, интерферонкорректирующая терапия.

Abstract

The lecture deals with the use of interferon alpha products in clinical practice. Modern information of interferon system functioning are given. Virus detection by pattern-identifying receptors, activation of interferon alpha synthesis and production are described. Major interferon alpha effects are shown: antiviral, antineoplastic, immunomodulatory etc. Implementation of antiviral protection by interferon system is discussed in more details. Disorders of antiviral protection induced by various viruses is demonstrated. Rather detailed list of the IFN alpha-based pharmaceutical preparations is given, both of natural and recombinant origin. The routes of administration: parenteral, rectal, oral, intranasal, external conjunctival are discussed. The use of domestic product recombinant interferon alpha – Viferon – for antiviral or interferon-replacement therapy in the patients with various virus-associated diseases is detailed. The principles of the product use for primary and acquired defects of interferon system in the patients with acute viral infections (including respiratory infections), recurrent acute respiratory viral infections, recurrent or latent infections, including Herpes virus infections.

Key words: interferons, interferon alpha (IFN α), viruses, antiviral effect, receptors, interferon therapy, corrective interferon therapy.

Главной особенностью системы интерферонов и иммунной системы является способность практически мгновенно включать механизмы уничтожения внедряющихся патогенов, в первую очередь вирусов и бактерий. При этом вовлечение защитных факторов врожденного иммунитета, называемых ранее «естественной резистентностью», не зависит от специфичности агрессивных молекул, однако связано с их чужеродностью, так, например, некоторые биологически активные вещества, РНК или ДНК вирусов, опухолевых клеток являются чужеродными для системы интерферонов (ИФН). При этом следует помнить о том, что ИФН являются «краугольным камнем» противовирусной защиты.

Система ИФН

ИФН были открыты в 1957 г. Айзексом и Линдеманом

ИФН БЫЛИ ОТКРЫТЫ В 1957 Г. КАК ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ФЕНОМЕН ИНТЕРФЕРЕНЦИИ, ТО ЕСТЬ РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЯВЛЕНИЯ НЕВОСПРИИМЧИВОСТИ, ВОЗНИКШЕЙ ПРИ ПЕРВОМ КОНТАКТЕ С ВИРУСОМ, К ПОВТОРНОМУ ЗАРАЖЕНИЮ ДРУГИМИ ВИРУСАМИ

ном (Isaacs, A., Lindenmann, 1957) как факторы, определяющие феномен интерференции, то есть распространение явления невосприимчивости, возникшей при первом контакте с вирусом, к повторному заражению другими вирусами. ИФН относятся к классу индуцибельных белков позвоночных. Они представляют собой гликопротеиды с молекулярной массой 20–30 кД. Ранее по происхождению различали 3 вида ИФН (α , β и γ) и 2 типа – I и II. ИФН α – вирусный или лейкоцитарный ИФН, в основном продуцируется лейкоцитами, в том числе Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, нейтрофильными гранулоцитами (НГ), эпителиальными клетками, плазматикоидными дендритными клетками (пДК) и т. д. ИФН β – вирусный или фибробластный ИФН, продуцируется фибробластами, ИФН γ – иммунный – регуляторный ИФН, в основном продуцируется Т-лимфоцитами и естественными киллерными клетками (ЕКК). ИФН α и ИФН β объединены в I тип, а ИФН γ отнесен ко II типу ИФН. В настоящее время уже известно, что I тип семейства человеческих ИФН включает еще и дополнительные виды, например ϵ , κ , ω , ν . ИФН I и II типа реализуют свои эффекты через когнитивные рецепторные комплексы – соответственно интерфероновый α -рецептор (IFNAR) и интерфероновый γ -рецептор (IFNGR), присутствующие на поверхностных мембранах различных клеток. Кроме того, не так давно стал известен новый ИФН III типа – ИФН λ , который проявляет активность и функции подобные тем, что имеют ИФН I типа, но действует через другие рецепторные комплексы – интерлейкиновые (ИЛ) 28R1 и 28R2. ИФН λ называют еще и ИФН-подобными белками, поскольку они являются ИЛ-28A-, ИЛ-28B-, ИЛ-29-цитокинами (Samuel, C. E. Antiviral Actions of Interferons (2001) Clin. Microbiol. Rev. 14, 778–809).

ИФН имеют видотканевую специфичность. Их про-

дукция закодирована в генетическом аппарате клеток. Гены, кодирующие ИФН α и ИФН β , расположены в 9-й хромосоме, ИФН γ – в 12-й хромосоме. В настоящее время известно 14 генов человеческого ИФН α . При этом один из них является псевдогеном (IFNAP22), а белок, продуцируемый геном IFNA13, идентичен ИФН α -1. Таким образом, за продукцию 12 различных ИФН α и их аллельных форм ответственны 14 генов. Следует отметить, что из всех известных ИФН α в терапевтических целях преимущественно используется ИФН α -2 (Pestka S., 2007).

Система ИФН обладает универсальным по своей сути механизмом уничтожения чужеродной ДНК и РНК. Действие ее направлено на распознавание, уничтожение и элиминацию любой генетически чужеродной информации (вирусов, бактерий, хламидий, микоплазм, патогенных грибов, опухолевых клеток и т. д.).

Вирусную инфекцию первыми распознает сеть рецепторов врожденного иммунитета, которая способна распознавать патогены и запускать транскрипционный ответ. Среди индуцированных генов-цели – ИФНы I типа – центральные в противовирусном ответе хозяина. В последние несколько лет Toll-подобные рецепторы (TLRs) рассматривают как важнейшие сенсоры инфекций. TLRs ответственны за распознавание различных консервативных патоген-ассоциированных паттернов инфекционных агентов. Активация системы TLR инициирует первичный врожденный и поздний адаптивный иммунный ответ. За распознавание вирусных АГ на поверхностной мембране клеток отвечают TLR4, в то время как TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 распознают вирусные нуклеиновые кислоты на эндосомальной мембране пДК. После активации TLRs взаимодействуют с цитозольными адаптерными молекулами и активируют внутриклеточный сигнальный каскад, транскрипционные факторы – нуклеарный фактор- κ B и семейство ИФН-регулирующих факторов, что ведет к повышению экспрессии нескольких сотен генов провоспалительных цитокинов, в первую очередь, ИФН α / β -отвечающих генов, многие из которых обладают прямым или непрямым противовирусным действием. В то же время показано, что существует и TLR-независимые пути активации синтеза и продукции ИФН. Выделившиеся из инфицированных вирусами клеток, ИФН I типа воздействуют на соседние незараженные клетки, активируя в них противовирусные защитные механизмы, создавая в них, таким образом, состояние, которое называют «противовирусным статусом». Вирусы, высвобождаемые из первично инфицированных клеток, реплицируют неэффективно в клетках, которые стали находиться в состоянии «противовирусного статуса» (Galiana-Arnoux D., Imler J.L. 2006; R. E. Randall, S. Goodbourn, 2008).

Секретируемые ИФН I типа связываются и активируют рецепторы ИФН I типа гетеродимеры IFNAR1 and IFNAR2 в аутокринной и паракринной манере. Это связывание ведет к активации ИФН стимулирующего генного фактора 3 (ISGF3) (Akira S., Uematsu S., Takeuchi O., 2006). ИФН-рецептор-медирированный сигнал запускает активацию латентных цитоплазматических факторов – сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT) семейства белков. В активацию STAT семейства белков (STAT1, STAT2) вовлечены члены семейства Янус тирозин киназы (JAK). STAT вместе с семейством транскрипционных факторов – ИФН-регулирующими факторами IFR3, IFR7, IFR9, которые транслоцируются в ядро и индуцируют транскрипцию сотен эффекторных молекул, называемых ИФН-индуцибельными генами. Именно эти изменения в транскрипционном профиле клеток, то есть изменения в генной экспрессии,

ный противовирусный, противоопухолевый, антипролиферативный эффекты, ИФН обладают разнообразными иммуномодулирующими влияниями:

- ИФН активируют процессы фагоцитоза и анти-телозависимой цитотоксичности моноцитов-макрофагов и НГ за счет увеличения числа мембранных Fc-рецепторов;
- ИФН является мощным ингибитором супрессивных свойств Т-лимфоцитов;
- ИФН может модулировать систему естественной цитотоксичности, положительно влияя на активность ЕКК;
- под воздействием ИФН усиливается экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I класса на поверхности различных клеток;
- ИФН индуцирует продукцию ИЛ-15, что в свою очередь ведет к восстановлению баланса Th1/Th2.

ИФН ОТНОСЯТ К СЕМЕЙСТВУ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ. КРОМЕ СПОСОБНОСТИ ОКАЗЫВАТЬ ПРЯМОЙ И ОПОСРЕДОВАННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ, ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ, АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ЭФФЕКТЫ, ИФН ОБЛАДАЮТ РАЗНООБРАЗНЫМИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМИ ВЛИЯНИЯМИ

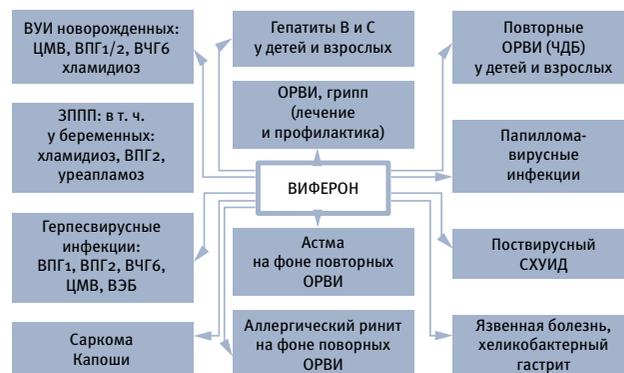
ответчают за биологические активности ИФН, включая и индуцирование противовирусного статуса, что, по мнению L.Malmgaard (2004), является краеугольным камнем врожденного противовирусного иммунитета и характеризует черты, благодаря которым и были описаны ИФН. ИФН играют центральную роль в исходе вирусных инфекций. Не так давно описаны врожденные дефекты IFNAR- 2 и IFNGR, которые сопровождались клиническими проявлениями снижения противовирусной резистентности (L. Malmgaard, 2004).

Упрощенно действие ИФН можно представить следующим образом: ИФН индуцируют синтез протеинкиназы, которая фосфорилирует один из иницирующих факторов трансляции, в результате нарушается образование иницирующего комплекса, необходимого для начала трансляции. Избирательное подавление трансляции вирусных матриц обусловлено либо большей чувствительностью вирусной системы трансляции к фосфорилированию иницирующего фактора, либо специфическим выключением трансляции зараженной клетки. Кроме того, активируется специфическая внутриклеточная РНК клеток «хозяина», приводящая к быстрой деградации матричных РНК вируса. Таким образом, ингибирование процессов транскрипции и трансляции обуславливает прекращение репликации вирусов (антивирусный эффект) и торможение размножения неопластических клеток (антипролиферативный эффект). При этом, несмотря на разнообразие генетического вирусного материала, ИФН «перехватывают» репродукцию на стадии, обязательной для всех вирусов, – блокируют начало трансляции, то есть синтез вирусспецифических белков, отличая вирусные мРНК от белков клеток организма «хозяина».

ИФН относят к семейству регуляторных цитокинов. Кроме способности оказывать прямой и опосредован-

При инфицировании клеток организма человека вирусами уже через два часа происходит резкое возрастание продукции ИФН. Эффекты ИФН заключаются в активации протективных механизмов ИФН-защиты в неинфицированных клетках (например, протекция неинфицированных эпителиальных клеток верхних и нижних дыхательных путей при заражении респираторными вирусами), что делает их невосприимчивыми к вирусному заражению. ИФН способен активировать гены с прямой противовирусной активностью как аутокринно, так и паракринно, что способствует дальнейшему повышению синтеза и продукции ИФН. Весьма важным моментом в работе системы ИФН является быстрота их включения в активную противовирусную защиту (через несколько часов после заражения) и сохранение эффектов в течение 1–2 дней после первого включения, в то время как ЕКК вступают в работу только на 2-й день после вирусного заражения, а специфические механизмы адаптивного иммунитета – позднее.

ВИФЕРОН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



Противовирусный эффект ИФНа проявляется подавлением синтеза вирусной РНК и белков оболочки вируса и обусловлен активацией внутриклеточных ферментов, таких, например, как протеинкиназа или аденилатсинтетаза. Протеинкиназа разрушает фактор инициации синтеза белка с матричной РНК, что подавляет белковый синтез. Аденилатсинтетаза активирует синтез веществ, разрушающих вирусную РНК.

Иммуномодулирующий эффект ИФНа обусловлен их способностью регулировать взаимодействие клеток, участвующих в иммунном ответе. Эту функцию ИФН выполняют, влияя на чувствительность клеток к цитокинам и экспрессию на мембранах клеток молекул ГКГС I типа. Усиление экспрессии генов ГКГС I типа на вирусинфицированных клетках значительно повышает вероятность того, что они будут распознаны иммунокомпетентными клетками и элиминированы из организма.

Многие из вышеперечисленных эффектов ИФН используются в настоящее время в клинической практике.

Препараты ИФНа (см. табл. 1).

Препараты ИФНа подразделяются на две большие группы: биологические (для приготовления которых используются лейкоциты человеческой крови) и человеческие рекомбинантные (для изготовления которых используются генно-инженерные методы – в бактерии встраиваются человеческие гены, ответственные за синтез ИФНа).

Препараты ИФНа зарегистрированы как лекарственные средства, оказывающие противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и противоопухолевое действие.

Растворы ИФНа для парентерального введения используются для лечения острых и хронических гепатитов В, В+D, С, остроконечных кондилом, ларин-

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ ИФНА СВЯЗАН С ИХ СПОСОБНОСТЬЮ ЗАМЕДЛЯТЬ ИЛИ ПОДАВЛЯТЬ РОСТ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК И АКТИВИЗИРОВАТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. ЭТО СВОЙСТВО ИФНА ИСПОЛЬЗУЕТСЯ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЯХ

Все эти факторы усиливают фагоцитарные и цитотоксические реакции в зоне воспалительного очага и способствуют эффективной элиминации инфекционного агента.

Противоопухолевый эффект ИФНа связан с их способностью замедлять или подавлять рост культуры клеток и активировать противоопухолевые механизмы иммунной системы. Это свойство ИФНа обнаружено давно и широко используется в терапевтических целях. Все противоопухолевые эффекты ИФНа делятся на прямые и непрямые. Прямые эффекты связаны со способностью ИФНа оказывать непосредственное действие на опухолевые клетки, их рост и дифференцировку, непрямые – с усилением способности иммунокомпетентных клеток обнаруживать и уничтожать атипичные клетки организма.

Антипролиферативный эффект ИФН заключается в способности проявлять свойства цитостатиков – подавлять рост клеток за счет торможения синтеза РНК и протеинов, а также ингибировать ростовые факторы, стимулирующие пролиферацию клеток.

гопапилломатоза, энцефалита и менингоэнцефалита, конъюнктивита, кератоконъюнктивита, тяжелых форм цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, герпетической инфекции, вызванной вирусами простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, онкологических заболеваний (острого лимфобластного лейкоза, волосатоклеточного лейкоза, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, грибовидного микоза и синдрома Сезари, хронического миелолейкоза, множественной миеломы, тромбоцитоза, саркомы Капоши на фоне СПИДа, карциномы почки, рака яичников, поверхностного рака мочевого пузыря, злокачественной меланомы, базально-клеточной карциномы кожи), аутоиммунных заболеваний – ювенильного ревматоидного артрита, рассеянного склероза (РС).

Суппозитории, содержащие ИФНа, применяют в комплексном лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний (пневмонии, менингита, пиелонефрита, гепатита В, С, D, герпетической инфекции, ЦМВ-инфекции, хламидиоза, уреаплазмоза, микоплазмоза, кандидоза, гарднереллеза, трихомониаза, папилломатоза, простатита и т. д.).

ИФНа	ИФНа-2	ИФНа-2a	ИФНа-2b	ИФНа-п1	ИФН лейкоцитарный человеческий
Альфаферон Диаферон	Виферон Герпферон Гиаферон Гриппферон Интераль Инфагель Реаферон-ЕС-липидт Реколин	Роферон-А	Альтевир Альфаферон Генферон лайт Интрон А Лайфферон Реальдирон Реаферон ЕС Эберон альфа Р	Вэллферон	Интерлок Инферон ИФН лейкоцитарный человеческий Лейкинферон Локферон Свеферон Эгиферон

Таб. 1. Препараты ИФНа

Перорально препараты, содержащие ИФНа, применяются при остром и хроническом гепатите В.

Интраназально содержащие ИФНа препараты в виде мазей, гелей и растворов применяются при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ).

Конъюнктивально препараты, содержащие ИФНа, используются в виде растворов при вирусных заболеваниях глаз, вызываемых *Herpes simplex* и *Herpes zoster* (кератите, кератоуевите, конъюнктивите).

Наружно в виде мази или геля препараты, содержащие ИФНа, применяют для лечения поражений кожи и слизистых, вызванных различными вирусами герпеса, в том числе при саркоме Капоши.

S. Levin и T. Hahn (1981) продемонстрировали, что при острой вирусной инфекции значительно повышаются уровни ИФН и более 70% клеток находятся в состо-

И., 2004, 2007–2009). Терапевтический потенциал препаратов интерферонов в настоящее время находится в зоне особого внимания. В первую очередь речь идет об их использовании при большинстве различных вирус-ассоциированных болезней (Le Page C., Génin P., Baines M. G., Hiscott J., 2000).

При выраженном дефекте системы ИФН – низком ответе ИФНа и ИФНу на индукцию при вирусных инфекциях – показана заместительная и интерферонкорригирующая ИФН-терапия. При этом предпочтение отдается безопасному и высокоэффективному рекомбинантному ИФНа-2 – виферону.

Виферон – человеческий рекомбинантный ИФНа-2 в сочетании с антиоксидантными добавками – витамином Е (α -токоферола ацетатом) и витамином С (аскорбиновой кислотой) в терапевтически эффективных дозах – выпускается в форме мази, геля и ректальных суп-

ПРИ ВЫРАЖЕННОМ ДЕФЕКТЕ СИСТЕМЫ ИФН – НИЗКОМ ОТВЕТЕ ИФНА И ИФНУ НА ИНДУКЦИЮ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ – ПОКАЗАНА ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ И ИНТЕРФЕРОНКОРРИГИРУЮЩА ИФН-ТЕРАПИЯ. ПРЕДПОЧТЕНИЕ ОТДАЕТСЯ БЕЗОПАСНОМУ РЕКОМБИНАНТНОМУ ИФНА-2 – ВИФЕРОНУ

янии антивирусного статуса, то есть защищены ИФН от заражения вирусами, в то время как при тяжелых вирусных инфекциях система ИФН дефектна, то есть находится в состоянии функционального дефицита. Описано, что острая вирусная инфекция может приводить к истощению системы ИФН, – транзитной иммуносупрессии, что может в свою очередь приводить к присоединению вторичной инфекции (Alsharifi M., et al., 2006). В то же время показано, что вирусы могут не только ускользать от воздействия ИФН, но и ингибировать их действие, нарушать их продукцию посредством разнообразных механизмов (Weber F., Kochs G., Haller O., 2004). Продемонстрировано, что большое количество вирусов продуцирует белки, имеющие возможность ингибировать синтез и продукцию ИФНа и ИФНу (Guidotti L. G., Chisari F. V., 2001). Протеины NS 1 и NS 2 респираторного синцитиального вируса могут негативно влиять на синтез ИФН (Swedan S., Musiyenko A., Barik S., 2009). Метапневмовирус ингибирует I тип ИФН, влияя на фосфорилирование STAT 1 (Dinwiddie D. L., Harrod S., 2008). Вирусы гриппа могут не только нарушать синтез ИФН, но и инактивировать секретлируемые ИФН (Haller O., Weber F., 2009). Аденовирусы нарушают экспрессию генов ИФН в эпителиальных клетках, блокируя фосфорилирование транскрипционных факторов STAT1 и STAT2 (Shi L., Ramaswamy M., Manzel L. J. and Look D. C., 2007). Герпес-вирусы используют контрмеры для борьбы с системой ИФН, блокируя активацию TLR3, ингибируя систему 2–5 олигоаденилат-синтетазы / РНКазы L, препятствуя активации JAK/STAT сигнального пути, что приводит к нарушению продукции ИФНа и ИФН β (Melchjorsen J., Matikainen S., Paludan S. R., 2009; Mossman K. L., Ashkar A. A., 2005). Описаны вторичные (приобретенные) дефекты в системе ИФН у детей и взрослых с повторными ОРВИ (Pitkäranta A. et al., 1996; 1999; Nesterova

позиторийев. В 1 г мази содержится 40 тыс. МЕ ИФНа-2 и в 1 мл геля содержится 36 тыс. МЕ ИФНа-2. Суппозитории виферона в настоящее время выпускаются в 4 дозировках: 150 тыс. МЕ, 500 тыс. МЕ, 1млн МЕ и 3 млн МЕ ИФНа-2.

В результате проведения фундаментальных исследований функционирования системы ИФН в онтогенезе и уточнения ее взаимоотношений с антиоксидантной системой выявлены определенные закономерности, которые позволили избежать осложнений, возникающих при парентеральном введении ИФН. Кроме устранения негативных побочных эффектов, возникающих при парентеральном введении препаратов ИФН, решены следующие задачи: снижены дозировки ИФН для однократного введения, обеспечены возможности использования препарата не только у взрослых, но и у детей (в том числе и у недоношенных новорожденных), а также в акушерской практике, достигнут пролонгированный эффект при однократном введении (Малиновская В. В., 1996–2001).

Терапевтическое действие виферона обеспечивается не только эффектами входящего в его состав рекомбинантного ИФНа-2, но и всем комплексом его составляющих, активно дополняющих и усиливающих эффект друг друга. Установлено, что в ходе развития инфекционного процесса вне зависимости от вида возбудителя значительно снижается антиоксидантная активность (АОА) плазмы крови, что приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повреждению клеточных мембран. По этой причине нарушаются мембранные взаимодействия между молекулами ИФН и клеточными рецепторами к ИФН, следствием чего является нарушение передачи сигналов внутрь клетки. Кроме того, вирусы и усиление ПОЛ повышают проницаемость мембран лизосом, что при-

водит к ускоренному выходу клеточных лизосомальных протеаз, а следовательно, и к повышению протеолитической активности плазмы крови. Эти события в свою очередь создают условия для высокой скорости инактивации и катаболизма циркулирующих молекул ИФН. Наличие в составе виферона мембраностабилизирующих компонентов-антиоксидантов – витаминов Е и С оказывает нормализующий эффект на соотношение ПОЛ-АОА в плазме крови и препятствует ускоренной инактивации и катаболизму ИФН, тем самым повышая в 10–14 раз противовирусную активность входящего в состав виферона рекомбинантного ИФН α 2. Кроме того, достигается усиление иммуномодулирующего действия ИФН на Т- и В-лимфоциты, нормализуется уровень IgE, полностью исключаются побочные эффекты, характерные для парентерально вводимых ИФН α 2. Исследования продолжительностью два года позволяют

1 суппозиторию каждые 12 ч. Курс лечения – 5 дней. Недоношенным новорожденным детям (срок гестации – менее 34 недель) необходимо вводить виферон 150 тыс. МЕ 3 раза в сутки с интервалом 8 ч, что связано с особенностями системы ИФН у детей этого возраста. Курс лечения – 5 дней.

При ОРВИ и вирусной пневмонии применяют 1 курс виферонотерапии. При вирусном менингите – 1–2 курса, при герпетической инфекции – 1–2 курса, при ЦМВ-инфекции – 2–3 курса, при энтеровирусной инфекции – 1–2 курса. Перерыв между курсами составляет 5 дней.

В комплексной терапии герпетической и ЦМВ-инфекций у детей до 7 лет используется: виферон 150 тыс. МЕ, у детей старше 7 лет и взрослых пациентов – виферон 500 тыс. МЕ. Препарат применяют по 2 свечи ежедневно каждые 12 ч в течение 10 дней, да-

КОМПЛЕКСНЫЙ СОСТАВ ПРЕПАРАТА, ВКЛЮЧАЕМОГО В ТРАДИЦИОННЫЕ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ МНОГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПОЗВОЛЯЕТ ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖАТЬ ДОЗЫ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

доказательно говорить об отсутствии образования антител, нейтрализующих антивирусную активность рекомбинантного ИФН α 2.

Комплексный состав препарата, включаемого в традиционные программы лечения многих заболеваний, позволяет значительно снижать дозы и длительность курсового лечения при проведении антибактериальной и гормональной терапии, уменьшать токсический эффект химиотерапии.

Препарат разрешен для использования при таких вирусассоциированных заболеваниях, как ОРВИ, вирусные пневмонии, лабиальный и половой герпес, ЦМВ-инфекция, энтеровирусная инфекция, хронические вирусные гепатиты В, С, D у детей и взрослых (в том числе и при различной степени их активности), а также при циррозе печени вирусной этиологии (в сочетании с плазмаферезом и гемосорбцией), при вирусассоциированных гломерулонефритах, менингеальных формах клещевого энцефалита, различных формах эпидемического паротита. Следует еще раз отметить, что препарат разрешен к применению не только у взрослых, в том числе и у беременных с 14-й недели беременности, но и у детей, в том числе у новорожденных, как доношенных, так и недоношенных. При этом у новорожденных виферон может быть использован для лечения пневмоний, менингита, сепсиса вирусной этиологии, герпетической и ЦМВ-инфекций, энтеровирусных инфекций, ОРВИ и т. д.

В комплексной терапии острых и хронических вирусных гепатитов В, С, D у детей до 7 лет виферон применяют в дозе 500 тыс. МЕ, у детей старше 7 лет и взрослых – в дозе 1–3 млн МЕ и более.

Новорожденным детям, в том числе и недоношенным с гестационным возрастом более 34 недель, разрешено применение виферона по схеме – 150 тыс. МЕ по

лее – по 2 свечи в сутки в течение 1–12 мес.

В комплексной терапии детей с гломерулонефритом, ассоциированным с вирусным гепатитом В, герпесвирусной и ЦМВ-инфекциями, рекомендуется использовать виферон ежедневно по 1 свече 2 раза в сутки в течение 10 дней, далее по 1 свече 2 раза в сутки через день в течение 1 недели, далее по 1 свече через день на ночь в течение 1 недели, далее по 1 свече 2 раза в неделю в течение 6–7 недель. Общий курс составляет 3 месяца.

В традиционной терапии менингеальной формы клещевого энцефалита виферон применяется в возрастной дозе в следующем режиме: ежедневно по 2 свечи в течение 7 дней, далее по 2 свечи в сутки на 10-й, 13-й, 16-й и 19-й дни от начала лечения. В терапии различных форм эпидемического паротита виферон назначается ежедневно по 2 свечи в течение 5 дней.

Принципы терапии ИФН, описанные выше, предлагаются для лечения различных заболеваний без учета состояния системы ИФН и иммунного статуса пациентов.

Нами проведена серия исследований, цель которых – выявление дефектов в системе ИФН и дисфункций в системе иммунитета у лиц с повторными и персистирующими вирусными инфекциями респираторного тракта, в частности ЛОР-органов, то есть у пациентов, часто и длительно болеющих (ЧДБ) простудными заболеваниями, инфицированных ЦМВ, вирусами Эпштейна – Барр (ВЭБ), герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа, страдающих герпетической инфекцией и вирусными инфекциями урогенитального тракта.

В различных сериях исследований установлено, что у 92–100% пациентов этих групп имеет место нарушение продукции индуцированных ИФН α и ИФН γ . У 68% пациентов уровни сывороточного ИФН оставались в пределах нормы, в остальных случаях имело место повышение сывороточного ИФН в среднем в 2,5–3,5 раза. →

В редких случаях уровень сывороточного ИФН превышал пределы нормы в 10 раз и более. Чаще всего это наблюдалось на фоне острого вирусного процесса, реже – при синдроме поликлональной активации, развившемся на фоне хронической или персистирующей вирусной инфекции. Кроме того, следует отметить обнаружение *in vitro* эффекта заблокированного ответа на такие индукторы ИФН, как неовир, амиксин, циклоферон и т. д. Исследования иммунной системы способствовали выявлению дефектов функционирования Т-клеточного иммунитета, чаще проявлявшихся недостаточностью CD8+ лимфоцитов, нарушением иммунорегуляторного индекса, дефектом функциональной активности лимфоцитов в ответ на митогенный стимул.

Нами разработана программа иммунореабилитации взрослых пациентов, часто болеющих простудными заболеваниями вирусно-бактериальной этиологии с под-

Таким образом, пациент получал лечение низкими дозами в среднем в день от 3 до 10 тыс. МЕ ИФН. Общая длительность курса – 9 недель.

Программа II для 2-й группы

1. Локальная терапия вифероном: смазывание носовых ходов и ротоглотки мазью или гелем 3–4 раза в день ежедневно во время всего курсового лечения, а при ОРВИ – обработка пораженной слизистой мазью или гелем 5–7 раз в день в течение 5–7 дней.
2. Системная терапия: виферон 150 тыс. МЕ ИФН по 1 свече 2 раза в день ежедневно в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 3 раза в неделю в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 2 раза в неделю в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 1 раз в неделю в течение 2 недель.

Таким образом, пациент получал лечение средними до-

В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПЕРВЫХ ЭТАПАХ К ТЕРАПИИ ВИФЕРОНОМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ПОДКЛЮЧАЛИ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ЗОВИРАКС, АЦИКЛОВИР, ФАМВИР, ВАЛАЦИКЛОВИР) В ОБЩЕПРИНЯТЫХ ДОЗАХ КУРСАМИ НЕ МЕНЕЕ 5–7 ДНЕЙ

твержденным вторичным иммунодефицитом (ИД) и приобретенными нарушениями ИФН-статуса, которых по клиническим признакам можно подразделить на несколько групп:

1-я группа – лица, страдающие только упорно-рецидивирующими ОРВИ от 4 до 6 раз в году (ЧДБ), ранее не получавшие ИФН-терапию;

2-я группа – лица, страдающие только упорно-рецидивирующими ОРВИ от 7 до 14 и более раз в году (до 20% из них ранее получали короткие курсы виферона с краткосрочным эффектом);

3-я группа – пациенты, страдающие упорно-рецидивирующими ОРВИ в сочетании с упорно-рецидивирующим лабиальным герпесом (ВПГ-1), общее количество эпизодов инфекций – 7–14 в году и более. 1/3 пациентов ранее получала местное лечение зовираксом или ацикловиром с временным позитивным эффектом;

4-я группа – лица, страдающие упорно-рецидивирующими ОРВИ в сочетании с подтвержденными вирусными урогенитальными инфекциями (ВПГ 1-го и 2-го типов, ВЭБ, ЦМВ). 25% пациентов имели клинические признаки синдрома хронической усталости. Общее количество эпизодов инфекций – 7–14 в году и более; 1/3 пациентов ранее получали общее и местное лечение синтетическими противовирусными препаратами зовираксом или ацикловиром с кратковременным позитивным эффектом.

Программы терапии вифероном

Программа I для 1-й группы

Локальная терапия вифероном: смазывание носовых ходов и ротоглотки мазью или гелем 5–7 раз в день в течение 3 недель, далее 3–4 раза в день в течение 3 недель, далее 1–2 раза в день в течение 3 недель.

зами ИФН от 150 до 300 тыс. МЕ в сутки. Общая длительность курса – 11 недель.

Программа III для 3-й группы

1. Локальная терапия вифероном: смазывание носовых ходов и ротоглотки гелем или мазью 3–4 раза в день ежедневно во время всего курсового лечения, а при обострении герпетической инфекции и/или ОРВИ – обработка пораженных слизистых мазью или гелем 5–7 раз в день в течение 5–7 дней.
2. Системная терапия: виферон 1 млн МЕ ИФН по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, затем 500 тыс. МЕ по следующей схеме: по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 3 раза в неделю в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 2 раза в неделю в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 1 раз в неделю в течение 3 недель.

Таким образом, пациент получал терапию средними до-



зами ИФН в суточной дозе от 500 тыс. до 1 млн МЕ ИФН. Общий курс лечения составил 13 недель. В период обострения герпетической инфекции на первых этапах к терапии вифероном обязательно подключали синтетические противовирусные препараты (зовиракс, ацикловир, фамвир, валацикловир) в общепринятых дозах курсами не менее 5–7 дней.

Программа IV для 4-й группы

1. Локальная терапия вифероном: смазывание носовых ходов и ротоглотки мазью или гелем 3–4 раза в день ежедневно во время всего курсового лечения, а при обострении герпетической инфекции и/или ОРВИ – обработка пораженных слизистых 5–7 раз в день в течение 5–7 дней.
2. Системная терапия: виферон 1 млн МЕ ИФН по 1 свече 3 раза в день ежедневно в течение 1 недели, далее по 1 свече 2 раза в день ежедневно в течение

ОРВИ, так и герпетических поражений лица и половых органов), в 2,5–3 раза ускорился выход в ремиссию, снизилась длительность обострений, смягчились их проявления, полностью исчезли клинические признаки постинфекционного синдрома хронической усталости (такие как астения, снижение работоспособности, нарушение процессов запоминания), в 2,5–3,5 раза уменьшилось количество осложнений, что обусловило высокую экономическую эффективность предложенного метода лечения. На фоне виферонотерапии прослеживалась достоверная тенденция к восстановлению показателей Т-клеточного иммунитета и ИНФ-статуса.

Наши наблюдения за большим контингентом больных детей и взрослых, получавших в процессе лечения терапию вифероном, продемонстрировали отсутствие побочных эффектов препарата. По-видимому, наличие

РАЗРАБОТАННЫЕ ПРОГРАММЫ НИЗКО-, СРЕДНЕ- И ВЫСОКОДОЗОВОЙ ТЕРАПИИ ВИФЕРОНОМ ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛИ ВЫСОКУЮ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ВЫРАЖАВШУЮСЯ В УМЕНЬШЕНИИ КОЛИЧЕСТВА ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЭПИЗОДОВ

1 недели, далее по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, затем 500 тыс. МЕ по следующей схеме: по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 3 раза в неделю в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 2 раза в неделю в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 1 раз в неделю в течение 3 недель.

Таким образом, в начале лечения пациент получал терапию высокими дозами ИФН – суточная доза составляла от 1 до 3 млн МЕ ИФН, в дальнейшем постепенно переходил на средние и низкие дозы. Общий курс лечения – 15 недель. При обострении герпетической инфекции на первых этапах к терапии вифероном обязательно подключали синтетические противовирусные препараты (зовиракс, ацикловир, валацикловир, фамвир) в общепринятых дозах курсами не менее 5 дней.

Анализ полученных нами результатов продемонстрировал некоторые закономерности и выявил клинико-иммунологическую эффективность разработанных программ виферонотерапии. При минимально выраженных проявлениях упорно-рецидивирующей ОРВИ до 4–6 раз в году длительностью 3–5 дней, как правило, не заканчивающихся осложнениями (1-я группа), курс низкодозовой терапии вифероном по программе I дал положительный клинико-иммунологический результат. Он выражался в снижении количества эпизодов ОРВИ в год, смягчении клинических проявлений острой вирусной инфекции, сокращении ее сроков.

Разработанные программы низко-, средне- и высокодозовой терапии вифероном продемонстрировали высокую клинико-иммунологическую эффективность, выразившуюся в первую очередь в уменьшении количества острых инфекционных эпизодов. Так, после проведенного лечения в 2–3 раза сократилось общее количество в год эпизодов острых инфекций (как

в вифероне корректных доз антиоксидантных добавок в виде аскорбиновой кислоты и витамина Е, а также ректальный путь введения нивелируют негативные эффекты высокодозовой ИНФ-терапии, которые наблюдаются при парентеральном введении. Нами не обнаружено ни одного случая негативных эффектов виферона, которые могли бы сопровождать высокодозовую терапию парентеральными рекомбинантными ИНФ (синдрома «ломки», анемии, лейкопении, тромбоцитопении и т. д.). Контролируемые гематологические параметры оставались в пределах нормы. Иммунопатологических реакций – как клинических, так и лабораторных – выявлено не было. Психогенные депрессии не наблюдались ни у одного из пациентов, получавших дифференцированную терапию вифероном. Многолетние наблюдения показали, что на фоне постепенного поэтапного снижения дозы виферона при наличии приобретенного поражения системы ИФН, как правило, происходит восстановление способности к индуцированной продукции ИФН_α и ИФН_γ.

С нашей точки зрения, терапия вифероном является патогенетически обоснованным методом лечения вирусного инфекционного синдрома у лиц с вторичными иммунодефицитами (ИД), связанными с повреждением Т-клеточного иммунитета и дефектами функционирования системы ИФН. Дифференцированная виферонотерапия – терапия низкими, средними и высокими дозами – необходима при лечении ИД, различных по степени выраженности вирусного инфекционного синдрома и нарушений иммунной системы.

Заместительная терапия вифероном показана лицам, имеющим первичные, генетически обусловленные, врожденные или приобретенные нарушения в системе ИФН. Как правило, эти лица страдают упорно-рецидивирующими вирусными инфекциями: ОРВИ, →

герпетической инфекцией (ВПГ-1, ВПГ-2), инфекциями, вызванными ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и папилломатозной инфекцией, в том числе вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска и т. д. Хороший эффект дает низко- или среднедозовая терапия вифероном, при этом длительность первого базисного курса лечения должна составлять не менее 2–3,5 месяцев с постепенным снижением дозы используемого препарата. В случаях наличия первичных нарушений в системе ИФН пациенты нуждаются в проведении базисного курса восстановительной терапии, дающего возможность максимально элиминировать вирусные антигены, а далее необходимо осуществить подбор доз для проведения постоянной заместительной терапии вифероном. Лицам с приобретенными поражениями в системе ИФН после проведения курса базисной терапии, как правило, показана иммунопрофилактика в критические для па-

ваемости беременных женщин латентными вирусными инфекциями и внутриутробного или интранатального инфицирования их новорожденных детей. Выявление клинических признаков или носительства латентных инфекций у беременных диктует необходимость принятия определенных мер, направленных на элиминацию патогенов с целью предотвращения инфицирования плода и новорожденного. С другой стороны, обнаружение клинических признаков внутриутробного инфицирования или наличие неэлиминированного латентного патогена в последние недели беременности повышает риск инфицирования ребенка перинатально, требует принятия немедленных мер, направленных на элиминацию латентной вирусной или бактериальной инфекции как с лечебной, так и с профилактической целью. Известно, что активация латентной инфекции возможна лишь на фоне депрессированного иммунитета у иммунокомпро-

ЛИЦАМ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ В СИСТЕМЕ ИФН ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ КУРСА БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ, КАК ПРАВИЛО, ПОКАЗАНА ИММУНОПРОФИЛАКТИКА В КРИТИЧЕСКИЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТА ПЕРИОДЫ. ОНА ПРОВОДИТСЯ БОЛЕЕ НИЗКИМИ ДОЗАМИ ПРЕПАРАТА

циента периоды. В таких случаях иммунопрофилактика проводится более низкими дозами препарата.

Принципы лечения упорно-рецидивирующей герпетической инфекции (ВПГ-1 и ВПГ-2), с нашей точки зрения, должны значительно отличаться от предыдущих технологий. Наши исследования подтвердили, что у больных этой группы имеют место выраженные нарушения в системе ИФН. Как правило, значительно снижена способность к секреции индуцированных ИФН α и ИФН γ . Кроме того, обнаруживаются значительные нарушения в Т-системе иммунитета, в первую очередь связанные с количественной недостаточностью субпопуляции Th и с выявляемым в нагрузочных тестах нарушением функциональной активности Т-клеток, естественных киллерных клеток (ЕКК), гуморального звена, а также системы нейтрофильных гранулоцитов (НГ). С учетом того факта, что возможность элиминировать вирусы группы герпеса существует лишь в период их репликации, то есть в период обострения, выстраивается и тактика лечения. В периоде ремиссии проводится восстановление функционирования Т-клеточного и гуморального иммунитета, системы НГ, ИФН-статуса средними дозами человеческих или рекомбинантных ИФН. В период обострения проводится сочетанная системная и местная противовирусная терапия, включающая одновременное использование синтетических противовирусных препаратов (фамвир, зовиракс, ацикловир, валтрекс и т. д.) и высокодозовой ИФН-терапии вифероном. В тяжелых случаях показано присоединение заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами, содержащими высокий титр специфических нейтрализующих антител против герпесвирусов (цитотект, неоцитотект).

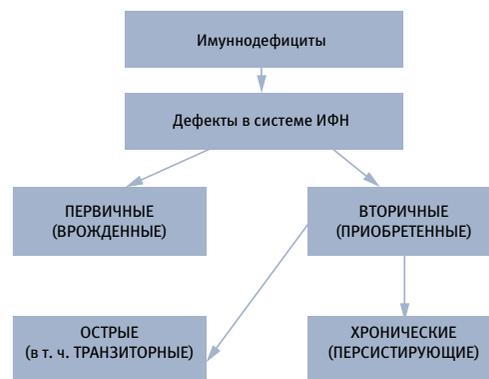
В настоящее время одной из актуальнейших проблем клинической медицины является проблема заболе-

метированных женщин. Как правило, элиминировать такого рода инфекционный патоген возможно лишь на фоне восстановления нормального функционирования иммунитета. Препараты ИФН α в большинстве случаев помогают справиться с этой проблемой. В настоящее время препаратом этого ряда, разрешенным Минздравсоцразвития России к применению у беременных с 14-й недели беременности и у новорожденных, в том числе и недоношенных детей с первых часов жизни, является виферон.

Использование виферонотерапии у беременных и новорожденных, по возможности в сочетании с антибактериальной и противовирусной терапией, внутривенными иммуноглобулинами помогает эффективно лечить и профилактировать сепсис, менингоэнцефалит, гепатиты, пневмонии, колиты, поражения мочеполового тракта и другие заболевания, возникшие вследствие внутриутробного инфицирования у новорожденных.

Ниже приведены основные принципы использова-

КЛАССИФИКАЦИЯ ДЕФЕКТОВ В СИСТЕМЕ ИНТЕРФЕРОНОВ



ния терапии вифероном при различных вирусных инфекциях, сопровождающих ИД.

Основные принципы восстановления системы ИФН при вторичных ИД с синдромом повторных ОРВИ и/или упорно рецидивирующих ВПГ-1- и ВПГ-2-инфекций, латентных и/или персистирующих ЦМВ, ВЭБ, и ВГЧГ-6 инфекций.

1. Локальное и системное применение виферона.
2. Высокие или средние дозы виферона с самого начала лечения (стартовая доза 2–3 млн, реже – 4–6 млн).
3. Дозы виферона снижаются «шаг за шагом» в 1,5–2 раза каждые 2–3 недели, реже – каждый месяц.
4. При рецидиве инфекции – возврат к прежней, более высокой дозе виферона на 2–3 недели, далее – попытка снижения дозы.
5. Длительность курсового лечения вифероном – не менее 3,5–4,5 месяцев.
6. При необходимости курсы повторяют в критические периоды.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что применение виферона у пациентов с повторными ОРВИ, хроническими гепатитами В и С, различными герпес-вирусными, в том числе и упорно-рецидивирующими инфекциями, вызванными ВПГ-1, ВПГ-2, вирусом опоясывающего лишая (ВОЛ), имеет серьезное этио- и иммунопатогенетическое обоснование. Именно эти группы пациентов имеют глубокие нарушения в системе ИФН, выражающиеся в первую очередь в дефектах индуцированного синтеза ИФНа и ИФНγ, что диктует необходимость проведения заместительной интерферонотерапии адекватными дозами виферона на первом этапе лечения. Использование у таких пациентов индукторов ИФН, по нашим наблюдениям, как правило, не оказывает должного долгосрочного позитивного клинического эффекта и зачастую не восстанавливает нарушенный индуцированный синтез ИФНа и ИФНγ. ■

Литература

1. Нестерова И. В. Низко-, средне- и высокодозовая терапия рекомбинантным интерфероном α 2 (вифероном) при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся синдромом упорно-рецидивирующей вирусной инфекции. *Аллергология и иммунология*. – 2000, Т. 1, № 3, с. 70–79.
2. Нестерова И. В., Малиновская А. В., Тафаканов В. А., Ковалева С. В. Интерферono- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. Изд. Capricorn Publishing Inc., 2004, 160С.
3. Isaacs, A., Lindenmann, J. *Virus interference. I. The interferon*. (1957) *Proc. R. Soc. London Ser. B Biol. Sci.* 147, 258–267.
4. Galiana-Armoux D., Imler J. L. Toll-like receptors and innate antiviral immunity. *Tissue Antigens*. 2006 Apr.; 67(4):267–76;
5. Nesterova I. Local and system interferon therapy in treatment of immunocompromised patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. *J Asthma* 2009, V10, Suppl. 1, p. 37–38.
6. Guidotti L. G., Chisari F. V. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:65–91.
7. Haller O., Weber F. The interferon response circuit in antiviral host defense. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 2009;71(1–2):73–86.
8. Malmgaard L. Induction and regulation of IFNs during viral infections. *J Interferon Cytokine Res*. 2004 Aug;24(8):439–54.
9. Melchjorsen J., Matikainen S., Paludan S. R. “Activation and Evasion of Innate Antiviral Immunity by Herpes Simplex Virus” *Viruses*, 2009, 1, 737–759.
10. Mossman K. L., Ashkar A. A. “Herpesviruses and the innate immune response”. *Viral Immunol*. 2005, 18(2):267–81.
11. Pestka S. The Interferons: 50 years after their discovery there is much more to learn. *J Biol Chem*., 2007, 282(28):20047–51.
12. Randall R. E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol*., 2008, 89, 1–47.
13. Samuel, C. E. *Antiviral Actions of Interferons* (2001) *Clin. Microbiol. Rev.* 14, 778–809.
14. Weber F., Kochs G., Haller O. Inverse interference: how viruses fight the interferon system. *Viral Immunol*. 2004, 17(4):498–515.

ПЕРЕДНИЙ ВНЕБРЮШИННЫЙ МИНИ-ДОСТУП L4-L5 ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА

В. В. ДОЦЕНКО, д.м.н., профессор, В. П. АБЕЛЬЦЕВ, д.м.н., профессор,
П. В. ПЕРЕЯРЧЕНКО, В. Г. КРЫМЗЛОВ, Е. М. БАЧУРИНА
ФГУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Реферат

В статье приведен опыт хирургического лечения 365 пациентов за период с 2000 по 2009 год с очаговой дегенеративной патологией позвоночника в сегменте L4-L5. Применялся передний внебрюшинный мини-доступ, вентральная декомпрессия и спондилодез кольцевыми титановыми имплантатами большого диаметра фирмы «KONMET». Операции выполнялись по поводу центральной грыжи диска (159), последствий ранее проведенных операций из заднего доступа (128), дегенеративного спондилолистеза (55), нестабильности (23). Оценка результатов проводилась по шкале Карнофски и опроснику Роланда – Морриса. Хороший результат получен у 253 пациентов, удовлетворительный у – 104, плохой у – 8. Наименее благоприятные результаты получены в группе повторно оперированных.

Ключевые слова: межпозвонковый диск (МПД), грыжа диска, вентральная декомпрессия, спондилодез, имплант.

Abstract

Contents of this article includes an experience of surgical treatment of 365 patients with local degenerative pathology in L4-L5 segment from 2000 till 2009 years. We used mini-ALIF, ventral decompression and spondylosyndesis with ring-formed large diameter titanium implants manufactured by “Konmet” company. Operation were performed for treatment central hernia (159), consequences of preliminary posterior approach operations (128), degenerative spondylolisthesis (55), instability (23). We estimated the results according to Carnofski scale and Roland-Morris test. 253 patients had good results, 104 patients-satisfactory results, 8 patients-bad results. Worse results had repeatedly operated.

Key words: mini-ALIF, FBSS, instability of spine, spondylolisthesis, implant.

Для подхода к передней поверхности тел поясничных позвонков на уровне L4-L5 мы используем передний внебрюшинный доступ. Разрабатывая малотравматичные вмешательства на этом уровне, мы в большей степени опирались на мысли и идеи отечественных хирургов [2, 3, 4, 5]. В этих трудах имеются ценные указания по методике разрезов брюшной стенки, учитывающие анатомию и физиологию данной области. Н. Н. Бурденко в 1935 году сформулировал следующие принципы, которыми должен руководствоваться хирург: анатомическая доступность, техническая возможность, физиологическая дозволенность.

Малая травматичности максимальная доступность – два антагонистических принципа, разумное сочетание

которых позволяет выбрать оптимальный доступ. Опасны крайности. Слишком малый доступ может помешать выполнить операцию радикально или не позволит справиться с возникшими осложнениями. С другой стороны, стремление к большим доступам может привести к тяжелым физиологическим нарушениям.

В последнее десятилетие активно разрабатывались малотравматичные вмешательства. Традиционный вентральный доступ был уменьшен в размере и соединен с микрохирургической технологией. Он известен под аббревиатурой mini-ALIF. Преимущества этого метода – в уменьшении возможности технических ошибок, минимальной травматизации тканей, малой кровопотере, небольшой продолжительности операции при малом числе осложнений [1, 6, 7].

Н. М. Мауер (1997) предложил ретроперитонеальный переднелатеральный мини-доступ. При этом не было необходимости смещать общую левую подвздошную вену при манипуляциях на сегменте L4-L5, что сводило к минимуму риск повреждения магистральных сосудов брюшинного пространства. В то же время необходимо было смещать *m. iliopsoas*, что, в свою очередь, чревато повреждением *nn. ilioinguinalis*, восходящей поясничной вены и лимфатического протока. Самым существенным недостатком метода является трудность выполнения передней декомпрессии и ревизии позвоночного канала.

Целью работы является применение переднего внебрюшинного мини-доступа для установки кольцевых титановых имплантатов большого диаметра на уровне L4-L5 при дегенеративных заболеваниях.

Материалы и методы. Материалом для работы по-

ОПИСАННАЯ МЕТОДИКА ПОЗВОЛЯЕТ ВЫПОЛНЯТЬ СТАБИЛИЗАЦИЮ ПЛАСТИНАМИ, УСТАНАВЛИВАТЬ ИСКУССТВЕННЫЕ ДИСКИ, А ТАКЖЕ ПРИМЕНЯТЬ ЛЮБЫЕ ВИДЫ ИМПЛАНТАТОВ ДЛЯ МЕЖТЕЛОВОЙ ФИКСАЦИИ. ДЛЯ ТАКИХ ДЕЙСТВИЙ АЛЬТЕРНАТИВЫ ПЕРЕДНЕМУ ДОСТУПУ НЕТ

служили клинические наблюдения за 365 больными, которые оперированы в период с 2000 по 2009 год по поводу дегенеративных поражений сегмента L4-L5 в различных лечебных и научно-исследовательских учреждениях страны: ФГУ ОБП УД Президента РФ, ГКБ № 31, клинической больницы МИД РФ, НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, ГУН ЦИТО им. Н. Н. Приорова, ГУ НИИ трансплантологии, больница Федерального Управления биологических и экстраемальных проблем МЗ РФ № 119 (Москва), Российском НИИ травматологии и ортопедии им. Вредена (Санкт-Петербург), ОКБ (Рязань). Часть больных оперирована в зарубежных клиниках (Сирия, Судан, Иордания, Перу).

Возрастной диапазон составил от 16 до 78 лет. Представленные в табл. № 1 патологические состояния часто сочетаются, поэтому выделяется ведущий клинический синдром. Например, нестабильность ПДС присутствует в той или иной мере практически при каждом дегенеративном поражении пояснично-крестцового отдела позвоночника. нестабильность ПДС выделена отдельно в случаях, когда имеются дегенеративные изменения в диске, но отсутствует грыжевое выпячивание, смещение позвонка и т. д. Под нестабильностью понимается неспособность ПДС переносить повседневные нагрузки без возникновения боли, существенно отражаясь на качестве жизни.

Доступ к передней поверхности сегмента L4-L5. Применялась разработанная в клинике методика переднего ретроперитонеального мини-доступа, в основу которой положена операция В. Д. Чаплина. Для его осуществления создан набор инструментов. Несмотря на сложность этой зоны доступ к передним отделам поясничных позвонков возможно осуществить практически без кровопотери.

Дегенеративная патология L4-L5	Кол-во больных
Центральная грыжа диска	159
Повторные операции	128
Дегенеративный спондилолистез	55
Нестабильность ПДС	23
ВСЕГО	365

Табл. 1. Структура заболеваний

Применяется поперечный разрез длиной от 5 до 10 см (в зависимости от комплекции пациента) в левой подвздошной области, отступя на 2–3 см внутрь от верхней передней ости подвздошной кости (рис. 1а). Аponeвроз наружной косой мышцы и мышцы передней брюшной стенки рассекаются продольно (перпендикулярно кожному разрезу). После этого необходимо «проникнуть» в брюшинное пространство (рис. 1б). После рассечения поперечной фасции обнажается участок межпозвон-

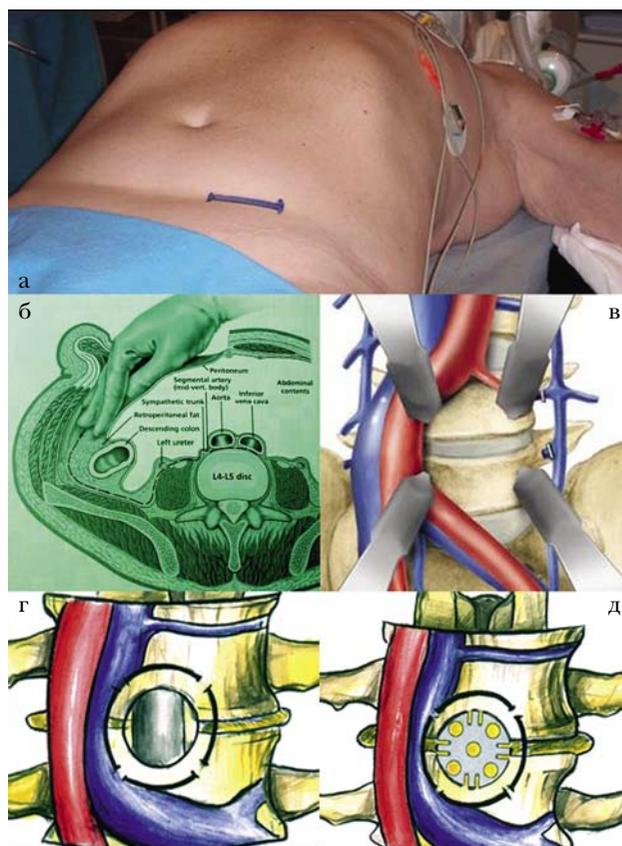


Рис. 1. Передний внебрюшинный доступ к сегменту L4-L5. а – поперечный кожный разрез; б – топографическая анатомия брюшинного пространства; в – смещение магистральных сосудов и создание необходимого операционного пространства; г – вентральная нейрохирургическая декомпрессия; д – межтеловой спондилодез кольцевым титановым имплантатом фирмы «КОНМЕТ»

	Оценочные критерии	Средние показатели
1	Продолжительность операции	1,5 ч
2	Разрез	6 см
3	Кровопотеря	180 мл
4	Постельный режим	3,5 дня
5	Срок пребывания в стационаре	10,2 дня
6	Возвращение трудоспособности	3,1 мес.
7	Стойкая инвалидность	4,8%
8	Осложнения	8,5%
9	Реоперации	0
10	Летальность	0

Таб. 2. Среднестатистические показатели операций

кового диска на границе с большой поясничной мышцей, эта зона свободна от магистральных и сегментарных сосудов. Использование этих анатомических особенностей позволяет произвести доступ к диску с минимальной кро-

вопотерей, в течение 5–10 минут. Далее тупо обнажается левая часть фиброзного кольца. Большая поясничная мышца не смещается как при переднебоковом доступе. Это позволяет избежать травмы мышечной ткани и нервов поясничного сплетения. Следующий этап наиболее ответственный, поскольку повреждение левой подвздошной вены является самым неприятным осложнением данного доступа. Необходимо сместить общую левую подвздошную вену таким образом, чтобы освободить центральную часть диска и 1/3 часть тела L5 позвонка. Иногда вена мобилизуется достаточно легко, но чаще приходится ее смещать. В технически сложных случаях можно рассекать переднюю продольную связку до костной ткани и вместе с ней смещать вену. С помощью ретракторов создается безопасное операционное пространство, таким образом, чтобы магистральные сосуды, мочеточник, брюшина и др. анатомические образования

С ТЕХНИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ВЕНТРАЛЬНУЮ ДЕКОМПРЕССИЮ НАИБОЛЕЕ СЛОЖНО ВЫПОЛНЯТЬ У РАНЕЕ ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ. У ПЕРВИЧНО ОПЕРИРОВАННЫХ НАМИ РАЗРАБОТАНА МЕТОДИКА УДАЛЕНИЯ МПД И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГРЫЖИ ДИСКА ЕДИНЫМ БЛОКОМ

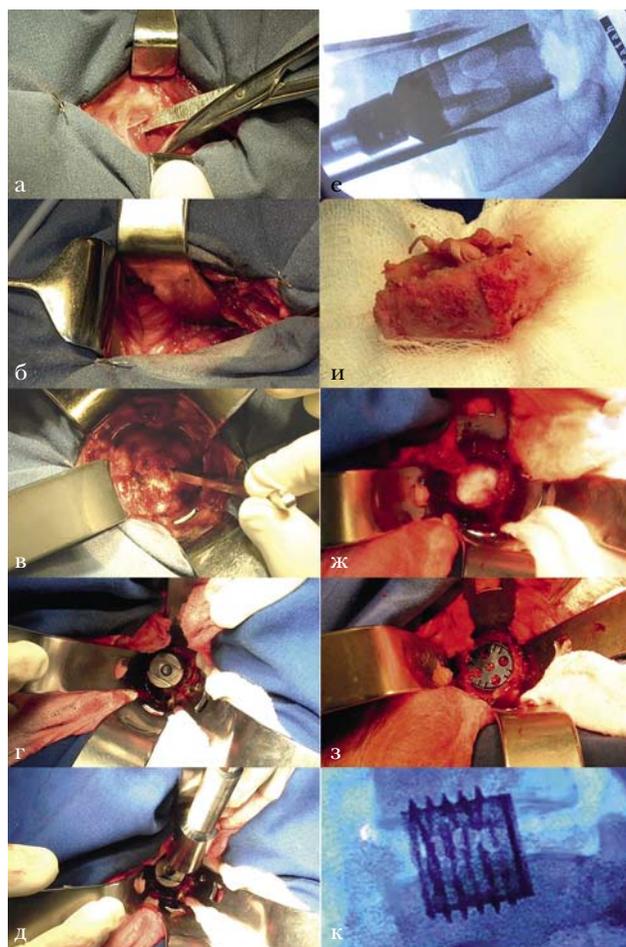


Рис. 2. Удаление центральной грыжи диска L4-L5 единым блоком с помощью переднего внебрюшинного мини-доступа (комментарии в тексте)

забрюшинного пространства были надежно защищены на весь период операции (рис. 1в). Оно должно быть не менее 35 мм в диаметре, чтобы с помощью специального инструментария и оптики можно было выполнить декомпрессию (рис. 1г) и стабилизацию (рис. 1д).

Вышеописанная методика позволяет выполнять стабилизацию пластинами, устанавливать искусственные диски, а также применять любые виды имплантатов для межтеловой фиксации. Для установки функциональных дисков, титановых пластин, а также кольцевых имплантатов большого диаметра альтернативы переднему доступу нет.

Самую большую группу составили больные, оперированные по поводу центральных грыж МПД. Наш клинический опыт показывает, что, во-первых, у этой категории пациентов наиболее часто имеются признаки нестабильности по сравнению с больными, страдающими латеральными или фораменальными грыжами. Во-вторых, анализ неудачных операций, выполненных с помощью заднего доступа (когда возникала необходимость в повторной операции), показывает, что в большинстве это были больные с центральными грыжами МПД. Следуя правилу, что первая операция на позвоночнике является лучшим шансом для больного, мы при центральных грыжах диска используем передний доступ. При этом удастся решить две задачи: удалить патологический диск, грыжу и стабилизировать ПДС. Следуя другому правилу, суть которого в том, что вторая операция на позвоночнике является для больного последним шансом, мы при неудачных операциях, выполненных из заднего доступа, также применяем передний доступ. С технической точки зрения вентральную декомпрессию наиболее сложно выполнять у ранее оперированных больных, так как у них часто развивается рубцово-спаечный процесс в позвоночном канале.

У первично оперированных больных нами разработана методика удаления МПД (с замыкательными пластинами) и центральной грыжи диска единым блоком. После рассечения мышц передней брюшной стенки (рис. 2а) далее по обычной методике проникаем в забрюшинное пространство (рис. 2б). Затем с помощью ретракторов создаем безопасное операционное пространство и на передней поверхности сегмента L4-L5 в средней его части скальпелем делаем «окно» в фиброзном кольце (рис. 2в). В это окно вбивается клин с круглой головкой диаметром 20 мм (рис. 2г), по которому адаптированной по диаметру фрезой выбирается паз между телами L4 и L5 позвонками (рис. 2д). Таким образом, замыкательные пластинки смежных тел захватываются симметрично. С помощью ЭОПа проходим фрезой до позвоночного канала. При отсутствии рубцово-спаечного процесса в позвоночном канале удается единым блоком удалить

ИЗ МЕНЕЕ ЗНАЧИМЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ СЛЕДУЕТ ВЫДЕЛИТЬ ПОВРЕЖДЕНИЕ БРЮШИНЫ, ПСОАС-СИНДРОМ, СИМПАТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ВРЕМЕННУЮ ЗАДЕРЖКУ МОЧЕИСПУСКАНИЯ. НИ РАЗУ НЕ НАБЛЮДАЛОСЬ МИГРАЦИИ ИМПЛАНТАТА ЗА ВСЕ ВРЕМЯ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

МПД, замыкательные пластины и грыжу диска, которая обуславливает компрессионный синдром (рис. 2ж). После этого визуальнo и с помощью шупа можно оценить полноту декомпрессии (рис. 2з). Далее производится спондилодез кольцевым титановым имплантатом, который заполняется костной аутострукжкой полученной из удаленных замыкательных пластин (рис. 2и). Положение имплантата контролируется с помощью ЭОПа (рис. 2к). Эту методику следует рекомендовать при сохраненной задней продольной связке.

На рис. 3 приведены рентгенологические результаты операции, выполненной по поводу центральной грыжи диска L4-L5 позвонков с помощью переднего минидоступа.

Среднестатистические показатели операций приведены в табл. № 2. Из серьезных осложнений отметим ранение общей левой подвздошной вены (4 случая), ранение общей левой подвздошной артерии (1). Из других менее значимых осложнений следует выделить повреждение брюшины, псоас-синдром, симпатические нарушения, временную задержку мочеиспускания. Мы ни разу не наблюдали миграции имплантата за все время их применения, причем не только на сегменте L4-L5, но и на других уровнях.

Результаты хирургического вмешательства прослежены в сроки от 1 года до 9 лет. Больные проходили осмотр через 3, 6, 12 месяцев и далее через каждый год. Оценка результатов проводилась по шкале Карнофски и опроснику Роланда – Морриса (табл. № 2).

Обсуждение

В последнее время передний доступ к телам поясничных позвонков все более и более привлекает вертебрологов как у нас в стране, так и за рубежом. В апреле 2002 года в городе Либерец (Чехия) прошел междуна-

Дегенеративная патология L4-L5	Хороший	Удовлет.	Плохой
Центральная грыжа диска	126	33	
Повторные операции	61	59	8
Дегенеративный спондилолистез	46	9	
Нестабильность ПДС	20	3	
ВСЕГО	253	104	8

Таб. 3. Оценка результатов

родный конгресс «Передний доступ на позвоночнике». Причин такого повышенного интереса несколько. Во-первых, операции, которые выполняются задним доступом, дают еще достаточно высокий процент неудовлетворительных результатов. Во-вторых, появились новые технологии («искусственные» диски, имплантаты боль-

шого диаметра), которые возможно выполнить только с помощью переднего доступа. И, в-третьих, сама методика переднего доступа стала значительно менее травматичной и по этому критерию приближается к задним операциям, притом что по радикальности значительно их превосходит.

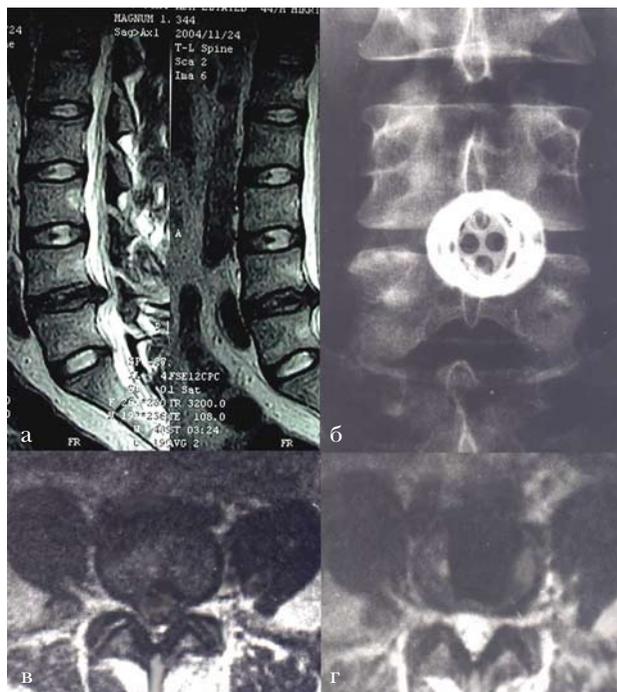


Рис. 3. Клинический случай
а – МРТ: центральная грыжа L4-L5; б – спондилография: определяется правильное положение имплантата; в – МРТ: позвоночный канал резко сужен за счет грыжи диска; г – МРТ (полгода после операции): компрессия устранена, определяется тень имплантата в промежутке L4-L5.

Выводы

Передние малотравматичные вмешательства, выполненные с помощью мини-доступа, видеоподдержки и нейрохирургического подхода в лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника, позволяют:

1) добиться безрецидивного излечения заболевания, поскольку устраняется не следствие, а причина его (патологический МПД);

2) выполнить надежную первичную фиксацию и создать оптимальные условия для спондилодеза;

3) воплотить в клиническую практику возможность ранней реабилитации при минимальной хирургической травме. ■

Литература

1. Доценко В. В., Загородний Н. В. Спондилолистез. Передние малотравматические операции. // М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. – 176 с.
2. Корж А. А., Талышинский Р. Р., Хвисько Н. И. Оперативные доступы к грудным и поясничным позвонкам. – М.: Медицина – 1988. – 234 с.
3. Митбрейт И. М. Спондилолистез. – М.: Медгиз. – 1978. – 271 с.
4. Никольский М. А. Недостатки задних и преимущества передних оперативных доступов к телам поясничного отдела позвоночника. // В кн.: Патология позвоночника. – Новосибирск. – 1970. – С. 150–154.
5. Чаклин В. Д. Основы оперативной ортопедии и травматологии. – М.: Медицина. – 1964. – 737 с.
6. Lazennec J. Y., Pouzet B., Ramare S., Mora N., Hansen S., Trabelsi R., Guerin-Surville H., Saillant G. Anatomic basis of minimal anterior extraperitoneal approach to the lumbar spine. // *Surg Radiol Anat* – 1999 – 21(1) – 7–15 с.
7. Mayer H. M. A new microsurgical technique for minimally invasive anterior lumbar interbody fusion // *Spine*. – 1997. – Mar 15. – NO 22 (6). – P. 691–699 – Discussion 700.

АНТИРЕФЛЮКСНАЯ ГАСТРОПЛАСТИКА У БОЛЬНЫХ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ГРЫЖЕЙ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В. П. КОЧУКОВ, д. м. н., профессор, ведущий хирург, А. Г. КИРПИЧЕВ, к. м. н., заслуженный врач РФ, зав. хирургическим отд., А. А. ЛОЖКЕВИЧ, врач-хирург, И. А. КАЗЬМИН, врач-хирург, И. Л. САМОЙЛЕНКО, врач-кардиолог, Е. М. БАЧУРИНА, врач-рентгенолог, зав. рентгенологическим отд., Е. Г. ОСТРОВЕРХОВА, к. м. н., врач-реаниматолог, зав. отд. реанимации и анестезиологии, Е. Ю. АДЕЕВА, врач-эндоскопист, Д. Л. УВАРОВ, врач-ангиохирург
ФГУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ
С. И. ДОРОХОВ, главный врач, заслуженный врач РФ

Реферат

Данное клиническое наблюдение посвящено актуальной проблеме – лечению морбидного ожирения в сочетании с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы с использованием лапароскопических технологий.

Почти у 40% больных с ожирением наблюдается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, поэтому коррекция грыж пищеводного отверстия диафрагмы в сочетании с хирургическим вмешательством на желудке является актуальной проблемой у этой категории больных.

Приведенное клиническое наблюдение показывает, что у больных с морбидным ожирением в сочетании с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы обоснованной является лапароскопическая фундопликация с гастропластикой, направленной на уменьшение объема желудка, что позволяет значительно уменьшить объем принимаемой пищи.

Цель публикации данного клинического наблюдения – демонстрация возможности и адекватности лапароскопического лечения морбидного ожирения в сочетании с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы с целью уменьшения объема желудка и устранения пищевода-желудочного рефлюкса как неизменного спутника у этих больных.

Ключевые слова: морбидное ожирение, лапароскопическая хирургия, антирефлюксные операции, бариатрическая хирургия.

Abstract

This clinical observation relates to the urgent problem – treatment of morbid obesity associated with hiatal hernia using laparoscopic techniques.

Gastroesophageal reflux disease and hiatal hernias are found almost in 40% obese patients; therefore, correction of hiatal hernias associated with stomach surgery is the topical problem in this category of patients.

Clinical observation shows that in the patients with morbid obesity associated with hiatal hernia laparoscopic fundoplication with gastroplasty aimed on reduction of the stomach volume is warranted, because it allows to decrease considerably the volume of taken food.

This publication is aimed on the demonstration of feasibility and adequacy of laparoscopic treatment of the morbid obesity associated with hiatal hernia in order to reduce the stomach volume and eliminate gastroesophageal reflux as inseparable companion in this category of patients.

Keywords: morbid obesity, laparoscopic surgery, antireflux surgeries, bariatric surgery.

По определению американского общества диетологов, ожирение – это хроническое заболевание обмена веществ, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг ослож-

нений и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания лечения.

По данным ВОЗ, предполагается двукратное увеличение больных ожирением к 2025 году по сравнению с 2000-м. К этому времени число больных ожирением →

может достигнуть 45–50% населения США, 30–40% в других промышленно развитых странах.

С 1985 по 2006 год, по данным американских экспертов Государственного центра профилактики и контроля заболеваний, число американцев, страдающих ожирением, возросло приблизительно в три раза. Около 60 млн человек, или треть населения США, на сегодня страдают ожирением.

В Российской Федерации более 40% населения имеет лишний вес, у 26% лишний вес рассматривается как ожирение.

В России темпы роста заболеваемости ожирением сравнимы с таковыми в странах Европы и Северной Америки.

Среди взрослого населения на избыточную массу тела и ожирение ежегодно приходится около 80% случаев сахарного диабета 2-го типа, 35% случаев ишемической

gastrectomi) у большинства пациентов отмечено появление или усиление изжоги, как следствие – недостаточности кардии и наличие грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Это обстоятельство объяснимо, так как при рукавной гастрэктомии разрушается клапанный механизм пищевода-желудочного перехода, который превращается в совершенно прямую трубку, развивающийся рефлюкс-эзофагит приводит к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и тяжелых форм эзофагита.

Наиболее патогенетической обоснованной и благоприятной операцией является модифицированная антирефлюксная гастропластика, при этом, кроме рукавной гастропластики, используются приемы антирефлюксной операции (Ниссен).

При выполнении этой операции малая кривизна желудка превращается в длинную (15–20 см) узкую труб-

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ ЯВЛЯЮТСЯ ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ ИБС, ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАКА ЭНДОМЕТРИЯ И ОСТЕОАРТРИТА И УГНЕТАЮТ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ

болезни сердца и 55% случаев гипертонической болезни, а также более 1 млн летальных исходов.

Кроме того, избыточная масса тела и ожирение являются факторами риска развития ИБС, гипертонической болезни, рака ободочной кишки, рака молочной железы, рака эндометрия и остеоартрита, а также оказывают негативное влияние на психоэмоциональное здоровье людей и качество жизни.

Почти у 40% больных с ожирением наблюдается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, отсюда коррекция грыж пищеводного отверстия диафрагмы в сочетании с хирургическим вмешательством на желудке является актуальной проблемой у этой категории больных.

На сегодня выполняются следующие оперативные вмешательства, направленные на снижение веса больных:

- эндоскопическое лечение с применением внутрижелудочного баллона, недостаточно эффективный и дающий высокий процент рецидива ожирения;
- регулируемое бандажирование желудка, в том числе лапароскопическое (лапароскопическое желудочное бандажирование), является наиболее часто применяемой операцией.

Среди других операций применяются желудочное шунтирование, рукавная гастрэктомия, билиопанкреатическое шунтирование.

Все эти операции имеют свои показания и противопоказания и используются в зависимости от приверженности авторов к той или иной методике.

При выполнении лапароскопической операции с шунтированием желудка по Ру, лапароскопической операции бандажирования желудка и лапароскопической гастропластики, рукавная резекция желудка (sleeve

ку, от антрального отдела до угла Гисса. Абдоминальная часть пищевода мобилизуется, выполняется крурорафия с наложением нерассасывающих швов (два шва), формируется 360-градусная антирефлюксная манжетка. Использование данной методики позволяет почти полностью исключить желудочно-пищеводный рефлюкс.

Нами предложена методика выполнения у больных с морбидным ожирением в сочетании с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы лапароскопической гастропластики с фундопликацией по Ниссену – Роззети.

Суть операции заключается в следующем. На первом этапе выполняется крурорафия и фундопликация по Ниссену – Роззети с целью устранения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, затем производим гастропластику, сборирование (инвагинирование в просвет желудка) передней стенки желудка начиная от дна желудка по большой кривизне до привратника. При этом продольно собираем несколькими нерассасывающими швами (четыре-пять швов) переднюю стенку желудка, начиная от дна желудка, чуть ниже манжетки, доходя до привратника. После выполнения этого этапа желудок превращается в трубку, приближающуюся по диаметру к пищеводу.

При мобилизации кардии и дистального отдела пищевода ассистент путем тракции зажимом Бекбокка совершает тракцию желудка вниз, после освобождения дна желудка и зоны пищевода-желудочного перехода выделяются ножки диафрагмы, затем выполняется крурорафия. Количество швов зависит от размера дефекта и в среднем составляет два-три шва. Иногда при больших параэзофагеальных грыжах необходимо выплнить переднюю и заднюю крурорафию. Затем приступаем к формированию фундопликационной манжетки по Ниссену – Роззети. При этом в формировании широкой манжетки участвует передняя стенка желудка,

что в последующем препятствует развитию «Nissen-синдрома соскальзывания манжетки». Использование такой методики позволяет отказаться от рукавной резекции желудка, что чревато осложнениями в послеоперационном периоде, а также считаем, что предложенная методика является наиболее физиологичным способом уменьшения объема желудка. Необходимо отметить, что у больной после ранее использованной методики установки эндоскопического баллона объем желудка несколько увеличился.

Приводим клиническое наблюдение. Больная Х. 47 лет поступила в плановом порядке для оперативного лечения 03.08.2010. Из анамнеза известно, что в течение более десяти лет отмечает изжогу, отрыжку воздухом, горечь во рту, периодический болевой синдром в эпигастрии, срыгивание после приема пищи при наклоне туловища вниз. Больная лечилась амбулаторно у гастро-

гогастрокопии и рентгенокопии у больной выявлена аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточность кардии, со стороны других органов и систем без патологии (рис. 1).

В связи с тем, что больная испытывает огромное желание похудеть, а самостоятельно с этим не может справиться и настаивала на «уменьшении объема желудка», после консультации с психоневрологом больной предложена операция лапароскопическая фундопликация и гастропластика.

04.08.2010 выполнена операция под эндотрахеальным наркозом, лапароскопическая фундопликация по Ниссену – Роззети, задняя крурорафия с наложением двух швов и гастропластика (сборирование желудка) по выше описанной методике. Послеоперационный период без осложнений, на третьи сутки в удовлетворительном состоянии выписана домой, швы сняты амбулатор-

У БОЛЬНЫХ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В СОЧЕТАНИИ С ГРЫЖАМИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ, ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ФУНДОПЛИКАЦИЯ ПО НИССЕНУ – РОЗЗЕТИ С МЕТОДИКОЙ СБОРИРОВАНИЯ ЖЕЛУДКА С ЦЕЛЬЮ УМЕНЬШЕНИЯ ОБЪЕМА НАИБОЛЕЕ ФИЗИОЛОГИЧНАЯ ОПЕРАЦИЯ

энтеролога с кратковременным эффектом, кроме того, больная страдала избыточным весом, при росте 150 см она весила 78 кг. С целью похудения больная устанавливала эндоскопически внутрижелудочный баллон, эффекта от этой методики больная не получила. В дальнейшем лечилась медикаментозно, помимо этого часто практиковала вызов самопроизвольной рвоты с целью освобождения желудка после приема пищи. При эзофа-

но на седьмые сутки. В течение месяца больная похудела на три килограмма, симптомы, которые беспокоили ранее больную, исчезли. Необходимо отметить, что после приема 150–160 мл пищи наступает насыщение. Больная осмотрена через месяц, выполнена рентгенокопия желудка, при котором отмечено уменьшение объема желудка и достаточно хорошо функционирующая фундопликационная манжетка (рис. 2).

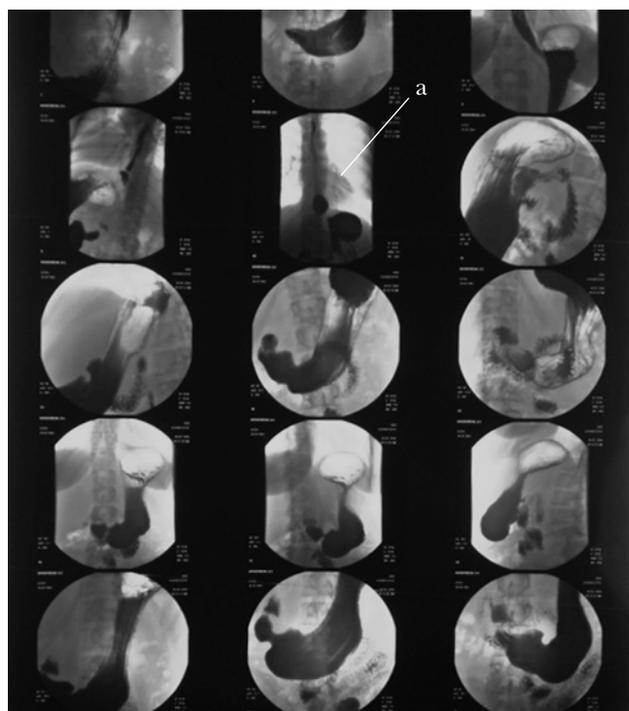


Рис. 1. Рентгенокопия желудка до операции
а – скользящая грыжа пищеводного отверстия



Рис. 2. Рентгенокопия желудка после операции
а – фундопликационная манжетка, б – зона гастропликации →

На момент осмотра жалоб нет, состояние удовлетворительное, ведет активный образ жизни, отмечает улучшение качества жизни.

Таким образом, у больных с морбидным ожирением в сочетании с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, лапароскопическая фундопликация по Ниссену – Розетти с методикой сборирования желудка с целью уменьшения объема желудка наиболее физиологичная операция, отвечающая требованиям бариатрической хирургии, кроме того, позволяет устранить пищеводно-желудочный рефлюкс как неизменный спутник у больных, страдающих ожирением.

При этом риск развития осложнений существенно ниже, чем при желудочном шунтировании. ■

Литература

1. Егиев В. Н., Зорин Е. А., Кевин М. А. *Симультанное лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка и фундопликация по Touret. Непосредственные и отдаленные результаты. Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. Т. 5, № 1, 2010. «Материалы XIII съезда Общества эндоскопических хирургов России» 17–19 февраля 2010 г., Москва. С. 243–244.*
2. Пучков К. В., Филимонов В. Б. *Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Медпрактика. – М., 2003. – 171 с.*
3. Седов В. М., Фишман М. Б., Lantsberg L. *Лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка как способ лечения ожирения и сопутствующих метаболических нарушений. Эндоскопическая хирургия №5. 2008. – С. 27–31.*
4. Феденко В. В., Евдошенко В. В. *Бариатрическая хирургия. 2008. 44 с. «75 лет в медицине Gimm».*
5. Эфендиев В. М., Шкипарева С. П. *Хирургическое лечение рефлюкс-эзофагита. Москва. Хирургия. № 2, 1995. – С. 58–62.*

Диагностические возможности «МЕДСИ»



В рамках программ Check-up, а также для оценки результатов лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (различные проявления атеросклероза, кардиомиопатии и др.) в «МЕДСИ» успешно используется метод мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Москва, Грузинский пер., д. 3а
Тел.: (495) 7-800-500
www.meds.ru



ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Р. А. СКОПП, к. м. н., зав. отд. урологии
Медицинский центр «МЕДСИ»

В. В. СКАЧКОВ, к. м. н., зав. отд. урологии
ФГУ Поликлиника № 4 УД Президента РФ

В Российской Федерации ситуация по заболеваниям мочеполовой системы характеризовалась следующими тенденциями:

- начиная с 1992 года значения показателей общей и первичной заболеваемости болезнями мочеполовой системы неуклонно росли. При этом если темп прироста показателей заболеваемости составлял в 90-е годы XX века в среднем 6%, то после 1999 и до 2003 года темпы роста показателей общей и первичной заболеваемости замедлились до 3,3%;
- в 2003 году зафиксирован пик роста значений показателя общей заболеваемости болезнями мочеполовой системы (11,23% по сравнению с 2002 годом) при незначительном росте показателя первичной заболеваемости болезнями мочеполовой системы (1,57% по сравнению с 2002 годом);
- после 2003 года отмечались резкие колебания показателя общей заболеваемости болезнями мочеполовой системы при сохраняющейся тенденции к росту.

К концу 2009 года значение показателя общей заболеваемости болезнями мочеполовой системы составило 11 914,0 на 100 тысяч населения (11 801,3 на 100 тысяч населения в 2008 году). Показатель же первичной заболеваемости при росте его значения в 2004–2006 годах стабилизировался к 2007–2009 годам на цифрах 5155,7, 5145,1 и 5082,6 на 100 тысяч населения с тенденцией к снижению.

При этом структура нозологий практически не менялась до 2005 года. Начиная с 2006 года в структуре болезней мочеполовой системы у мужчин стала расти доля болезней предстательной железы и мужского бесплодия. Кроме того, темпы роста общей заболеваемости

по данным нозологиям превышали темпы роста показателей общей заболеваемости болезнями мочеполовой системы в целом, а значения показателей первичной заболеваемости имели тенденцию к неуклонному росту. Если в 2006 году первичная заболеваемость болезнями предстательной железы составляла 225,5 на 100 тысяч населения, то уже в 2008 году – 239,1 на 100 тысяч населения. К концу 2009 года значение показателя первичной заболеваемости болезнями предстательной железы несколько снизился до 233,0 на 100 тысяч населения, но данное снижение лежит в пределах статистической погрешности показателя. Показатель первичной заболеваемости мужским бесплодием в 2006 году был равен 9,4 на 100 тысяч населения, а в 2009 году – уже 12,9 на 100 тысяч населения.

Одновременно с ростом общей заболеваемости болезнями мочеполовой системы, а также ростом болезней половой сферы у мужчин вырос показатель посещений к врачам-урологам в амбулаторно-поликлиническом подразделении лечебно-профилактических учреждений с 12 602 748 в 2006 году до 14 080 575 в 2008 году (темпы роста 11,7%). При этом на 1000 жителей России приходилось от 88,45 в 2006 году до 99,15 посещения в год к врачам урологам при нормативе 96,2 посещения в год. Однако в 2009 году число посещений к врачам-урологам в амбулаторно-поликлинических подразделениях лечебно-профилактических учреждений снизилось до 12 516 012, что составило 88,2 на 1000 жителей в год. Это было связано со снижением числа профилактических посещений к врачам-урологам.

Если в 2006–2008 годах доля обращений по поводу заболеваний снизилась с 82,5 до 78,9% при темпе роста числа посещений по поводу заболеваний 6,9%, то в 2009 году доля обращений по поводу заболеваний составила 91,7% при их росте на 3,3% по сравнению с 2008 годом. Скорее →

всего, это стало следствием исключения ряда мероприятий из приоритетного национального проекта «Здоровье», а также свертыванием ряда программ по мужскому здоровью в субъектах Российской Федерации.

Несмотря на рост численности больных с болезнями мочеполовой системы, число урологических коек для взрослых в Российской Федерации изменилось незначительно в сторону сокращения коечного фонда, увеличения средней занятости коек и сокращения времени пребывания больного на койке. За 2006–2009 годы по данным формы № 47 «Сведения о сети и деятельности учреждений здравоохранения» сокращено 929 урологических коек при росте средней занятости койки на 9 дней в году с 328,6 до 337,6 и сокращения средней длительности пребывания больного на койке с 11,2 дня до 10,5 дня (при нормативе 9,5 дня). Увеличилась частота госпитализации пациентов с 56,5 до 58,6. При этом по-

1,5. Среди всех должностей только 46,1% приходится на амбулаторно-поликлинические подразделения. При этом укомплектованность врачами-урологами в амбулаторно-поликлинических подразделениях составила 89,6%.

То есть наблюдается некоторый дисбаланс между амбулаторной и стационарной помощью при урологических заболеваниях – недостаток штатных должностей врачей-урологов в амбулаторно-поликлинических подразделениях при достаточном количестве их в стационарах.

Таким образом, анализ статистических данных по болезням мочеполовой системы и деятельности урологических подразделений показал, что в России наблюдается рост уровня заболеваемости болезнями мочеполовой системы и в первую очередь – половой сферы у мужчин. При этом деятельность урологических стационаров

НАБЛЮДАЕТСЯ ДИСБАЛАНС МЕЖДУ АМБУЛАТОРНОЙ И СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩЬЮ ПРИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ – НЕДОСТАТОК ШТАТНЫХ ДОЛЖНОСТЕЙ ВРАЧЕЙ-УРОЛОГОВ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯХ ПРИ ДОСТАТОЧНОМ КОЛИЧЕСТВЕ ИХ В СТАЦИОНАРАХ

казатель больничной летальности не изменился (0,4%). Уровень госпитализации на 1000 жителей составил в 2009 году 5,86 при нормативе 4,1, а число койко-дней на 1000 взрослых жителей России было равно 61,8 при нормативе 36,07. То есть темпы снижения объемов стационарной помощи пока недостаточны и не соответствуют требованиям Программы государственных гарантий.

На конец 2009 года в Российской Федерации по данным формы № 17 «Сведения о медицинских и фармацевтических кадрах» зарегистрировано 6280 врачей-урологов, что на 4,6% больше, чем в 2006 году. Из них 91,3% имеют сертификат специалиста, 56,7% – врачебную категорию, в том числе 33,6% – высшую (59,3% от всех врачей-урологов, имеющих категорию).

Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 8 декабря 2009 года № 966н утверждены рекомендуемые штатные нормативы медицинского персонала урологического кабинета и медицинского персонала отделения урологии. Согласно данным нормативам в Российской Федерации на 20 тысяч взрослого населения полагается одна должность врача-уролога урологического кабинета (амбулаторная помощь) или 5792 штатные должности. Кроме того, 1,0 должность врача-уролога приходится на 10 урологических коек или 2120,5 штатных должностей в стационарах. Таким образом, из всех штатных должностей на амбулаторно-поликлинические подразделения должно приходиться 73,2% от всех штатных должностей врачей-урологов.

По данным формы № 30 «Сведения о лечебно-профилактическом учреждении» в Российской Федерации имеется 7830 штатных должностей врачей-урологов (норматив 7913 должностей) при общей укомплектованности врачами-урологами в лечебно-профилактических учреждениях 93,6% и коэффициенте совместительства

нуждается в модернизации и изменении всей системы организации оказания высокотехнологичной урологической помощи. ■

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАРЕНИКЛИНА (ЧАМПИКСА) ПРИ ОТКАЗЕ ОТ КУРЕНИЯ

Н. А. ПОЯРКОВ, главный пульмонолог департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, зав. респираторным центром ГУЗ ЯО ЯОКБ, заслуженный врач РФ, Н. В. СМИРНОВА, врач-пульмонолог респираторного центра ЯОКБ, доцент кафедры терапии ФПДО ЯГМА

Реферат

Статья посвящена варениклину – новому препарату для лечения табачной зависимости, который является частичным агонистом $\alpha_4\beta_2$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Изучается эффективность, безопасность и переносимость варениклина у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В исследование были включены 65 курящих пациентов, в том числе 43 мужчины и 22 женщины в возрасте от 17 до 73 лет (в среднем 45 лет). В течение предыдущего года пациенты выкуривали минимум 10 сигарет в сутки и более. В среднем стаж курения составил 23 пачек-лет. Лечение варениклином продолжали в течение 12 недель. Общая длительность наблюдения составила 6 месяцев. Стойкую абстиненцию подтвердили на основании анализа уровня СО в выдыхаемом воздухе. Через 12 недель, т. е. в конце курса лечения варениклином, 59 (90%) из 65 пациентов бросили курить. Через 6 месяцев рецидивов курения за-

фиксировано не было. Существенных различий частоты отказа от курения при приеме варениклина в зависимости от степени никотиновой зависимости не отмечено. Шесть (10%) пациентов полностью не прекратили курить, но снизили число выкуриваемых сигарет с 20 до 1–3 в день. При этом они отмечали отсутствие удовольствия от курения и снижение тяги к курению. Из побочных эффектов наблюдалась легкая или умеренная тошнота, которая полностью проходила через 1–2 недели. Только в 2 (3%) случаях отмечалась сильная тошнота, которая не позволила продолжить прием препарата. Результаты открытого проспективного исследования подтвердили высокую эффективность (90%) и хорошую переносимость варениклина в лечении табачной зависимости.

Ключевые слова: варениклин, агонист $\alpha_4\beta_2$ -никотиновых рецепторов, ХОБЛ, табачная зависимость.

Abstract

Varenicline is a partial $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor agonist for smoking cessation.

To evaluate the efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 65 smoking patients with COPD (43 males and 22 females, age 17–73 years) were included in the open trial. The average duration of smoking was 23 packs-years. Participants received varenicline for 12 weeks. The follow-up lasted 6 months. The primary end point was carbon monoxide-confirmed continuous abstinence rate. After 12-week treat-

ment 59 (90%) of 65 patients stopped smoking. At the end of follow-up there were no relapses. Six (10%) patients continued to smoke but were able to reduce the number of cigarettes from 20 to 1–3 per day. The common side effect of treatment was reversible nausea. Only 2 (3%) patients discontinued treatment as a result of nausea. The open prospective trial confirmed high (90%) efficacy and safety of varenicline for smoking cessation.

Key words: varenicline, partial $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor agonist, COPD, smoking.

→

Табакокурение является одной из самых актуальных проблем здравоохранения. От болезней, связанных с потреблением табака, ежегодно в мире погибают более 1 млрд человек. В России курят более 55% мужчин и 50% женщин. Среди подростков доля курящих составляет 70% у юношей и 20% у девушек. Табачный дым, содержащий более 4000 токсических веществ (никотин, канцерогены, угарный газ, соли тяжелых металлов), оказывает повреждающее действие на все органы и ткани, вызывая развитие множества заболеваний. Одним из самых тяжелых и мучительных является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Последняя характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, бронхиальной обструкцией и неуклонно прогрессирующим течением. В итоге пациенты погибают от нарастающей дыхательной недостаточности. Первым шагом в лечении ХОБЛ явля-

и измерения концентрации угарного газа в выдыхаемом воздухе и крови.

Материал и методы

В исследование были включены 65 курящих пациентов, в том числе 43 мужчины и 22 женщины в возрасте от 17 до 73 лет (в среднем 45 лет), которые хотели прекратить курить. В течение предыдущего года пациенты выкуривали минимум 10 сигарет в сутки и более. В среднем стаж курения составил 23 пачек-лет (от 3 до 65). В течение предыдущего месяца пациенты не снижали интенсивность курения (более 10–15 сигарет в сутки). Большинство пациентов (79%) ранее уже пытались бросить курить, однако период воздержания не превышал 10–14 дней.

При первом визите проводили анкетирование, сбор анамнеза, осмотр, спирографию с выполнением брон-

ПЕРВЫМ ШАГОМ В ЛЕЧЕНИИ ХОБЛ ЯВЛЯЕТСЯ ПРЕКРАЩЕНИЕ КУРЕНИЯ. К СОЖАЛЕНИЮ, БОЛЬШИНСТВО БОЛЬНЫХ С ХОБЛ НЕ СПОСОБНЫ ПОЛНОСТЬЮ ОТКАЗАТЬСЯ ОТ КУРЕНИЯ И НУЖДАЮТСЯ В МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПОДДЕРЖКЕ

ется прекращение курения. К сожалению, большинство больных с ХОБЛ не способны полностью отказаться от курения и нуждаются в медикаментозной поддержке. До последнего времени с этой целью обычно применяли никотинзаместительные средства, хотя их эффективность ограничена.

Новым препаратом для лечения табачной зависимости является варениклин – частичный агонист $\alpha_4\beta_2$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, не содержащий никотин [1]. В 2008 году он зарегистрирован в России под названием Чампикс. Варениклин вызывает активацию никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, но с меньшей силой, чем никотин. Одновременно препарат блокирует взаимодействие никотина с рецепторами [2, 3]. При стимуляции рецепторов варениклином высвобождается на 40–60% меньше дофамина, чем при стимуляции никотином. Эта концентрация подавляет проявления синдрома отмены никотина, но не приводит к развитию зависимости от препарата. При лечении варениклином человек не получает привычного удовольствия от курения за счет меньшего повышения уровня дофамина. В результате снижается тяга к курению.

Варениклин выпускается в таблетках для приема внутрь. Лечение обычно начинают за 1 неделю до предполагаемой даты прекращения курения. В течение первых трех дней доза препарата составляет 0,5 мг один раз в день, в течение последующих четырех дней – 0,5 мг два раза в день. На второй неделе дозу увеличивают до 1 мг два раза в день. Лечение продолжают в течение 12 недель [4], так как именно в течение первых 10–12 недель наиболее выражены симптомы абстиненции.

Целью исследования было изучение эффективности, безопасности и переносимости варениклина при отказе от курения на основании клинических показателей (устный опрос с заполнением оценочных шкал)

холитического теста, измеряли концентрацию угарного газа в выдыхаемом воздухе и крови. Кроме того, оценивали степень никотиновой зависимости (тест Фагерстрема), их мотивацию к курению и к отказу от курения, определяли стереотип курения. При спирографии измеряли форсированную жизненную емкость легких, объем форсированного выдоха за 1 с., индекс Тиффно, проводили пробу на обратимость бронхиальной обструкции в соответствии с рекомендациями GOLD (2003 г.). После завершения обследования назначали варениклин в сочетании с бронхолитическими средствами с учетом выраженности бронхиальной обструкции. Лечение варениклином начинали с дозы 0,5 мг/сут. При хорошей переносимости через 1–3 дня дозу увеличивали до 0,5 мг два раза в сутки, а через 4–7 дней – до 1 мг два раза в сутки. В целом длительность терапии варениклином составляла 12 недель, а общая длительность наблюдения – 6 месяцев.

При втором визите (в конце курса лечения варениклином) оценивали эффективность и переносимость терапии (опрос, симптомы отмены никотина, нежелательные явления). Проводили компьютерную спирографию, пульсоксиметрию и лабораторные исследования, измеряли концентрацию угарного газа (СО) в выдыхаемом воздухе и крови. Отсутствие СО в выдыхаемом воздухе подтверждало отказ от курения.

При третьем визите (в конце периода наблюдения) оценивали отдаленные результаты терапии, проводили контрольную спирографию и определяли уровень СО в выдыхаемом воздухе и крови.

Результаты

Степень никотиновой зависимости (тест Фагерстрема) была очень слабой (2 балла) у 9 (14%) пациентов, слабой (3–4 балла) у 13 (20%), средней (5 баллов) у 18 (28%),

высокой (6–7 баллов) у 19 (29%), очень высокой (8–10 баллов) у 6 (9%). Мотивация к отказу от курения отсутствовала (2–3 балла) у 2 (3%) пациентов, была слабой (4–5 баллов) у 4 (6%), высокой (6–8 баллов) у 48 (74%), очень высокой (9–11 баллов) у 11 (17%). Мотивация к курению в большей степени (11–15 баллов) определялась потребностью в расслаблении, поддержкой при нервном напряжении, желанием курить и привычкой. Концентрация угарного газа в выдыхаемом воздухе составила в среднем 15 ppm (8–42 ppm; в норме 0–4 ppm).

Через 12 недель, т. е. в конце курса лечения варениклином, 59 (90%) из 65 пациентов бросили курить. Через 6 месяцев рецидивов курения зафиксировано не было. Существенных различий частоты отказа от курения при приеме варениклина в зависимости от степени никотиновой зависимости не отмечено. Шесть (10%) пациентов с очень слабой (2 балла) и слабой (3–4 балла) мотивацией

перты Cochrane Collaboration [5] обобщили результаты 9 рандомизированных контролируемых исследований в целом у 7267 пациентов. В 7 из них варениклин сравнивали с плацебо, в 3 – с бупропионом, в 1 – с никотинзаместительными средствами. Основным критерием эффективности был полный отказ от курения по крайней мере через 6 месяцев после начала лечения. При лечении варениклином вероятность прекращения курения была в 2,33 раза выше, чем при приеме плацебо (95% доверительный интервал [ДИ] 1,95–2,80). По эффективности варениклин достоверно превосходил бупропион (1,52; 95% ДИ 1,22–1,88) и никотинзаместительные средства (1,31; 95% ДИ 1,01–1,71). Основным нежелательным эффектом варениклина была легкая или умеренная тошнота, которая обычно проходила со временем. В двух исследованиях подтверждена хорошая переносимость более длительной терапии варениклином (> 12 недель).

РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЗИРОВАННОГО ОБЗОРА ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗА ВЫЯВЛЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОКАЗАЛИ, ЧТО ВАРЕНИКЛИН ПО КРАЙНЕЙ МЕРЕ В ДВА-ТРИ РАЗА ПОВЫШАЕТ ВЕРОЯТНОСТЬ ПРЕКРАЩЕНИЯ КУРЕНИЯ (ПО СРАВНЕНИЮ С ПЛАЦЕБО)

к отказу от курения полностью не прекратили курить, но снизили число выкуриваемых сигарет с 20 до 1–3 в день. При этом они отмечали отсутствие удовольствия от курения и снижение тяги к курению.

В течение первой недели после начала лечения пациенты отмечали симптомы отмены никотина, в том числе раздражительность, пониженное настроение, нарушение концентрации внимания, повышение аппетита (табл. 1). Эти симптомы были умеренно или легко выраженными (оценивали по шкале от 0 [нет] до 4 [резко выражен]). К концу второй недели отказа от курения симптомы полностью исчезли. Из побочных эффектов наблюдалась легкая или умеренная тошнота, которая полностью проходила через 1–2 недели. Только в 2 (3%) случаях отмечалась сильная тошнота, которая не позволила продолжить прием препарата. Увеличение массы тела во время лечения составило в среднем 1,2 кг. После завершения терапии масса тела вернулась к исходным значениям.

Обсуждение

Эффективность и безопасность варениклина установлены в рандомизированных, плацебо-контролируемых и сравнительных исследованиях. В 2008 году экс-

Таким образом, результаты систематизированного обзора литературы и метаанализа выявленных исследований показали, что варениклин по крайней мере в 2–3 раза повышает вероятность прекращения курения (по сравнению с плацебо) и по эффективности превосходит другие средства, предназначенные для лечения табачной зависимости. В клинической практике при применении варениклина иногда наблюдались психические расстройства, такие как подавленное настроение, возбуждение, изменения поведения и т. п. Пока остается неясным, связаны ли они с самим препаратом или прекращением курения [6].

М. Nides и соавт. [7] провели метаанализ двух рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали варениклин в дозе 1 мг два раза в день (n = 696), бупропион SR в дозе 150 мг два раза в день (n = 671) и плацебо (n = 685). Лечение продолжали в течение 12 недель, после чего пациентов наблюдали еще в течение 40 недель. Хотя бупропион не зарегистрирован в России, до последнего времени его считали самым эффективным средством лечения табачной зависимости. Частота отказа от курения в течение последних четырех недель лечения (недели 9–12) в группе варениклина была достоверно выше (44,0%), чем в группах бупропиона SR (29,7%; p < 0,0001) и плацебо (17,7%; p < 0,0001). Результаты лечения не зависели от возраста, пола или уровня никотиновой зависимости.

В рандомизированном открытом исследовании были сопоставлены результаты применения варениклина и никотинсодержащих пластырей у 746 пациентов [8]. Длительность лечения варениклином составила 12 недель, никотинзаместительной терапии – 10 недель. Первичным критерием эффективности был отказ от курения в течение последних четырех недель лечения. Кроме того, оценивали результаты терапии через →

	1 неделя	2 недели	3 недели	4 недели
Желание курить	38	13	10	10
Утомляемость	16	3	2	0
Раздражительность	23	6	0	0
Нарушение внимания	7	0	0	0
Повышенный аппетит	30	19	6	0

Табл. 1. Частота (%) отказа от курения и симптомов отмены никотина

52 недели, а также тягу к курению, симптомы отмены и удовольствие от курения. Частота стойкого прекращения курения, подтвержденного биохимически (уровень СО в выдыхаемом воздухе < 10 ppm), в течение последних четырех недель лечения в группе варениклина была достоверно выше, чем в группе сравнения (55,9% и 43,2%, соответственно; $p < 0,001$). Преимущество варениклина перед никотинзаместительной терапией сохранялось и через 52 недели. К этому сроку доля пациентов, прекративших курить, составила 26,1 и 20,3% в двух группах соответственно ($p = 0,056$). По сравнению с никотинсодержащими пластырями варениклин уменьшал тягу к курению ($p < 0,001$), симптомы отмены ($p < 0,001$) и удовольствие от курения ($p < 0,001$).

Недавно опубликованы результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования варениклина у 714 курящих пациентов со стабильными сердечно-сосудистыми заболеваниями [9]. Как и в предыдущих исследованиях, длительность лечения составляла 12 недель, а общая длительность наблюдения – 52 недели. Частота стойкого прекращения курения в группе варениклина была достоверно выше, чем в группе плацебо, как в течение последних четырех недель терапии (47,0 и 13,9% соответственно; отношение шансов 6,11, 95% ДИ 4,18–8,93), так и с 9-й по 52-ю неделю (19,2 и 7,2%; отношение шансов 3,14, 95% ДИ 1,93–5,11). Достоверных различий сердечно-сосудистой смертности, общей смертности, частоты сердечно-сосудистых исходов и серьезных нежелательных явлений между двумя группами не выявили. Таким образом, результаты исследования подтвердили не только эффективность, но и безопасность варениклина у пациентов со стабильными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Полученные данные имеют важное практическое значение, учитывая роль табакокурения в развитии болезней не только легких, но и сердечно-сосудистой системы.

Для табачной зависимости, как и любого хронического заболевания, характерно чередование «ремиссий» и «обострений». Соответственно, после прекращения любой медикаментозной терапии, даже самой эффективной, рано или поздно может развиваться рецидив, что может быть основанием для поддерживающего лечения. Результаты длительных исследований свидетельствуют о том, что часть пациентов, прекративших курение во время лечения варениклином, в последующем вновь начинают курить. J. Lee и соавт. [10] при метаанализе пяти рандомизированных контролируемых исследований выявили достоверную связь ($p < 0,001$) между длительностью применения варениклина и частотой прекращения курения. При длительности лечения 24 недели частота стойкой абстиненции была в 2 раза выше, чем при 6-недельном приеме препарата. Полученные данные обосновывают дальнейшее изучение эффективности и безопасности более длительной терапии варениклином.

Результаты нашего исследования у 65 курящих пациентов с ХОБЛ также показали высокую эффективность варениклина в лечении табачной зависимости. Частота прекращения курения, подтвержденного при анализе уровня СО в выдыхаемом воздухе, оказалась даже выше (90%), чем в рандомизированных контролируемых

исследованиях. Эффективность препарата не зависела от исходной мотивации пациентов к отказу от курения. В отличие от других авторов, мы не наблюдали случаев рецидива в период наблюдения после завершения приема исследуемого препарата. Частично это, вероятно, объясняется относительно непродолжительным сроком наблюдения (6 месяцев против 1 года в предыдущих исследованиях). Симптомы отмены никотина наблюдались примерно у трети пациентов, однако они во всех случаях исчезли в течение 2–4 недель. Как и в предыдущих исследованиях, основным нежелательным эффектом варениклина оказалась тошнота, однако она была легкой или умеренной и, как правило, проходила при продолжении терапии. Только 2 пациента прекратили лечение из-за этой нежелательной реакции.

Заключение

Результаты открытого проспективного исследования подтвердили высокую эффективность (90%) и безопасность варениклина в лечении табачной зависимости. Достигнутый эффект сохранялся в течение трех месяцев после прекращения лечения. Переносимость варениклина была хорошей. Из нежелательных реакций чаще всего встречалась тошнота, однако она только в 3% случаев послужила причиной прекращения лечения. ■

Литература

1. Кузес В. Г., Мафинин В. Ф., Гаврисюк Е. В. Варениклин – препарат нового поколения для лечения табачной зависимости. *Клин. фармакол. тер.*, 2009, 1 8 (3), 66–71.
2. Coe J., Brooks P., Velino M. et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J. Med. Chem.*, 2005, 4 8 (10), 34743477.
3. Correll R., Hudmon K. Pharmacologic interventions for smoking cessation. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.*, 2006, 1 8 (1), 39–51.
4. Hays J., Ebbert J., Sood A. Efficacy and safety of Varenicline for smoking cessation. *Amer. J. Med.*, 2008, 12 1 (4A), 32–42.
5. Cahill K., Stead L., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2008, 1 6 (3), CD006103.
6. Jimenez-Ruiz C., Berlin I., Hering T. Varenicline: a novel pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs*, 2009, 6 9 (10), 1319–1338.
7. Nides M., Glover E., Reus V. et al. Varenicline versus bupropion SR or placebo for smoking cessation: a pooled analysis. *Am. J. Health Behav.*, 2008, 3 2 (6), 664675.
8. Aubin H.-J., Bobak A., Britton J. et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised, open-label trial. *Thorax*, 2008, 1, 1–8.
9. Rigotti N., Pipe A., Benowitz N. et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*, 2010, 12 1 (2), 221–229.
10. Lee J., Jones P., Bybee K., O'Keefe J. A longer course of varenicline therapy improves smoking cessation rates. *Prev. Cardiol.*, 2008, 11 (4), 210–214.

OMNISENSE ИЛИ DXA. КОМПЛЕКСНОЕ СРАВНЕНИЕ

По материалам: Sunlight Medical Ltd

Реферат

В данной статье представлено резюме нескольких клинических исследований, посвященных сравнению технологии Omnisense компании Sunlight и технологии DXA (Dual X-ray Absorptiometry) (биэнергетической абсорбциометрии). Эти исследования достоверно показывают, что Omnisense является точным вспомогательным средством для врача в диагностике остеопороза и может служить жизнеспособной альтернативой технологии, основанной на излучении.

Ключевые слова: изменения кости, остеопороз, диагностика переломов, сонография.

Важно отметить, что сравнение между системой Omnisense с использованием количественной ультразвуковой сонометрии QUS (Quantitative Ultrasound) и системой с использованием биэнергетической абсорбциометрии DXA (Dual X-ray Absorptiometry) является комплексным. Системы Omnisense и DXA базируются на двух совершенно разных технологиях, и измеряют они два разных параметра: скорость звука (SOS) и минеральную плотность кости (BMD).

Однако, поскольку диагностика остеопороза связана с **оценкой риска перелома**, а не с оценкой массы кости, основание для сравнения существует. Чтобы сравнить эти две методики, необходимо оценить способность каждой из систем определять риск перелома наряду с их относительными преимуществами и недостатками.

В этой статье приведены данные, которые показывают, что измерения с помощью системы Omnisense представляют значимую информацию для оценки риска остеопорозных переломов. Поэтому измерения SOS с помощью системы Omnisense имеют абсолютную клиническую ценность, которая зачастую может считаться

Abstract

This article presents the profiles of some clinical studies made in order to compare Omnisense technology of Sunlight company and DXA (Dual X-ray Absorptiometry) (Bioenergy Absorptiometry) technology. The studies definitely show that Omnisense is accurate auxiliary means enabling a doctor to diagnose osteoporosis, which can be used as a viable alternative to emission-based technologies.

Key words: sonometry, osteoporosis, fractures, bone tissue.

превосходящей по клиническому значению измерения с помощью методики DXA.

На протяжении последних двух десятилетий методика DXA использовалась очень широко и считалась стандартом для оценки риска переломов. Однако она не является ни совершенной, ни неоспариваемой технологией. Нижеприведенные данные иллюстрируют некоторые из многих ограничений этой методики и проблемы, связанные с ее диагностическими возможностями.

Дифференцирующая возможность оценки переломов на основании измерения BMD не очень высока

Исследование показало, что существует большая область наложения между измерениями BMD у пациентов без переломов и измерениями у пациентов с переломами. Это означает, что переломы в результате легкой травмы могут случаться при высоком, нормальном или низком значении BMD. Далее это исследование показывает, что для возникновения переломов могут быть важны факторы, отличные от BMD [1].

Ошибки точности, особенно в случае измерений BMD поясничного отдела позвоночника

В возрасте старше 60 лет встречаются ложно высокие →

значения BMD позвоночника. Это может быть результатом различных нарушений, таких как кальцификация сосудов, остеопороз и остеоартрит. Эти ложно высокие результаты измерений могут привести к неправильному диагнозу (ложно отрицательному), как следствие – к неправильному решению относительно лечения.

BMD не является значимым измерением прочности кости

BMD представляет грубое выражение минеральной концентрации для данного участка. При этом измерении не принимаются во внимание такие свойства, как размер или архитектура кости. На показатель BMD также оказывают влияние масса тела и рост, в то время как измерение действительной плотности не должно быть подвержено влиянию этих факторов [2, 3].

Проблемы воспроизводимости (точности)

Для того чтобы отслеживать изменения кости при лечении, а также и с течением времени, необходимо, чтобы

таких как плотность, эластичность, толщина коркового слоя и микроархитектура, обеспечивая, таким образом, более комплексную картину хрупкости кости [7, 20].

2. Диагностические возможности

Возможности методики Omnisense в диагностике и прогнозировании переломов проверены и оценены в исследованиях *in vivo* и *in vitro* [8, 10, 11, 14, 15, 21]. Все исследования показывают, что измерения методом Omnisense на дистальной трети лучевой кости являются надежным средством прогнозирования риска переломов. Кроме того, измерения на дистальной трети лучевой кости с помощью систем Omnisense могут служить средством прогнозирования любых типов переломов вследствие остеопороза с равной или лучшей достоверностью, чем измерения с помощью систем биэнергетической абсорбциометрии (DXA).

Резюме этих исследований приведены ниже.

ИЗМЕРЕНИЯ SOS С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ OMNISENSE ИМЕЮТ АБСОЛЮТНУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ЦЕННОСТЬ, КОТОРАЯ ЗАЧАСТУЮ МОЖЕТ СЧИТАТЬСЯ ПРЕВОСХОДЯЩЕЙ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ЗНАЧЕНИЮ ИЗМЕРЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДИКИ DXA

диагностический инструмент имел по возможности наименьшую прецизионную погрешность. К сожалению, методика DXA из-за самой природы технологии не способна обеспечить адекватную степень точности. Например, во время измерений методом DXA на бедре в положении пациента может быть слегка изменен угол, и это приведет к различию в маркировке участка измерений при двух последовательных исследованиях.

Расхождения между разными устройствами одной марки

Существует значительная степень изменчивости между конкретными аппаратами DXA. Это явление имеет место даже в аппаратах одного типа и одного производителя [4]. Это означает, что если пациент проходит плановое обследование с целью наблюдения, к результатам, полученным не на том же самом аппарате, нужно относиться с осторожностью. Было также обнаружено, что иногда точность нарушается после ремонта. Эти существующие погрешности бывает трудно обнаружить даже при применении рекомендуемых процедур [5]. Более того, в случае новой модели, даже той же марки, обычно отсутствует совместимость с более ранними моделями.

Решение Omnisense

1. SOS Omnisense более информативна, чем BMD DXA

«Остеопороз – системное заболевание скелета, которое характеризуется пониженной массой кости и отклонениями в микроархитектуре костной ткани. Как следствие – при заболевании возрастает хрупкость кости и подверженность переломам, обычно бедра, позвоночника и запястья» [6]. Традиционные методики DXA ограничиваются измерением только одного свойства – BMD или массы кости. В отличие от них измерения скорости звука (SOS) дают более широкую картину. Измерения SOS отражают несколько различных характеристик кости,

Omnisense может прогнозировать переломы шейки бедра

Исследование *in vitro* возможности с помощью измерений скорости ультразвука в лучевой кости, кости фаланги и бедренной кости прогнозировать повреждение от нагрузки старческой трупной бедренной кости было выполнено в ортопедической биометрической лаборатории медицинского центра Beth Israel Deaconess в Бостоне [8]. Наблюдалась высокая корреляция между повреждением от нагрузки бедренной кости и результатами измерений BMD ($r = 0,83$, $p < 0,001$), а также результатами измерений SOS в дистальной трети лучевой кости с помощью системы Omnisense ($r = 0,73$, $p = 0,008$). Скорость ультразвука в лучевой кости достоверно коррелировала с результатами измерения минеральной плотности вертела бедренной кости ($r = 0,59$, $p = 0,03$). Было сделано заключение, что измерения скорости в лучевой кости потенциально полезны для прогноза повреждения от нагрузки бедренной кости.

Дифференциация переломов с помощью системы Omnisense

Кларк и др. (отделение остеопороза госпиталя Guy's и отделение близнецов и генетической эпидемиологии госпиталя St. Thomas в Лондоне, Великобритания) представили отчет о результатах дифференциации переломов позвонков и запястья по двум разным исследованиям [10, 11]. Сравнивались способность системы Omnisense дифференцировать переломы позвонков и возможность такой дифференциации с помощью обычной методики измерений DXA на бедре и позвоночнике. Обнаружено, что измерения на лучевой кости обеспечивают такую же возможность дифференциации, как измерения методом DXA на позвоночнике. Результаты второго исследования показывают, что измерения SOS методом Omnisense на лучевой кости равны или превосходят метод DXA по возможности дифференцировать пациентов с переломом запястья и контрольную

группу (коэффициент отклонения 2,4 95% С.И. 1,2–5,0 по сравнению с коэффициентом отклонения < 2,0 для DXA: L 1–4, головка бедренной кости и все бедро).

3. Omnisense демонстрирует лучшую чувствительность, чем DXA

Из-за природы заболевания не разработано абсолютного теста для определения наличия остеопороза у конкретного пациента. Единственным неоспоримым клиническим свидетельством для постановки диагноза остеопороза является наличие перелома вследствие легкой травмы или атравматичного перелома.

Следующее исследование базировалось на вышеупомянутой концепции. В группе пациентов с диагнозом «остеопороз», поставленным на основании атравматического перелома, выполнены измерения методами DXA и Omnisense. Этот подход использован в качестве точного метода оценки чувствительности каждого из

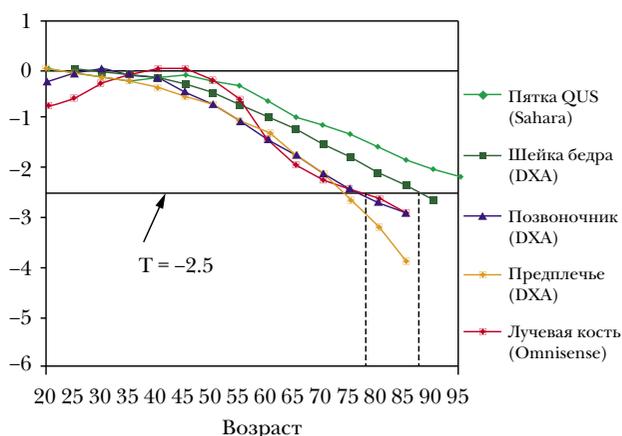


Рис. 2. Сравнение нормативных баз данных различных систем (соответствие критериям ВОЗ)

ДИФФЕРЕНЦИРУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ, ПРИ ИЗМЕРЕНИЯХ НА ЛУЧЕВОЙ КОСТИ, СИСТЕМЫ OMNISENSE БЫЛА ПРОДЕМОНСТРИРОВАНА ПРИ СРАВНЕНИИ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ, ПОЛУЧАЮЩИХ И НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ. ИССЛЕДОВАНИЯ ПОДТВЕРЖДАЮТ ЗНАЧИМЫЕ И ОТНОСИТЕЛЬНО БОЛЬШИЕ РАЗЛИЧИЯ

устройств. Для определения чувствительности исследователи приняли во внимание процент пациентов, которые были действительно классифицированы как страдающие остеопорозом по критериям ВОЗ (индекс T < -2,5). «Нормальный» результат (индекс T > -1) означал бы, безусловно, неправильный диагноз (ложно отрицательный) (см. «красные столбцы» на рис. 1).

Система Omnisense классифицировала более высокий процент пациентов с остеопорозом как страдающих остеопорозом или нарушением остеогенеза, чем DXA. И наоборот, методика DXA имела более высокий процент неправильных диагнозов.

Нормативные базы данных системы Omnisense демонстрируют согласованность с критериями ВОЗ

Приведенный график (рис. 2) представляет сравнение кривых нормативных данных системы Omnisense

и других диагностических систем, выраженных через T-индекс. Нормативная база данных системы Omnisense демонстрирует, что «Кривые для лучевой кости и фаланги пальца пересекают уровень T = -2,5 (критерий ВОЗ для диагноза «остеопороз») в точке, соответствующей возрасту приблизительно в 75 лет, так же как кривые T-индекса при измерении BMD позвоночника и лучевой кости» [9].

Более того, нужно заметить, что база данных для бедра системы DXA показывает постоянно более высокий индекс T, означая более низкую расчетную распространенность остеопороза.

4. Система Omnisense позволяет обнаруживать и отслеживать изменения в кости

«Прецизионная погрешность при измерении SOS с помощью системы Omnisense достаточно низка по сравнению с расчетным годовым изменением результатов измерений для пациента, что делает систему пригодной для мониторинга изменений в костях, которые происходят в первые годы после менопаузы (то есть в возрасте приблизительно 50–65 лет)» [12].

Предпринято несколько исследований для оценки способности системы Omnisense обнаруживать изменения в кости как вследствие возраста, так и в результате терапии [13, 15, 16, 17, 19].

Точность

Точность измерений с помощью системы Omnisense изучалась Barkmann и др., результаты опубликованы в Journal of Clinical Densitometry 15.

Обнаружено, что коэффициенты вариации (CV) располагались в диапазоне от 0,2–0,3% до 0,3–0,7% соответственно при измерениях на разных скелетных зонах. Еще одно исследование, выполненное Knapp и др. и представленное в 1998 году на 20-м ежегодном собрании ASBMR, показывает CV in vitro равный →

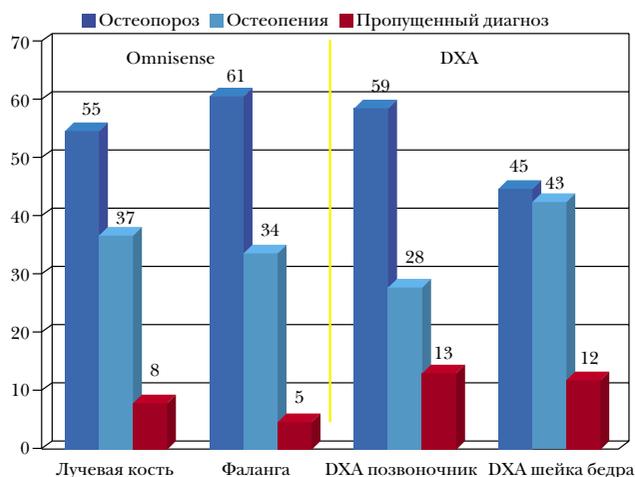


Рис. 1. Результаты исследования у 150 пациентов с переломами, классифицированными по критериям ВОЗ

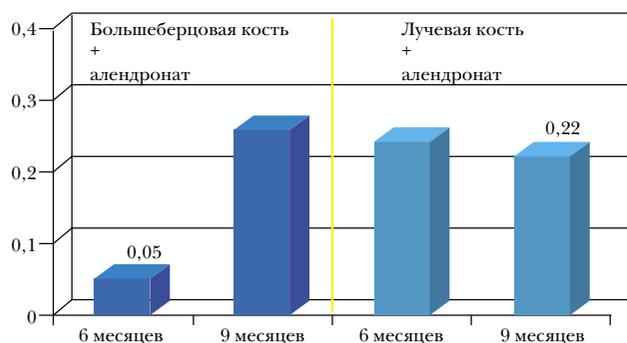


Рис. 3. Возрастание SOS в большеберцовой и в лучевой костях

0,03% и среднее квадратическое коэффициента вариации (RMSCV) *in vivo* равно 0,54% для измерений лучевой кости [22].

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОДТВЕРЖДАЮТ, ЧТО СИСТЕМА OMNISENSE ПРОЯВИЛА СЕБЯ КАК ТОЧНОЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ВРАЧА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА И ЧТО ОНА ЯВЛЯЕТСЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОЙ АЛЬТЕРНАТИВОЙ ЛУЧЕВЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ DXA

Исследования при гормонозамещающей терапии

Дифференцирующая способность, при измерениях на лучевой кости, системы Omnisense была продемонстрирована при сравнении групп населения, получающих и не получающих терапию. Гормонозамещающая терапия (ГЗТ) – широко распространенный способ лечения для профилактики остеопороза. Кларр и др. выполнили исследование, направленное на оценку возможностей измерений с помощью системы Omnisense на лучевой и большеберцовой костях дифференцировать пациентов, получающих ГЗТ, и людей из контрольных групп, соответствующих по возрасту [16]. Результаты этого исследования подтверждают, что даже при небольших обследованных группах «измерения методом количественной ультразвуковой эхографии демонстрируют значимые и относительно большие различия (в единицах T-индекса) между двумя группами пациентов. Измерения методом DXA: всего бедра, головки бедренной кости и L1 – L4 (позвоночника), с другой стороны, показывают меньше чем половину различий между этими группами, что не достигает уровня статистической достоверности». Другими словами, методика DXA не обнаруживает сколько-нибудь ощутимого различия между группами получающих и не получающих ГЗТ.

В похожем исследовании [17] система Omnisense продемонстрировала заметную дифференцирующую способность и обнаружила, что в группе не получающих ГЗТ было больше женщин, страдающих остеопорозом, чем в группе получающих ГЗТ. Это, кроме всего, демонстрирует высокую чувствительность системы Omnisense к изменениям кости в ответ на терапию.

Амбулаторные наблюдения

Перспективное исследование [19], целью которого было измерение реакции кости на терапевтическое воз-

действие, было опубликовано в Journal of Bone Mineral Research (JBMR) в виде резюме и представлено на конференции ASBMR 2000 в Торонто. Это исследование продемонстрировало значительное возрастание значения SOS в лучевой и большеберцовой кости (рис. 3). Оно также показало, что изменения кости, вызванные терапией алендронатом (Alendronate), обнаруживаются через шесть месяцев после начала лечения в лучевой кости и через девять месяцев после начала лечения в большеберцовой кости.

5. Вторичный остеопороз

Исследование [18] выполнялось с целью оценки дифференцирующей способности системы Omnisense у пациентов с нарушениями метаболизма. Это исследование *in vivo* доказывает, что, в отличие от остеопороза, гипертиреоз оказывает большее воздействие на корковый слой, чем на костную трабекулу. Измерения

методом DXA позволяют обнаруживать более низкую BMD в шейке бедра, но не в поясничном отделе позвоночника. В отличие от DXA, измерения SOS с помощью системы Omnisense были чувствительны к гипертиреозу в одинаковой степени во всех зонах измерений.

Выводы

Приведенные выше данные недавних научных публикаций и конференций подтверждают диагностические возможности методики Omnisense и клиническую ценность используемых в ней измерений методом количественной ультразвуковой сонографии. Эти исследования подтверждают, что система Omnisense проявила себя как точное вспомогательное средство для врача при диагностике остеопороза и что она является жизнеспособной альтернативой лучевым технологиям DXA.

Более того, благодаря:

- точности при прогнозировании повреждений от нагрузки кости
- возможности мониторинга и обнаружения изменений кости
- более высокой, чем у DXA, чувствительности
- возможности дифференцировать переломы
- согласованности с критериями ВОЗ
- чувствительности к вторичному остеопорозу

технология количественной ультразвуковой эхографии Omnisense компании Sunlight быстро становится общепринятым методом оценки и мониторинга состояния кости. ■

Литература

1. S. Pors Nielsen, «The Fallacy of BMD: A Critical Review of the Diagnostic Use of Dual X-Ray Absorptiometry», *Clini Rheumatol* (2000) 19:174–183.

2. Ott S M et al, «Evaluation of vertebral volumetric vs. areal bone mineral density during growth». *Bone* 20:533–556.
3. Pors Nielsen et al, «Bone densitometry – two or three dimension?» In: *Current Research in Osteoporosis and Bone Mineral Measurement V*, Ring E F J, Elvins D M & Bhalla AK (eds) pp 34–35. London: British Institute of Radiology.
4. Formica C A, «Standardization of BMD measurements». *Editorial. Osteoporosis Int.* 1998; 8: 1–3.
5. Blake G M et al., «An unexpected change in DXA calibration not detected by routine quality control checks». *Osteoporosis Int* 1999; 9:115–120.
6. Kanis et al., «Guidelines for diagnosis and management of Osteoporosis», *Osteoporosis Int* 1997; 7:390–406.
7. Sievanen H., and the Bone research Group at the UKK Institute in Tampere, Finland «QUS Derived Speed of Sound and Cortical Bone Structure» (abstract), presented at the ASBMR 21st Annual Meeting in St. Louis, MI, USA, September 1999.
8. Bouxsein, M L et al., «Prediction of Femoral Failure Load from Femoral BMD and Ultrasonic Velocity at the Femur, Radius and Phalanx» (abstract), presented at the ASBMR 21st Annual Meeting in St. Louis, MI, USA, September 1999.
9. Weiss M., Ben Shiomo A, Hagag P, Rapoport M, «Normative Database for Bone Speed of Sound Measurement by a Novel Quantitative Multi-site Ultrasound Device», abstract presented at the ASBMR 21st Annual Meeting in St. Louis, MI, September 1999. Also: *Osteoporosis Int.*, In press.
10. Knapp et al. «Multiple Site Ultrasound Measurements Predict Vertebral Fractures in Postmenopausal Women» (abstract), ASBMR 21st Annual Meeting in St. Louis, MI, USA, September 1999.
11. Knapp et al. «Ultrasound Measurements at the Radius Predict Wrist Fractures in Postmenopausal Women» (abstract), the Annual Meeting of the Bone and Tooth Society in Bristol, UK, June 1999.
12. Sunlight Omnisense™ FDA PMA (Pre-Market Application) approval, January 20, 2000.
13. Weiss M et al., «The importance of precision – new hopes for monitoring Osteoporosis treatment by QUS» (abstract), submitted to ISCD 2000.
14. Weiss M, Ben Shiomo A, Hagag P, Ish-Shalom S. «Discrimination Of Proximal Hip Fracture Measurement At The Radius». *Osteoporosis Int*, 2000, 11:411-416.
15. Barkman et al., «A new method for Quantitative Ultrasound measurements at multiple skeletal sites-first results of precision and fracture discrimination», *J. Clinical Densitometry* vol 3 no. 1, 1–7, spring 2000.
16. Knapp, K et al. «Quantitative Ultrasound Measurements Detect Skeletal Changes in Cortical Bone Following HRT Use» (abstract), presented at the 11th International Workshop on Calcified Tissues, Eilat, Israel, February 1999.
17. Weiss M et al. «HRT – SOS Changes as Reflected by the Sunlight Omnisense Measurements» (abstract), the 1st Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology & Infertility, Prague, Czech Republic, October 1999. Also: submitted for publication to *Maternitus*.
18. Ben Shiomo A, Weiss M et al., «Thyroid Dysfunctional State Detected by QUS Measurement at Multiple Skeletal Sites» (abstract), presented at the ASBMR 2nd Joint Meeting, California, USA, December, 1998. Also In Press.
19. M. Weiss et al., «Early Affect of Alendronate or Raloxifene Treatment in Osteoporotic Women Monitored by Multi-Site QUS», *JBMR*, Vol. 1 Supp 1, September 2000, SA292 p 288, presented at the ASBMR 2000, Toronto.
20. Njeh C.F. et al., «An in vitro investigation of the dependence on sample thickness of the speed of sound along the specimen» (abstract) *Medical Engineering & Physics*, September 1999, 21: 651–659.
21. Hans, D. et al., «Does Combining the Results from Multiple Bone Sites Measured by a New Quantitative Ultrasound Device Improve Discrimination of Hip Fracture?», (abstract) *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH*, 1999, Vol. 14, No. 4.
22. Knapp, K et al. «PRELIMINARY RESULTS OF THE SUNLIGHT OMNISENSE™ BONE SONOMETER: IN-VIVO AND IN-VITRO PRECISION AND CORRELATION WITH DXA». (abstract), The ASBMR-IBMS 2nd Joint Meeting, California, USA, December 1998.

НОВОСТИ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ

НЕКОТОРЫЕ ВАЖНЫЕ ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ

Список инноваций составлен Cleveland Clinic. Здесь такие чудеса, как трансоральная гастропластика и даже видеокамеры размером с таблетку.

Капсульная эндоскопия для диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. Видеокамера высокого разрешения размером с таблетку производит запись в течение шести-восьми часов в процессе продвижения по пищеварительному тракту. Она уже зарекомендовала себя лучше, чем рентгенография в диагностике небольших язв кишечника, полипов и источников кровотечения.

Финголимид (fingolimid). До того, как он был одобрен US Food and Drug Administration, рассеянный склероз лечили путем регулярного парентерального введения лекарств. Новый медикамент эффективно предотвращает атаки Т-клеток на миелин, покрывающий нервные волокна.

Использование окиси азота (NO) для диагностики бронхиальной астмы. Выдыхаемую окись азота (NO) можно использовать для диагностики бронхиальной астмы.

Новое ручное диагностическое устройство измеряет концентрацию выдыхаемой окиси азота. Регулярное измерение концентрации NO в выдыхаемом воздухе позволяет точнее подбирать терапию.

Трансоральная гастропластика.

Новый способ предоставляет возможность желающим похудеть и улучшить качество жизни, не прибегая к большой хирургии. Процедура не менее эффективна и менее инвазивна, чем обычная бариатрическая хирургия. Приводит к снижению 40% лишнего веса тела в течение года.

Телемедицина для пациентов с сердечной недостаточностью. Миниатюрный имплантируемый датчик, ежедневно измеряющий давление в легочной артерии, а также домашние приспособления для измерения веса, частоты сердечных сокращений и давления у пациентов с сердечной недостаточностью позволяют докторам быстро проводить коррекцию медикаментозной терапии, способствуя улучшению качества жизни пациентов и уменьшая число госпитализаций.

Ингибиторы протеазы гепатита С. Механизм действия

новых лекарств, ожидающих одобрения US Food and Drug Administration, основан на том, что ингибитор протеазы приводит к блоку ферментов, необходимых для пролиферации вируса гепатита С. Клинические исследования показали, что эффективность препаратов оказалась выше, чем у используемых в практике.

Исследование JUPITER и использование статинов у якобы здоровых людей. В результате исследования (JUPITER) стало известно, что многие здоровые люди, оказывается, находятся в группе риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний, данный факт говорит о том, что статины целесообразно использовать у людей с низкой концентрацией холестерина низкой плотности (плохого холестерина), если при этом выявлена высокая концентрация С – реактивного протеина.

Первая вакцина против рака, одобренная US Food and Drug Administration. Хотя она и не стала панацеей при лечении рака простаты, но sipuleucel-T является первой вакциной, получившей одобрение FDA. Лекарство активизирует собственную иммунную

систему против раковых клеток, способствуя их уничтожению, снижая риск смерти на 24% по сравнению с плацебо.

Новый биомаркер для ранней диагностики болезни Альцгеймера. В настоящее время диагноз болезни Альцгеймера можно установить только после аутопсии. Но с помощью радиоактивной молекулярной визуализации AV-45 и позитронно-эмиссионной томографии можно «взглянуть» на мозг пациента и увидеть бета-амилоидные бляшки, маркеры болезни Альцгеймера.

Source: Cleveland Clinic

ДИСТАНЦИОННЫЙ СТЕТОСКОП

Zargis Medical Corp. достигла согласия с Ontario Telemedicine Network (OTN) на тестирование нового стетоскопа, сконструированного специально для телемедицинских сетей.

OTN – одна из самых больших и наиболее уважаемых телемедицинских сетей. Независимая некоммерческая организация основана правительством Онтарио, Канада. OTN обеспечивает доступ к картам пациентов в каждом госпитале Онтарио и сотнях больниц по всей провинции. В 2010 году OTN собирается провести обследование 100 000 пациентов посредством 2000 телемедицинских систем.

Центральным компонентом телемедицинского стетоскопа Zargis (Zargis TeleSteth™) является программа по анализу звуков сердца и визуализационная система Zargis StethAssist®. TeleSteth создан для ситуаций и условий, когда невозможна непосредственная консультация специалиста. Данная платформа позволяет врачам обмениваться



звуками, издаваемыми легкими или сердцем пациента, с коллегами по всему миру в реальном времени, используя сеть Интернет или частную сеть.

Source: Speedus Corp.

КАЛЬЦИФИКАЦИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Атеросклероз характеризуется утолщением и снижением эластичности артериальных стенок, что ведет к серьезным последствиям для здоровья. Исследователи из Eindhoven University of Technology изучили все стадии процесса затвердевания, то есть кальцификации стенок сосудов.

Фотографии разных стадий процесса, сделанные исследователем Nico Sommerdijk и его командой, помогли в решении давнего спора. В 1965 году Aaron S. Posner обнаружил свое мнение в журнале Nature, представив кальцификацию как образование фосфата кальция, которое происходит в биологических объектах, однако в то время эти выводы были восприняты в штыки. Теперь результаты его исследований подтверждаются. Ионы кальция и фосфата, растворенные в крови, не кристаллизуются напрямую на стенке сосуда, а вначале проходят промежуточный этап. В этой фазе они формируют кластеры – аморфные наночастицы размером приблизительно в 50 нанометров (1 нанометр – миллионная доля миллиметра). И только затем происходит кристаллизация, приводящая к затвердеванию артериальной стенки.

Ученые надеются, что более четкое понимание происходящих процессов поможет в лечении атеросклероза. Для исследований они используют имитацию сыворотки – жидкость точно такого же состава, как кровь, исключая органический материал. Сыворотка контактирует с мембраной, обладающей такими же характеристиками, как и стенка артерии, на которой начался процесс кальцификации. Ис-

следователи зафиксировали различные стадии данного процесса, используя специальный микроскоп syuo Titan, который позволяет наблюдать за замороженными образцами на уровне атомов.

Sommerdijk показал, что образование раковины моллюска и формирование кости происходят схожим с атеросклерозом образом. Есть подозрение, что данный процесс одинаков у всех живых существ.

Source: Eindhoven University

ИССЛЕДОВАНИЯ МОЗГА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АУТИЗМОМ

При изучении людей, страдающих аутизмом, с помощью магнитно-резонансного томографа ученые из Yale School of Medicine обнаружили области мозговой активности, ответственные за данное заболевание.

Аутизм характеризуется нарушением социального взаимодействия, нарушает способность человека к интерпретации поведения людей. Аутизм исключительно генетическое и достаточно широко распространенное заболевание. Используя МРТ, исследователи Martha Kaiser, Kevin Pelphrey и коллеги исследовали мозг детей, больных аутизмом, их здоровых братьев и сестер, а также обычно развивающихся детей. В исследовании участвовали 62 ребенка в возрасте от 4 до 17 лет.

В результате выделены три отдельные области мозга: типичные области с пониженной активностью выявлены в мозге детей с аутизмом, а также у их здоровых братьев и сестер; некоторые области с пониженной активностью обнаружены только у детей с аутизмом; и области с повышенной активностью выявлены только у здоровых братьев и сестер.

Повышение мозговой активности у последних, возможно, произошло компенсаторно в процессе развития, возможно, поэтому детям, предрасположенным к аутизму, удалось →

преодолеть заболевание.

«Данное исследование поможет понять причины аутизма, а также раскрыть генетические и молекулярные причины расстройства», – сказала Martha Kaiser, доцент Yale Child Study Center.

Source: Yale University

НОВЫЙ СПОСОБ УНИЧТОЖЕНИЯ РАКОВЫХ КЛЕТОК

Инженеры из Virginia Tech и их коллеги из Индии открыли новый способ уничтожения раковых клеток, используя гипертермию. Терапия основана на повышении температуры клеток опухоли, в то время как остальные клетки сохраняют прежнюю температуру. Исследования проведены *in vitro* and *in vivo*.

Для повышения температуры использовались феррофлюиды (жидкость, сильно намагничивающаяся в присутствии магнитного поля). «После внутривенного введения флюиды магнитным полем направляют в раковую ткань. Магнитные наночастицы проникают в опухоль благодаря высокой проницаемости сосудов», – сказал Dr. Puri. Далее магнитные наночастицы нагреваются в магнитном поле высокой частоты и происходит гибель ткани от нагревания. Процесс получил название магнитно-жидкостной гипертермии, или термотерапии. Температуры в пределах от 41 до 45 градусов по Цельсию достаточно для замедления или остановки роста опухоли. Однако такая температура способна уничтожить и здоровые клетки.

«В идеале температура в опухолевых клетках значительно повышается на 30 минут, в то время как в здоровых тканях температура остается ниже 41 градуса по Цельсию. Феррофлюидная термотерапия может быть проведена за счет термоабляции, которую обычно используют для нагревания ткани до 56 градусов по Цельсию, вызывая гибель клеток,

коагуляцию или обугливание под воздействием неинвазивной радиочастоты, являющейся альтернативой переменному магнитному полю», – сказал Dr. Puri. Наиболее подходящим агентом для магнитно-жидкостной гипертермии является оксид железа. Платина и никель также могут быть использованы как магнитные наночастицы, но они токсичны и нестабильны под воздействием кислорода.

Исследователи планируют несколько экспериментов на различных раковых клетках в сотрудничестве с Virginia-Maryland School of Veterinary Medicine.

Source: Virginia Tech

КРОВЬ ИЗ КОЖИ

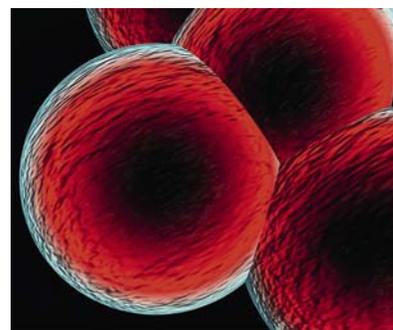
Ученые из McMaster University создали кровь, используя кожу взрослого человека.

Результаты исследования опубликованы в престижном научном журнале Nature. Открытие означает, что в ближайшем будущем для людей, которым необходима кровь для операции, лечения рака или лечения анемии, вполне возможно создать ее из клеток кожи. Клинические исследования могут начаться в 2012 году.

Mick Bhatia, научный руководитель центра по изучению стволовых клеток в McMaster University, и группа работающих с ним исследователей уже показали, что преобразование является прямым. При создании крови из кожи не требуется промежуточного этапа изменения кожных стволовых клеток в плюрипотентные стволовые клетки, из которых в дальнейшем возможно создать любой тип клеток.

«Мы показали это на примере кожи человека. Мы знаем, как это работает, и верим, что сможем усовершенствовать процесс. В настоящее время мы пытаемся создать другие типы клеток из кожи», – сказал Bhatia.

Эксперимент был неоднократно повторен в течение двух лет, использовалась кожа как



молодых, так и пожилых людей. John Kelton гематолог, декан и вице-президент McMaster University, сказал: «Я нахожу это открытие чрезвычайно важным. За 30 лет моей практики я был рад помочь людям, чьи жизни спасены пересадкой костного мозга. Но всех врачей, а также пациентов и их семьи, сильнее всего удручает, когда мы не в состоянии провести трансплантацию костного мозга, так как не можем найти подходящего донора в семье или обществе. Исследование Dr. Bhatia поможет нам в решении данной проблемы».

Source: McMaster University

НОВОЕ СВОЙСТВО ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА

Исследователи обнаружили, что лекарство, обычно используемое для лечения диабета, задерживает рост кист, заполненных жидкостью при таком часто встречаемом генетическом заболевании, как поликистоз почек. Поликистоз возникает независимо от пола, возраста или расы и поражает одного из каждой 1000 взрослых во всем мире. Информацию о том, что пиоглитазон (pioglitazone) угнетает рост кист, исследователи из University-Purdue Indianapolis и их коллеги из Mayo Clinic опубликовали в онлайн-журнале PPAR Research.

Используя крысу с такой же мутацией, как и при поликистозе, две группы исследователей параллельно провели исследование по изучению влияния пиоглитазона и обнаружили, что он замедляет рост кист в почках и печени путем угнетения кана-



лов, транспортирующих хлор в клетках этих органов.

В норме пиоглитазон повышает чувствительность клеток организма к инсулину. Однако в исследовании, посвященном удержанию жидкости данным классом лекарств, профессор биологии Bonnie L. Blazer-Yost обнаружил, что они угнетают канал, транспортирующий хлор. «Мы думаем, что данный класс лекарств может стать хорошим кандидатом для лечения поликистоза, заболевания, при котором излишки хлора и воды транспортируются в кисты почек или печени, вызывая их растяжение», – сказал Blazer-Yost.

Нормальная почка – размером с кулак. Почка, пораженная поликистозом, сравнима с футбольным мячом. В настоящее время нет панацеи от поликистоза, а медикаментозная терапия весьма ограничена. Трансплантация – единственное решение проблемы.

«Идея использовать ингибитор канала хлора для лечения поликистоза не является новой. Новым стало то, что инсулин-чувствительный агент пиоглитазон ингибирует хлоридный канал. Находкой явилось то, что пиоглитазон, который уже одобрен FDA для лечения диабета, может остановить рост, стать эффективным и хорошо переносимым лечением данного хронического заболевания», – сказал Blazer-Yost, физиолог, надеющийся, что пиоглитазон в скором будущем будет использоваться для лечения поликистоза.

Source: Indiana University School of Medicine

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ В МЕХАНИЗМЕ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ

Способность печени, в отличие от других органов, к самовосстановлению всегда волновала исследователей. В настоящее время ученые из Weill Cornell Medical College приоткрыли завесу тайны. Они обнаружили, что ключевую роль здесь играют эндотелиальные клетки, выстилающие сосуды. Результаты исследования опубликованы в онлайн-журнале Nature.

Давно известно, что эндотелиальные клетки пассивно руководят кровью, насыщая ее кислородом, питательными веществами и удаляя продукты метаболизма из тканей через стенки капилляров. В исследованиях, опубликованных в последнее время, ученые из Weill Cornell продемонстрировали, что эндотелиальные клетки активно влияют на самообновление популяции стволовых клеток и на восстановление ткани. Теперь обнаружены эндотелиальные клетки, выполняющие роль «инструкторов» в регенерации печени. Поэтому ученые надеются, что в скором будущем станет возможным усовершенствовать процесс восстановления повреждений трансплантацией эндотелиальных клеток с клетками печени.

«Мы обнаружили, что специализированные клетки сосудов печени – специфический тип синусоидальных эндотелиальных клеток – начинают и поддерживают восстановление печени с помощью факторов роста, которые мы определили. Эта находка поможет создать новую терапию поврежденной печени», – сказал глава исследования Dr. Shahin Rafii.

Печень выполняет много физиологических функций, включая переработку питательных веществ в основные компоненты крови, хранение витаминов и минералов, продуцирует желчь, метаболизирует и осуществляет детоксикацию веществ, которые могут ока-

заться опасными. Нарушения в работе печени могут сказаться весьма плачевно, но способность печени к восстановлению поразительна.

«До нашего исследования молекулярные и клеточные пути, способствующие регенерации печени, не были известны, – сказал Dr. Bi-Sen Ding, первый автор и старший научный сотрудник в лаборатории Dr. Rafii. – Попытка трансплантации гепатоцитов прямо в печень приводит к ограниченному успеху. Но сейчас мы обнаружили печеночные синусоидальные эндотелиальные клетки (LSECs), которые, активируясь, играют решающую роль и могут включать соответствующие механизмы приживления при имплантации гепатоцитов в поврежденную печень».

Команда Dr. Rafii также выявила механизм регулирования восстановления печени данными клетками. «Трансплантация активированного эндотелия с клетками печени может стать важным шагом на пути создания терапии регенерации печени», – утверждает Dr. Bi-Sen Ding. Source: Weill Cornell Medical College.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ ВЕДЕТ К БОЛЕЗНЯМ

Причины, ведущие к фатальным заболеваниям и состояниям, как, например, инфаркт, инсульт и высокое давление, изучаются в Universities of Strathclyde and Glasgow. Ученые совершили прорыв при изучении нарушений, происходящих в гладких мышцах, играющих значительную роль в контроле потока крови, давлении и пищеварении.

Для того чтобы организм правильно функционировал, эти мышцы должны работать скоординировано, но как это происходит, остается загадкой. Однако известно, что определенную роль здесь играет кальций. Ученые создали инновационную систему на основе микроскопии и биохимии для наблюдения за концентрациями →

кальция в различных частях кровяных клеток. John McCarron, профессор Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, утверждает: «Неисправность в работе гладких мышц является причиной многих заболеваний и состояний, в основе которых лежит обмен кальция. Нам нужно обязательно выяснить причину нарушения обмена, если мы хотим справиться с заболеванием». До сих пор исследования в этой области проводятся в весьма ограниченном объеме в связи с тем, что клетки, выращенные для исследований в лабораторных условиях, быстро прекращают функционировать как настоящие, таким образом, результат, полученный с их помощью, остается спорным. В настоящее время в Universities of Strathclyde and Glasgow разработали систему анализа, которая применима к реальным клеткам, что ранее было невозможно. Это исследование может изменить способы лечения сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.

Source: University of Strathclyde

НОВЫЙ БЕЛОК УСКОРЯЕТ ЗАЖИВЛЕНИЕ СЕРДЦА

Ткань сердца и стволовые клетки вступают во взаимодействие при повреждении сердечной мышцы. Ученые из Duke University School of Medicine обнаружили, что белок, образующийся естественным путем, возможно, играет определенную роль в процессе ускорения заживления сердечной мышцы.

Соответствующая доза белка, обозначенного как secreted frizzled related protein 2 (sfrp2) в исследованиях, проводимых на крысах, помогла предотвратить сердечную недостаточность и уменьшить объем рубцовой ткани, возникающей после инфаркта. Ранее ученые продемонстрировали, что белок помогает предотвратить некроз сердечной мышцы. Результаты данных исследований, возможно, помогут в создании новой

терапии и проведении новых клинических исследований, считает автор исследования Victor Dzau.

«Мы обнаружили, что у крыс, принимающих sfrp2, значительно улучшалась сердечная функция после инфаркта», – сказал Victor Dzau.

«Мы обнаружили, что sfrp2 уменьшает область фиброза в левом желудочке и уменьшает истончение стенок сердца», – добавила соавтор исследования Мария Миротцу.

Source: Duke University Medical Center

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Лекарственная устойчивость является причиной значительного числа неудач при лечении рака яичников, но ученым из Centenary Institute удалось создать новый способ лечения, убивающий раковые клетки и преодолевающий данный недостаток. Результаты исследования опубликованы в журнале *Autophagy*.

В настоящее время рак яичников остается одной из ведущих причин смерти у женщин в гинекологии. Ученые обнаружили, что лекарство FTU720 значительно влияет на клетки рака яичников даже в случаях резистентности цисплатина, самого часто используемого и доступного химиотерапевтического препарата на данный момент. Dr. Pi Xia рассказывает о новом лекарстве как о совершившем прорыв в области лечения рака яичников, потому что механизм действия FTU720 совершенно отличен от ныне существующих лекарств. Существующие препараты, такие как цисплатин, убивают раковые клетки путем активации апоптоза, но зачастую данный процесс обратим или игнорируется клеткой. Новое лекарство приводит к некрозу клетки, не способной ему противостоять. До сих пор одной из причин неудовлетворительных результатов лечения рака яичников

являлась способность клеток противостоять химиотерапии. Подобный механизм основан на катаболическом процессе, называемом аутофагия: клетка поглощает свои неживые части для выживания в условиях стресса или химиотерапии. FTU720 уничтожает их эффективно.

Теперь ученым необходимо провести клинические исследования перед использованием FTU720 в практике. Они настроены оптимистично и надеются, что уже в течение нескольких следующих лет лекарство можно будет использовать, так как оно уже одобрено US Food and Drug Administration (FDA) для лечения рассеянного склероза, предотвращения отторжения трансплантатов и при различных аутоиммунных заболеваниях.

Source: Centenary Institute

ЛАУРИНОВЫЕ НАНОБОМБЫ ПРОТИВ ПРЫЩЕЙ

Натуральный продукт, обнаруженный в кокосовом и человеческом молоке, – лауриновая кислота, возможно, станет одним из способов лечения угрей. Студент из UC San Diego Jacobs School of Engineering создал «умную доставочную систему». Результаты опубликованы в журнале *ACS Nano*.

Простые прыщи, также известные как вульгарные угри, поражают более чем 85% молодых людей. В настоящее время у лекарств, используемых для лечения вульгарных угрей присутствуют побочные явления – покраснение и жар кожи.



Лечение, основанное на лауриновой кислоте, поможет избежать побочных эффектов.

«Приятно осознавать, что у меня есть шанс создать лекарство, которое способно помочь людям, страдающим от угрей», – сказал студент Pornpattananankul, осуществивший исследование в лаборатории Nanomaterials and Nanomedicine Laboratory of UC San Diego NanoEngineering.

Новая умная система доставки состоит из золотых наночастиц, прикрепленных к поверхности нанобомб, заполненных лауриновой кислотой. Золотые частицы препятствуют слипанию нанобомб (липосомы). Также золотые частицы помогают липосомам определять бактерии, вызывающие акне, основываясь на микроокружении и pH.

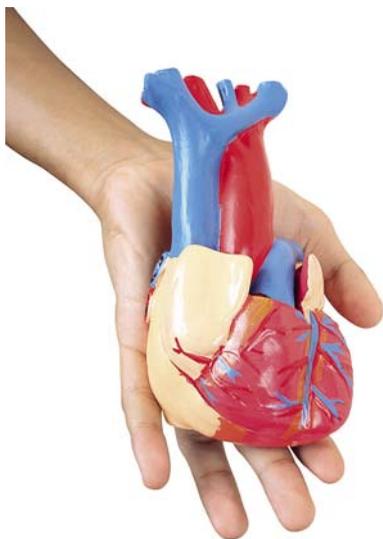
Как только нанобомбы достигают бактериальных мембран, кислая среда отсоединяет золотые наночастицы. Липосомы высвобождают лауриновую кислоту, она вступает во взаимодействие с мембранами бактерий и уничтожает *Propionibacterium acnes*.

Такой способ доставки лекарства может значительно улучшить лечение кожных бактериальных инфекций. Доставка лекарства непосредственно к бактериям, исследователи надеются повысить антибактериальную эффективность и минимизировать побочные эффекты. Все составляющие нанобомб также являются естественными продуктами или были одобрены для клинического использования, поэтому клинические исследования будут проведены в самом ближайшем будущем.

Source: University of California – San Diego

НОВЫЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФАРКТА

Исследователи из University of Maryland School of Medicine сообщают о том, что новый, чрезвычайно чувствительный тест для диагностики инфаркта



намного точнее и эффективнее, чем доступные на данный момент. Результаты исследования представлены в онлайн-журнале JAMA.

Новый тест создан для измерения концентрации тропонина-Т – маркера, характерного для инфаркта. Существующие тесты тропонина-Т не в состоянии определить его концентрацию у людей без признаков заболевания и часто используются лишь для подтверждения диагноза инфаркта. С помощью нового теста возможно определять концентрацию тропонина-Т в десять раз меньшую, чем ранее. Исследователи выявили маркер у 2/3 людей без симптомов в возрасте 65 или старше, чьи образцы крови были собраны и хранились в течение 18 лет как часть длительного исследования.

«Это чрезвычайно важная находка. Мы обнаружили, что чем больше концентрация тропонина, тем выше риск развития инфаркта или смерти от сердечно-сосудистого заболевания в последующие 10–15 лет. Уровни предельных концентраций не были известны до сегодняшнего момента», – сказал ведущий исследователь Christopher deFilippi, доцент и кардиолог в University of Maryland School of Medicine.

80% новых случаев застойных сердечных недостаточностей случается у людей в 65 лет или старше. Для людей в этой

группе с отсутствием симптомов было сложно рассчитать риск сердечно-сосудистого заболевания.

Исследование основано на национальном исследовательском проекте, начавшемся в 1989 году. Было обследовано 4000 человек в возрасте 65 лет и старше, ранее не госпитализировавшихся, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и у которых не было симптомов инфаркта. Образцы крови участников исследования забирались при первом визите и спустя два-три года. Каждый участник был под наблюдением в течение 12 лет на предмет выявления сердечно-сосудистого заболевания, заключительный визит проведен в 2008 году.

Образцы крови хранились при очень низкой температуре для стабилизации протеина на период 10–15 лет с целью в дальнейшем провести анализ с использованием новых способов диагностики.

Ученые обнаружили, что концентрация тропонина меняется с течением времени. Концентрация тропонина повышалась у некоторых участников исследования в интервале между первым и вторым образцом крови, с соответствующим увеличением риска развития инфаркта. И наоборот, риск понижался, если концентрация тропонина снижалась. «Данные колебания свидетельствуют, что даже при отсутствии клинической симптоматики сердечно-сосудистого заболевания возможно некоторым образом вмешиваться, корректируя образ жизни и минимизируя риски», – сказал Christopher deFilippi.

Source: University of Maryland Medical Center

В ВЕЛИКОБРИТАНИИ ИСПЫТАЛИ ПОЖИЗНЕННУЮ ВАКЦИНУ ПРОТИВ ГРИППА

Британская компания разработала и успешно испытала универсальную вакцину против гриппа, →

способную обеспечить человеку пожизненный иммунитет против различных вирусов-возбудителей этой инфекции. Результаты первой фазы клинических испытаний препарата были представлены на Всемирном конгрессе по гриппу в Амстердаме.

Разработчиком вакцины под названием FLU-v является компания SEEK, специализирующаяся на исследованиях в области инновационных лекарственных средств. В испытаниях вакцины приняли участие 48 добровольцев. Согласно отчету, представленному на конференции в Амстердаме, первая фаза клинических исследований продемонстрировала безопасность препарата и его способность вызвать устойчивый иммунный ответ.

Использующиеся в настоящее время противогриппозные вакцины созданы на основе поверхностных антигенов вирусов гриппа, отличающихся высокой изменчивостью. В связи с этим состав вакцин необходимо менять ежегодно, перед началом очередной сезонной эпидемии.

В отличие от других вакцин, FLU-v включает синтетическое аналого внутренних белков вируса, отличающихся высокой стабильностью. Изменений структуры этих белков не было зафиксировано на протяжении всей истории наблюдений за вирусами гриппа, которые ведутся около 60 лет.

В результате новая вакцина теоретически способна обеспечить длительную защиту от большого числа разновидностей вируса гриппа. Возможно, отмечают разработчики, эта защита для привитого человека будет пожизненной.



Как ожидается, результаты второй фазы клинических испытаний FLU-v, в ходе которых будет оцениваться не только безопасность, но и эффективность препарата, будут опубликованы в начале 2011 года.

Source: www.medportal.ru

НЕМЕЦКИЕ УЧЕНЫЕ РАЗРАБОТАЛИ ИМПЛАНТИРУЕМУЮ БИОНИЧЕСКУЮ СЕТЧАТКУ

Немецкие ученые разработали имплантируемую искусственную сетчатку глаза. В эксперименте она частично вернула зрение трем пациентам, ослепшим в результате наследственной дистрофии сетчатки, пишет The Daily Telegraph.

Предыдущие устройства с подобным предназначением представляли собой камеру и процессор, которые нужно носить наподобие очков. Бионический имплантат, разработанный фирмой Retinal Implant AG совместно с Институтом офтальмологических исследований при Университете Тюбингена, вживляется прямо под сетчатку и использует оптический аппарат глаза. Таким образом, он является непосредственной заменой утраченных световых рецепторов.

Получаемое с помощью бионической сетчатки черно-белое изображение стабильно и соответствует движениям глазного яблока.

Трое пациентов, принявших участие в испытаниях прибора, через несколько дней после операции смогли различать формы объектов. У одного из них зрение улучшилось настолько, что он начал свободно ходить по помещению, подходить к людям, видеть стрелки часов и различать семь оттенков серого цвета.

По словам профессора Эберхарта Цреннера (Eberhart Zrenner), возглавляющего Глазную больницу Университета Тюбингена, пилотные испытания убедительно доказали, что имплантат способен восстанавливать зрение людей с дистрофией сетчатки в достаточ-

ном для повседневной жизни объеме. Правда, отметил он, внедрение устройства в клиническую практику займет немало времени.

Бионическую сетчатку, по мнению ученых, можно будет применять при пигментном ретините и других дистрофических заболеваниях сетчатки.

Source: www.medportal.ru

АМЕРИКАНСКИЕ УЧЕНЫЕ РАЗРАБОТАЛИ ИСКУССТВЕННЫЙ ЯИЧНИК

Американские ученые разработали функционирующий искусственный яичник, который, по их данным, стал первой созданной трехмерной тканевой структурой с тремя клеточными линиями разных типов, сообщает ScienceDaily.

Чтобы создать яичник, исследователи из Брауновского университета в Род-Айленде сначала сформировали «соты» из донорских текальных клеток яичника. Когда эти клетки разрослись до нужной формы, в получившиеся «ячейки» поместили зернистые клетки и ооциты (незрелые женские половые клетки). Таким образом, искусственный орган приобрел строение, схожее с настоящим яичником.

В эксперименте созданный яичник оказался способен обеспечить полное созревание яйцеклеток до состояния, готового к оплодотворению, что подтвердило его полную функциональность.

По словам разработчиков Сандры Карсон (Sandra Carson) и Стивена Кротца (Stephan Krotz), их разработка не предназначена для имплантации в организм женщины. Ученые намерены использовать ее для изучения работы яичников в норме и при воздействии различных факторов внешней среды. В будущем искусственный орган может найти применение для сохранения яйцеклеток женщин, проходящих лучевую или химиотерапию.

Source: www.medportal.ru ■