



ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

# СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Остеогенні процеси в області трансплантації  
мезенхімальних стовбурових клітин

Гіпертрофічна кардіоміопатія:  
де ми сьогодні у розумінні проблем  
патофізіології, діагностики та лікування?

Ударно-хвильова терапія  
в лікуванні ішемічної хвороби серця

## ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Ендоваскулярне протезування  
аневризм черевного відділу аорти

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ

Прометеус — система підтримки функції  
печінки адсорбцією і діалізом у лікуванні  
гепаторенального синдрому

## КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

Гостра ревматична лихоманка.  
Сучасні принципи діагностики та лікування

## Шановні колеги!



*Заступник Міністра  
охорони здоров'я України,  
д.мед.н., професор*

Вихід нового всеукраїнського журналу «Сучасні медичні технології» має важливе значення, як для наукової спільноти, так і для широкого загалу практикуючих лікарів. Саме технології дозволили підняти на новий, небачений досі, рівень сучасну медицину і оволодіння цими технологіями є запорукою ефективної та дієвої медичної допомоги. Ступінь впровадження високотехнологічних методів діагностики та лікування в медичну практику — один із показників розвитку системи охорони здоров'я сучасної країни. Таке впровадження неможливе без залучення лікарів різних спеціальностей, керівників медичних закладів, науковців і виробників. Кожен лікар, пропонуючи той чи інший метод діагностики або лікування своїм пацієнтам повинен знати всі ті можливості, які може запропонувати сучасна система охорони здоров'я. Надати лікарям таку інформацію покликаний журнал, перший номер якого ви тримаєте в руках.

Хочу поздоровити всіх читачів з народженням нового українського медичного журналу «Сучасні медичні технології» і побажати йому успіхів та майбутньої популярності серед медичної громадськості.

*В. В. Лазоршинець*

## Шановні читачі журналу!



*Головний редактор журналу  
«Сучасні медичні технології»  
член-кореспондент НАН України, професор*

Започатковуючи цей журнал, ми прагнули створити посправжньому корисний і цікавий інформаційний ресурс для лікарської спільноти з питань сучасних технологій у медичній галузі. Основна мета видання - представити українським лікарям і науковцям можливості сучасної медицини для застосування їх в практичній діяльності. Узагальнення світового досвіду, здобутки вітчизняних вчених, новації розробників медичного обладнання та досягнення фармацевтичних компаній знайдуть своє місце на сторінках цього видання. Планується публікація передових статей, результатів оригінальних досліджень, систематичних оглядів і даних метааналізів, стандартів діагностики та лікування, клінічних протоколів і керівництв, оглядів наукової літератури, оглядових лекцій. Крім паперового, журнал буде видаватися ще й в електронному варіанті і розповсюджуватися на безоплатній основі, що дозволить донести інформацію всім, хто її потребує.

Ми розраховуємо на вашу підтримку і запрошуємо до участі у створенні журналу в якості авторів. Сподіваємося, що разом ми зможемо зробити значний внесок у розвиток науки та практики української медицини.

*О. С. Никоненко*

Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році

Реєстраційне свідоцтво  
КВ №14053-3024Р  
від 19.05.2008 р.

**Засновник:**  
Запорізька медична академія  
післядипломної освіти

Рекомендовано  
Вченою Радою ЗМАПО,  
Запоріжжя  
Протокол № 6 від 28.10.2008 р.

**Видавець:**  
ПП «Агентство Орбіта-ЮГ»  
69001 м. Запоріжжя,  
вул. Патріотична, 14  
Періодичність — 6 разів на рік  
Тираж — 500 прим.

**Друк:**  
ТОВ «ВКФ “Арт-Прес”»  
49050 м. Дніпропетровськ,  
вул. Казакова, 3

Ум. др. арк. — 9,35  
Замовлення № 0109С

**Адреса для листування:**  
Редакція журналу  
«Сучасні медичні технології»  
69096 м. Запоріжжя,  
бул. Вінтера, 20,  
Тел/факс: 8 (061) 289-80-82  
E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Відповідальність за добір та  
викладення фактів у статтях  
несуть автори, за зміст рекламних  
матеріалів — рекламодавці.

Передрук опублікованих статей  
можливий за згодою редакції  
та з посиланням на джерело

© «Сучасні медичні  
технології», 2008  
www.mmt.zmapo.zp.ua

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

**Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.**

Балашов Г. В. (Запоріжжя)	Ковальчук Л. Я. (Тернопіль)
Бараннік Н. Г. (Запоріжжя)	Колесник Ю. М. (Запоріжжя)
Березницький Я. С. (Дніпропетровськ)	Кошля В. І. (Запоріжжя)
Бойко В. В. (Харків)	Лазоришинець В. В. (Київ)
Бучакчийська Н. М. (Запоріжжя)	Лоскутов О. Є. (Дніпропетровськ)
Гринь В. К. (Донецьк)	Луценко Н. С. (Запоріжжя)
Гриценко С. М. (Запоріжжя)	Милиця М. М. (Запоріжжя)
Гук І. І. (Австрія)	Мішалов В. Г. (Київ)
Дзюк Г. В. (Дніпропетровськ)	Мягков О. П. (Запоріжжя)
Завгородній С. М. (Запоріжжя)	Нечитайло М. Ю. (Київ)
Завгородня Н. Г. (Запоріжжя)	Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)
Запорожан В. М. (Одеса)	Решетілов Ю. І. (Запоріжжя)
Книшов Г. В. (Київ)	Русин В. І. (Ужгород)
Коваленко В. М. (Київ)	Фуркало С. М. (Київ)
Ковальов О. О. (Запоріжжя)	Фуштей І. М. (Запоріжжя)
	Якушев В. С. (Запоріжжя)
	Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

**Секретарі:** Дмитрієва С. М., Рязанов Д. Ю.

Відповідальний секретар: Одринський В. А.

## Зміст

### 5 Оригінальні дослідження

- 5 Остеогенные процессы в области трансплантации мезенхимальных стволовых клеток  
*Возианов А. Ф., Гринь В. К., Климовицкий В. Г., Попандопуло А. Г., Оксимец В. М., Штутин А. А.*
- 20 Гипертрофическая кардиомиопатия: где мы сегодня в понимании проблем патофизиологии, диагностики и лечения?  
*Г. В. Кнышов, В. П. Залевский, М. Ф. Зиньковский, К. В. Руденко, В. М. Бешляга, М. Н. Дырда, О. В. Распутняк, Б. Б. Кравчук, Л. С. Дзахоева, В. П. Захарова, Е. А. Билинский, В. Н. Лесничая, Е. А. Пуницикова, Ю. А. Костенко*
- 31 Ударно-волновая терапия в лечении ишемической болезни сердца  
*А. С. Никоненко, А. В. Молодан, С. Н. Завгородний*
- 36 Маркеры иммунного воспаления и эндотелиальная функция у больных ишемической болезнью сердца с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом на фоне применения аторвастатина  
*И. М. Фухтей, С. Л. Подсевахина, З. В. Лашкул, О. В. Ткаченко, А. И. Паламарчук*
- 41 Радиочастотная термоабляция в лечении метастатического рака печени  
*А. А. Ковалев, К. А. Ковалев, Л. Ю. Смирнов, Т. А. Семенова, И. Ф. Колесник, Н. В. Котелевец, А. Н. Рябошапка*

### 50 Впровадження сучасних технологій

- 50 Эндovasкулярное протезирование аневризм брюшного отдела аорты  
*С. Н. Фуркало*

### 56 Клінічні лекції

- 56 Острая ревматическая лихорадка. Современные принципы диагностики и лечения  
*Г. В. Дзяк*

### 64 Огляди

- 64 Современный подход к оценке состояния почечного аллотрансплантата  
*А. С. Никоненко, А. В. Траулин, Т. Н. Никоненко, Т. И. Остапенко, Н. Н. Поляков*
- 73 Применение препарата «вазапростан» в лечении хронической критической ишемии нижних конечностей  
*В. Г. Мишалов, В. А. Черняк.*
- 82 Лечение больных хронической почечной недостаточностью с высоким риском интрадиализной гипотензии  
*С. П. Корнеева*

### 87 Інформація про нові технології

- 87 Прометеус – система поддержания функции печени адсорбцией и диализом в лечении гепаторенального синдрома  
*С. Н. Гриценко, Т. В. Костыленко*
- 91 Умови публікації в журналі

# ОСТЕОГЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Возианов А. Ф.\* , Гринь В. К.\*\* , Климовицкий В. Г.\*\*\* , Попандопуло А. Г.\*\* , Оксимерц В. М.\*\*\* , Штутин А. А.\*\*

\* Институт урологии и нефрологии АМН Украины, Киев

\*\* Институт неотложной и восстановительной хирургии АМН Украины, Донецк

\*\*\* Донецкий национальный медицинский университет МОЗ Украины, Донецк

В статье представлены данные экспериментальных и клинических исследований процессов, происходящих в области трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при нарушениях остеорепаративных процессов и дефектах костных тканей. Авторами показано, что фенотип некоммитированных и коммитированных по остеогенному пути МСК и их цитокиновая продукция свидетельствуют о том, что эти клетки могут принимать эффективное участие во взаимосвязи с иммунокомпетентными клетками и активно участвуют в процессах ремоделирования костного матрикса и формировании костной ткани в целом. В работе показано, что процессы остеогенеза, протекающие в области трансплантации МСК, зависят от условий, существующих в костном реципиентном ложе. При сохранении в костной ткани клеточных компонентов формирование новой костной ткани идет по типу прямого остеогенеза с формированием на ранних стадиях грубоволокнистой костной ткани. При гибели клеточных элементов кости в области трансплантации МСК вначале происходят процессы, напоминающие ремоделирование костной ткани с последующим образованием новой молодой костной ткани.

**Ключевые слова:** некоммитированные и коммитированные по остеогенному пути мезенхимальные стволовые клетки, фенотип и продукция цитокинов мезенхимальными стволовыми клетками, трансплантация мезенхимальных стволовых клеток, остеогенез, ремоделирование костной ткани.

В последние 10—15 лет отмечается значительное увеличение количества научных публикаций, посвященных биологии стволовых клеток (СК) и возможности их использования в клинической практике. Столь пристальный интерес к стволовым клеткам объясняется возможностью создания органосберегающих технологий лечения патологических состояний, в соответствии с принципами регенеративной медицины [9].

Теоретическими предпосылками, определяющими возможность реализации этих принципов, являются следующие положения: 1) любой патологический процесс считается завершенным только после того, как в результате репарации происходит восстановление клеточной структуры поврежденного органа и возобновление его функций, утраченных в период болезни [10]; 2) в негемопоетических тканях имеются клетки-предшественники, способные к самоподдержанию в течение времени, соизмеримого с жизнью организма, независимые от стволовых кроветворных клеток [11, 21]; 3) согласно теории клеточно-дифференциальной организации тканей, все ткани организма состоят из трех основных групп клеток — СК, клеток-предшественников и зрелых, закончивших дифференцировку, клеток [3, 8, 9]; 4) в процессах регенерации, как физиологической, так и репаративной, ведущее значение играют клеточные источники, к которым относятся СК и клетки-предшественники [3, 4, 8].

Костная ткань, как производная мезенхимы, относится к обновляющейся ткани, дифференциальная организация которой представлена от стволовых до высокодифференцированных клеток. Клеточными источниками репаративной регенерации костной ткани являются малодифференцированные клетки-предшественники, у которых функция пролиферации не блокирована. К ним относятся мезенхимальные стволовые клетки (МСК), локализованные в строме костного мозга и экстраклеточных кроветворных органах, остеогенные клетки внутреннего слоя периоста, клеточные элементы каналов остеонов и эндоста, а также периваскулярные клетки [3, 8].

Изучению остеогенного потенциала культивированных МСК в последнее время уделяется значительное внимание. В большом количестве экспериментальных работ *in vitro* и *in vivo* убедительно показано, что при определенных условиях культивирования МСК начинают формировать межклеточные взаимосвязи, откладывая экстрацеллюлярный матрикс с последующим отложением в нем солей кальция и формированием остеоноподобных структур [36, 43—46, 51]. В ряде работ показана клиническая эффективность МСК в восстановлении остеорепаративных процессов у больных с ложными суставами и асептическими некрозами костной ткани [6, 15, 22, 23, 35].

Одним из важных и весьма интересных как для теории, так и клинической практики, является вопрос о процессах, происходящих в области трансплантации МСК, и механизмах восстановления поврежденной костной ткани. Однако нам не удалось найти данных, которые бы описывали процессы, происходящие в области трансплантации МСК.

**Цель работы** — на основании накопленного нами в течение последних трех лет исследований экспериментального и клинического материала представить описание остеогенных процессов, происходящих в области трансплантации МСК, на существующем этапе разработки проблемы.

### Материалы и методы исследования

Изучение процессов, происходящих в области трансплантации МСК, осуществляли в экспериментах *in vitro* и *in vivo* и на основе анализа клинических наблюдений.

В экспериментах *in vitro* изучали модификацию рецепторного аппарата и продукцию цитокинов некоммитированными и коммитированными по остеогенному типу МСК и моделировали реципиентное ложе.

Модификацию рецепторного аппарата некоммитированных и коммитированных по остеогенному пути МСК изучали методом иммунофенотипирования клеточных культур. Мембранные поверхностные рецепторы определяли при помощи моноклональных антител (МКА). Использовали МКА против кластеров дифференцирования CD (cluster of designation (differentiation)): CD44 клон L178 a/h Mouse Ig1, k-pur; CD56 клон B159 a/h Mouse Ig1, k-R-PE; CD166 клон 3A6 a/h Mouse Ig1, k-R-PE; CD54 клон LB-2 a/h Mouse Ig2b, k-pur; CD58 клон 1C3 a/h Mouse Ig2a, k-FITC; CD29 клон HUTS-21 a/h Mouse Ig2a, k-R-PE; CD49a клон SR84 a/h Mouse Ig1, k-pur; CD49b клон АК-7 a/h Mouse Ig1, k-pur; CD49c клон C3IL1 a/h Mouse Ig1, k-pur; CD62L клон Dreg-56 a/h Mouse Ig1, k-FITC; HLA-A,B,C клон G46-2.6 a/h Mouse Ig1, k-FITC; HLA-DR клон Т 36 a/h; Mouse Ig2b, k-FITC. Вторичные МКА: Rat a/mouse Ig1-R-PE (Rat Ig1, k), Rat a/mouse Ig1-FITC (Rat Ig1, k), Rat a/mouse Ig1-R-PE (Rat Ig1, k), Rat a/mouse IgM-R-PE (Rat Ig2a, k), Mouse a/rat IgM-R-PE (Mouse Ig1, k), Rat a/mouse Ig2a-FITC (Rat Ig1, k), Mouse a/rat Ig2a-FITC (Mouse Ig2b, k), Rat a/mouse Ig2b-FITC (Rat Ig2a, k). Изотип-контроли МКА прямой и первичных МКА непрямой реакции: Mouse Ig2a, k-FITC, Mouse Ig2a, k-R-PE, Mouse Ig2b, k-FITC, Mouse Ig2b, k-R-PE, Mouse Ig, k-FITC, Mouse Ig1, k-R-PE, Mouse Ig1, k-FITC, Rat Ig1, k-FITC, Rat Ig1, k-R-PE, Rat Ig2a, k-FITC, Rat Ig2a, k-R-PE, Rat Ig-pur, Mouse Ig-pur, Mouse IgM-pur, Mouse Ig2a-pur, Rat Ig2a-pur, mouse Ig2b-APC, a/h Mouse Ig2b, k-pur, Rat Ig2a, k-FITC, Mouse Ig1, k-pur. Дополнительные изотип-контроли вторичных антител: Rat Ig1-R-PE, Rat Ig1-FITC, Rat

Ig2a R-PE, Mouse Ig1 R-PE, Mouse Ig2b, k-FITC.

В исследованиях использовали МКА, рекомендованные для специфического маркирования поверхностных антигенов Восьмым Международным рабочим совещанием по вопросам лейкоцитарных антигенов дифференцирования человека (The 8th International HLDA Workshop and Conference, Adelaide, Australia, 2004). Все МКА и изотип-контроли были производства фирмы BD Biosciences (США).

Маркирование некоммитированных и остеиндуцированных МСК на поверхностные антигены осуществляли в культурах 1—4 пассажей от 14 линий.

Определение концентрации цитокинов в супернатантах культивированных МСК проводили при помощи иммуноферментного метода BD OptEIA™ Human ELISA (BD Biosciences, США), которые предназначены для количественного определения цитокинов человека в сыворотке, плазме и в супернатанте (кондиционированной среде) клеточных культур. Использовали наборы для определения следующих цитокинов: human IL-1 ELISA Kit II; human IL-2 ELISA Kit II; human IL-4 ELISA Kit II; human IL-6 ELISA Kit II; human IL-8 ELISA Kit II; human TNF ELISA Kit II.

Моделирование реципиентного ложа *in vitro* позволило изучить поведение МСК как в клеточном носителе, так и в области контакта с костной тканью. Для изучения процессов, происходящих в толще клеточного носителя, МСК культивировали в многокомпонентном коллагеновом матриксе (МКМ), а в месте контакта с костной тканью — на кортикальном деминерализованном костном матриксе (ДМК). Посевная концентрация МСК в МКМ составляла 1 млн. клеток в  $10^{-3}$  л, а на ДМК — 1 млн. клеток на  $10^{-4}$  м<sup>2</sup>. Культивирование продолжали в течение двух недель в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при одинаковых условиях (37°C; 5% CO<sub>2</sub>), после чего материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и окрашивали гематоксилином и эозином.

В статье, опубликованной нами ранее [7], было показано, что одной из причин замедления или нарушения течения процессов остеорепарации при прямом механизме травмы являются морфо-функциональные изменения клеток надкостницы, которые характеризуются потерей ими пролиферативных способностей и нарушением клеточной морфологии, а также гибель значительного количества собственно костных клеток. Поэтому экспериментальные исследования *in vivo* нами проводились на лабораторных животных (15 половозрелых крыс самцов линии Вистар массой 150—200 г), у которых моделировалась тяжелая травма голени, приводящая к нарушению процессов остеорепарации (по описанной нами ранее методике моделирования [7]). На третьи сутки после моделирования высокоэнергетического перелома в межотломковую зону инъекционно через кожу осуществлялось введение

ние культивированных мезенхимальных стволовых клеток крыс (МСКк) в количестве 10 000 клеток/0,1мл в виде суспензии. Выведение животных из эксперимента осуществляли по графику: на седьмые сутки после введения МСКк — 7 животных, на четырнадцатые сутки после введения МСКк — 8 животных. У всех животных после выведения из эксперимента травмированные конечности отчленились, освобождались от кожных покровов, фиксировались в 10% нейтральном формалине, окрашивались гематоксилином и эозином и изучались в световом микроскопе.

**Результаты исследований**  
**Фенотипические особенности**  
**некоммитированных и остеоиндуцированных**  
**МСК, их значение в остеогенезе**

При изучении антигенов межклеточной адгезии на поверхности МСК были выявлены CD44, CD166, CD56 и CD54. Из таблицы 1 видно, что уровень экспрессии CD44 является достаточно высоким (>95%) как в группе некоммитированных, так и в группе коммитированных МСК. CD166 в обеих группах МСК также экспрессируется на высоком уровне >76%, который сравним с уровнем экспрессии CD44. Это свидетельствует о важной роли данных клеток в течение раневого процесса при их трансплантации в об-

ласть костного дефекта. При фенотипировании антигена CD56 на поверхности МСК отмечено достоверное снижение ( $p < 0,05$ ) уровня его экспрессии остеогенными линиями: от 75% активности в некоммитированной группе практически до нуля в коммитированной, что, вероятно, обусловлено фактом отсутствия экспрессии данного маркера остеócитами *in vivo*. Экспрессия CD54 находилась на стабильном среднем уровне в обеих группах МСК.

При исследовании рецепторов-молекул клеточной адгезии, которым принадлежит роль в определении межклеточных взаимосвязей в системе «активированный/неактивированный эндотелий — клетка», были получены данные в пользу позитивной экспрессии на поверхности МСК для L-селектина — CD62L. Отмечен незначительный уровень его экспрессии (до 40%) на поверхности обеих групп клеток.

Следующим маркером, который экспрессируется обеими группами МСК (антиген активации и костимуляции) является LFA-3, который относится к маркерам группы, образованной на основании их возможности участвовать в процессах прямой и опосредованной активации как иммунокомпетентных клеток, так и других клеточных популяций. Из таблицы 1 видно, что LFA-3 экспрессируется обеими группами МСК, однако уровень его экспрессии незначителен и, веро-

Таблица 1

**Уровень экспрессии молекул мембранных антигенов на поверхности некоммитированных и коммитированных МСК 1—4 пассажей ( $\bar{X} \pm m$ , баллы)**

CD	Антиген	МКА	Некоммитированные МСК		Коммитированные МСК	
			№ пассажа культуры		№ пассажа культуры	
			1-2	3-4	1-2	3-4
<b>Антигены межклеточной адгезии</b>						
44	HCAM	L178	4,8±0,2	4,9±0,1	4,9±0,1	5,0±0,1
166	ALCAM	3A6	3,8±0,2	3,9±0,1	4,8±0,1	4,9±0,1
56	NCAM	B159	3,8±0,2	3,9±0,1	0,3±0,1*	0,2±0,1*
54	ICAM-1	LB-2	1,2±0,2	2,5±0,2	2,7±0,1*	2,8±0,1
<b>Антиген адгезии к эндотелиальным клеткам</b>						
62L	L-селектин LECAM-1	Dreg-56	1,8±0,4	1,9±0,2	1,7±0,1	2,1±0,2
<b>Антиген активации и костимуляции</b>						
58	LFA-3	1C3	1,6±0,2	1,6±0,2	1,4±0,2	1,5±0,1
<b>Антигены адгезии к внеклеточному матриксу</b>						
29	интегрин 1	HUTS-21	2,8±0,2	2,7±0,1	3,1±0,2	3,5±0,2*
49a	интегрин 1	SR84	0	0	0,2±0,1	0
49b	интегрин 2	AK-7	3,6±0,2	3,9±0,1	3,5±0,2	3,8±0,1
49c	интегрин 3	C3 II.1	3,2±0,2	3,3±0,1	2,7±0,1	3,0±0,2

**Примечание:** \* — изменения ( $p < 0,05$ ) экспрессии антигенов коммитированными МСК в сравнении с некоммитированными

Уровень экспрессии молекул HLA на МСК 1—4 пассажей ( $\bar{X} \pm m$ , баллы)

Антиген	МКА	Некоммитированные МСК		Коммитированные МСК	
		№ пассажа культуры		№ пассажа культуры	
		1-2	3-4	1-2	3-4
HLA A,B,C	G46-2.6	0	0	0	0
HLA-DR	T 36	0	0	0,3±0,1	0,5±0,1*

*Примечание:* \* — изменение ( $p < 0,05$ ) экспрессии антигена коммитированными МСК в сравнении с некоммитированными

ятнее всего, связан с возможностью включения МСК в воспалительные процессы, которые протекают в костной ране.

Экспрессия группы молекул, включающихся в межклеточную и клеточно-матриксную адгезию, на клеточных культурах обеих групп МСК представлены  $\beta 1$ ,  $\alpha 2$  и  $\alpha 3$  субъединицами интегринов. Это позволяет отнести сформированные ими рецепторы к подсемейству VLA-интегринов, которые распознают лиганды, содержащие аминокислотную последовательность Арг-Гли-Асп, и позволяют клеткам присоединяться к таким молекулам внеклеточного матрикса как фибронектин, ламинин и коллаген. На МСК обеих групп  $\beta 1$ -цепочка детектировалась при помощи МКА клона HUTS-21, представленного в большинстве клеточной культуры. В группе коммитированных МСК 3—4 пассажей отмечено статистически значимое увеличение ( $p < 0,05$ ) уровня экспрессии CD29 в сравнении с некоммитированными клетками тех же пассажей. Субъединицы  $\alpha 2$  и  $\alpha 3$  отчетливо визуализировались приблизительно в одинаковом балльном интервале — около 60% CD-позитивных клеток культур в обеих группах МСК.

На основании рангового анализа экспрессию интегриновых субъединиц ( $\beta 1$ ,  $\alpha 2$  и  $\alpha 3$ ) можно считать стабильной на протяжении культивирования. Так как комбинация  $\beta 1$ - и разных  $\alpha$ -цепочек формируют рецепторы к компонентам экстрацеллюлярного матрикса, а именно  $\alpha 2\beta 1$ -ламинин, коллаген та  $\alpha 3\beta 1$ - ламинин, коллаген, фибронектин, можно говорить о наличии полноценных рецепторов к большинству компонентов соединительной ткани, а также о том, что популяции культивированных МСК, как некоммитированных, так коммитированных, могут активно участвовать в остеогенезе при их трансплантации в область костного дефекта. Экспрессия интегриновой  $\alpha 1$ -цепочки, субъединицы коллагенового рецептора, обеими группами МСК полностью отсутствовала.

При определении на поверхности культивированных МСК антигенов МНС-комплекса было установлено, что молекулы I класса — HLA-A,B,C и II класса — HLA-DR практически не определялись МКА от момента выделения культуры и не

появлялись в процессе культивирования МСК (табл. 2). Однако имело место незначительное статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение уровня экспрессии HLA-DR коммитированными культурами МСК 3—4 пассажей.

Таким образом, фенотип культивированных некоммитированных МСК человека может быть представлена в виде: CD44<sup>high</sup>/CD166<sup>high</sup>/CD58+/CD62L+/CD29+/CD49b+/CD49c+/CD56+/CD54+, а фенотип культивированных коммитированных МСК — в виде: CD44<sup>high</sup>/CD166<sup>high</sup>/CD58+/CD62L+/CD29+/CD49b+/CD49c+/CD54+/CD56-/<sup>lo</sup>/HLA-DR-/<sup>lo</sup>/щелочная фосфатаза<sup>high</sup>.

Данные, полученные при фенотипировании некоммитированных и коммитированных МСК, позволяют нам определить функциональные возможности этих клеток (табл. 3).

В зависимости от клеточных популяций CD44 может выполнять различные функции, основными из которых является клеточная адгезия, хоуминг клеток в периферические лимфоидные органы и очаг воспаления, клеточная активация и усиление продукции цитокинов и факторов роста. Lovvorn H. N. с соавт. показали, что при моделировании повреждения фетальных покровных тканей, которые отличаются высоким уровнем экспрессии данного рецептора, в эксперименте при заживлении ран не отмечалось образования рубцов [30]. Возможно, это связано со снижением экспрессии и функциональной активности данного гиалуронового рецептора. В экспериментах было показано, что после повреждения тканей, для формирования грануляций необходима миграция фибробластов в фибриновый матрикс раны, что обеспечивается не только активностью интегриновых рецепторов, но и протеогликановым комплексом, в состав которого входит изоформа CD44H [20].

Основной функцией CD166 (ALCAM), наиболее детально изученной в настоящее время, является активация клеток иммунной системы и инициация межклеточных взаимодействий эпителиальных клеток с лимфоцитами [18, 49].

CD56 является важной молекулой для функционирования остеобластов и МСК. Недавно было показано, что CD56 широко экспрессиру-

Таблиця 3

## Функциональные возможности мезенхимальных стволовых клеток

Кластер дифференцирования	Основные функции
<b>Антигены межклеточной адгезии</b>	
CD44	клеточная адгезия, хоуминг клеток в периферические лимфоидные органы и очаг воспаления, клеточная активация и усиление продукции цитокинов и факторов роста
CD166	активация клеток иммунной системы и инициация межклеточных взаимодействий эпителиальных клеток с лимфоцитами
CD56	способствует формированию литического повреждения костной ткани в следствии снижения остеоидной продукции
CD54	активизирует Т-, В-лимфоциты, моноциты и эндотелиальные клетки
<b>Антигены адгезии к эндотелиальным клеткам</b>	
CD62L	способствует хоумингу лейкоцитов
<b>Антигены активации и костимуляции</b>	
CD58	обеспечивает костимулирующий сигнал в иммунном ответе, активирует киллерные клетки и обеспечивает адгезию киллера к клетке-мишени
<b>Антигены адгезии к внеклеточному матриксу</b>	
CD29	индуцирует остеогенную дифференциацию и продукцию внеклеточного матрикса
CD49b	регулирует экспрессию коллагена I типа и коллагеназы-3, что необходимо для клеточной миграции на коллаген, и регулирует множество систем передачи сигнала и различные клеточные функции
CD49c	активирует пути сигнальной трансдукции: PI-3K и PI-4K (фосфатидилинозитол-3-киназа и фосфатидилинозитол-4-киназа)

ется остеобластами. Группа британских авторов под руководством R. Grimer [19] предлагают рассматривать CD56 как новый остеобластический маркер. В их исследованиях CD56 экспрессировался остеобластами, клетками периоста МСК в зонах активного формирования кости. При этом CD56 не экспрессируется остеоцитами. Поэтому активность экспрессии CD56 в наших исследованиях достоверно ( $p < 0,05$ ) снижалась в процессе остеогенной индукции МСК.

CD54 способен активизировать не только Т-, В-лимфоциты и моноциты, но и эндотелиальные клетки. Экспрессия CD54 была достоверно больше в начале остеогенной коммитации МСК ( $p < 0,05$ ), что возможно связано с вовлечением данного антигена в процессы васкуляризации и привлечением предшественников остеокластов в место костной резорбции и заживления костной раны.

D62L действует как хоуминговый рецептор для лейкоцитов при их проникновении во вторичные лимфоидные ткани за счет облегчения адгезии лимфоцитов к адрессину, который экспрессируется на активированном эндотелии венул [42].

CD58 является одним из основных антигенов, который определяет функциональную активность лимфоцитов, обеспечивает костимуляционный сигнал в иммунном ответе, активирует киллерные клетки и обеспечивает адгезию клетки-киллера к клетке-мишени и межклеточ-

ные взаимодействия при воспалительном процессе [17, 38, 48].

Члены  $\beta 1$ -интегринового субсемейства (CD29) индуцируют остеогенную дифференцировку МСК, которая обусловлена стимуляцией внутриклеточных сигнальных систем [47]. CD 49b регулирует экспрессию коллагена I типа и коллагеназы-3, что необходимо для клеточной миграции на коллагене [32]. Известно, что ламининовый (ЛН-5) рецептор (CD 49c,  $\alpha 3\beta 1$ ) принимает участие в фосфорилировании остеогенного транскрипционного фактора Runx2/CBFA-1 [37].

**Продукция цитокинов костно мозговыми мезенхимальными стволовыми клетками**

Результаты изучения количественной цитокиновой (ЦК) продукции некоммитированными и коммитированными МСК *in vitro* представлены в таблицах 4, 5.

Из таблицы 4 видно, что максимальная концентрация ЦК в супернатантах некоммитированных культур отмечалась на третьи сутки культивирования. Причем увеличение концентрации всех исследуемых цитокинов имело статистически значимые изменения ( $p < 0,05$ ). Концентрация ЦК с односуточного супернатанта еще не достигала значений трехсуточного, а кондиционированная среда, которая не сливалась с культур в течение пяти суток культивирования, уже показывала

снижение концентрации во всем цитокиновом спектре. Уровень секреции ЦК некоммитированными культурами МСК был взят нами как базовый при данных условиях культивирования.

При анализе продукции ЦК некоммитированными МСК были отмечены статистически значимые изменения концентрации ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ; дисперсионный анализ), ИЛ-2 ( $p = 0,007$ ; дисперсионный анализ), ИЛ-4 ( $p = 0,02$ ; дисперсионный анализ), ИЛ-6 ( $p = 0,003$ ; дисперсионный анализ), ИЛ-8 ( $p = 0,003$ ; по критерию Краскела-Уолиса) и ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ; дисперсионный анализ) в зависимости от суток культивирования.

Из таблицы 5 видно, что четкой линейной зависимости в увеличении или уменьшении секреции ЦК МСК в зависимости от сроков культивирования не отмечалось. Однако при аппроксимации и сглаживании полученных данных отмечалась некоторая тенденция изменения продукции цитокинов МСК. Так, для ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 и ИЛ-4 отмечалась тенденция к увеличению секреции с 10 по 19 сутки индукции, а для ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНП- $\alpha$  — к снижению секреции ЦК.

В таблице 6 представлены сравнительные данные среднего уровня секреции ЦК некомми-

тированными (1—5 сутки культивирования) и коммитированными (10—19 сутки остеогенной индукции) линиями МСК. Для сравнения также представлены значения концентрации ЦК, которые измерялись в нестимулированных клеточных культурах мононуклеаров периферической крови (МН ПК) здоровых доноров (согласно данным мета-анализа зарубежных исследований) [24, 29].

*Интерлейкин 1 $\beta$* . Средний уровень провоспалительного ИЛ-1 $\beta$  был достоверно выше в коммитированной группе — 47,8 пг/мл ( $p < 0,05$ ). Его уровень в супернатантах некоммитированных МСК достоверно увеличивался на третьи сутки культивирования до максимального значения — 56,2 пг/мл ( $p < 0,05$ ) и снижался на пятые сутки до 25,4 пг/мл ( $p < 0,05$ ). Продукция этого ЦК коммитированными линиями была в полтора раза больше, чем некоммитированными (32,7 пг/мл), и почти в 5 раз больше чем в культурах МН ПК здоровых доноров. Секреция ИЛ-1 $\beta$  некоммитированными культурами МСК также была в три раза более высокой, чем в группе МН ПК. Уровень секреции ИЛ-1 $\beta$  остеиндуцированными клетками достоверно возрастал с 10 по 16 сутки индукции ( $p < 0,05$ ). Важно отметить, что в наших исследованиях впервые показана

Таблица 4

Динамика изменения концентрации ЦК в супернатантах культур некоммитированных МСК в зависимости от сроков культивирования ( $\bar{X} \pm m$ , пг/мл)

Цитокин	1 сутки (n=30)	3 сутки (n=30)	5 сутки (n=30)
ИЛ-1 $\beta$	16,6 $\pm$ 2,0	56,2 $\pm$ 3,6*	25,4 $\pm$ 3,7#
ИЛ-2	3,5 $\pm$ 0,6	14,9 $\pm$ 1,5*	12,6 $\pm$ 0,4*
ИЛ-4	13,1 $\pm$ 1,1	32,6 $\pm$ 1,7*	5,0 $\pm$ 0,8*#
ИЛ-6	86,5 $\pm$ 4,4	112,5 $\pm$ 4,7*	105,1 $\pm$ 2,5*
ИЛ-8	202,2 $\pm$ 5,7	386,1 $\pm$ 30,2*	196,5 $\pm$ 19,2#
ФНП- $\alpha$	3,9 $\pm$ 1,2	17,7 $\pm$ 1,7*	10,8 $\pm$ 2,6

Примечания:

\* — изменения ( $p < 0,05$ ) уровня ЦК в сравнении со значениями на 1-е сутки;

# — изменения ( $p < 0,05$ ) уровня ЦК в сравнении со значениями на 3-и сутки

Таблица 5

Динамика изменения концентрации ЦК в супернатантах культур коммитированных по остеогенному пути МСК в зависимости от сроков культивирования ( $\bar{X} \pm m$ , пг/мл)

Цитокин	10 сутки (n=30)	13 сутки (n=30)	16 сутки (n=30)	19 сутки (n=30)
ИЛ-1 $\beta$	43,5 $\pm$ 8,1	30,1 $\pm$ 0,8	67,1 $\pm$ 4,0*#	50,7 $\pm$ 3,4
ИЛ-2	14,0 $\pm$ 1,2	11,2 $\pm$ 0,7	16,2 $\pm$ 1,0#	16,2 $\pm$ 1,1#
ИЛ-4	9,3 $\pm$ 1,5	22,4 $\pm$ 1,5*	6,3 $\pm$ 1,1#	19,5 $\pm$ 1,0*\$
ИЛ-6	282,0 $\pm$ 23,4	279,5 $\pm$ 8,0	305,2 $\pm$ 8,4	239,4 $\pm$ 4,4\$
ИЛ-8	1125,0 $\pm$ 55,0	1328,0 $\pm$ 203,0	981,0 $\pm$ 115,0	831,0 $\pm$ 18,0*#
ФНП- $\alpha$	11,6 $\pm$ 0,8	18,5 $\pm$ 0,8*	11,1 $\pm$ 0,4#	5,4 $\pm$ 0,4*# \$

Примечания:

\* — изменения ( $p < 0,05$ ) уровня ЦК в сравнении со значениями на 10-е сутки;

# — изменения ( $p < 0,05$ ) уровня ЦК в сравнении со значениями на 13-и сутки;

\$ — изменения ( $p < 0,05$ ) уровня ЦК в сравнении со значениями на 16-е сутки

Таблиця 6

Средние значения общей концентрации цитокинов в супернатантах некоммитированных (с 1 по 5 сутки культивирования) и коммитированных (с 10 по 19 сутки культивирования) МСК и мононуклеаров периферической крови ( $\bar{X} \pm m$ , пг/мл)

Цитокин	Некоммитированные МСК (n=90)	Коммитированные МСК (n=120)	Мононуклеары периферической крови (n=6)
ИЛ-1 $\beta$	32,7 $\pm$ 4,9	47,8 $\pm$ 3,2*	9,8 $\pm$ 4,8
ИЛ-2	10,4 $\pm$ 1,4	14,4 $\pm$ 0,5*	26,9 $\pm$ 12,9
ИЛ-4	16,9 $\pm$ 3,3	14,4 $\pm$ 1,6	72,0 $\pm$ 15,1
ИЛ-6	101,4 $\pm$ 3,2	276,5 $\pm$ 5,6*	40,1 $\pm$ 3,4
ИЛ-8	262,0 $\pm$ 25,0	1066,0 $\pm$ 43,0*	182,2 $\pm$ 45,4
ФНП- $\alpha$	10,8 $\pm$ 1,6	11,6 $\pm$ 1,1	5,4 $\pm$ 1,6

**Примечания:**

\* — статистически значимые изменения показателей ( $p < 0,05$ ).

на секреция ИЛ-1 $\beta$  культивированными МСК (в отличие от ИЛ-1 $\alpha$ ). В зарубежной литературе данных относительно секреции ИЛ-1 $\beta$  остеобластами или МСК нами найдено не было.

**Интерлейкин 2.** Также впервые нами была выявлена продукция ИЛ-2 культивированными МСК. Его средний уровень, был достоверно больше в коммитированной группе ( $p < 0,05$ ). Уровень ИЛ-2 в супернатантах некоммитированных МСК достоверно возрастал на третьи сутки культивирования до 14,9 пг/мл ( $p < 0,05$ ) и до 12,6 пг/мл на пятые сутки ( $p < 0,05$ ). Продукция ИЛ-2 остеоиндуцированными линиями, была почти в 1,5 раза больше, чем некоммитированными (10,4 пг/мл). Однако секреция ИЛ-2 некоммитированным МСК была в 2,5 раза ниже по сравнению с группой МН ПК. Секреция данного ЦК остеоиндуцированными линиями, достоверно возросла с 13 по 19 сутки индукции ( $p < 0,05$ ).

**Интерлейкин 4.** Концентрация противовоспалительного ИЛ-4 в наших исследованиях была значительно меньшей в супернатантах некоммитированных (16,9 пг/мл) и коммитированных (14,4 пг/мл) культур, чем в группе МН ПК здоровых доноров. Различия между средними значениями уровня секреции ИЛ-4 некоммитированными и коммитированными линиями МСК достоверных различий не имели. Однако, уровень этого ЦК в супернатантах некоммитированных МСК статистически достоверно возрастал с 1 по 3 сутки культивирования ( $p < 0,05$ ) и снижался на пятые сутки почти в 6 раз ( $p < 0,05$ ). В остеоиндуцированных линиях клеток уровень секреции ИЛ-4 сначала достоверно возрастал с 10 по 13 сутки индукции ( $p < 0,05$ ), снижался на 16 сутки ( $p < 0,05$ ), и вновь увеличивался к 19 суткам индукции ( $p < 0,05$ ).

**Интерлейкин 6.** Средний уровень этого ЦК в обеих группах был значительно выше, чем всех остальных цитокинов ЦК. Продукция ИЛ-6 остеоиндуцированными клетками была в 2,7 раза больше, чем некоммитированными, и почти в 7 раз выше, чем в культурах МН ПК здо-

ровых доноров. Уровень ИЛ-6 в супернатантах некоммитированных МСК статистически достоверно возрастал на 3 сутки культивирования до 112,5 пг/мл ( $p < 0,05$ ) и до 105,1 пг/мл на 5 сутки ( $p < 0,05$ ) в сравнении с первыми сутками. Максимальной концентрации в супернатантах коммитированных клеток ИЛ-6 достигал на 16 сутки — 305,2 пг/мл ( $p < 0,05$ ), а его статистически достоверное уменьшение отмечалось на 19 сутки — до 239,4 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

**Интерлейкин 8.** Вместе с ИЛ-6, уровень ИЛ-8 (262 пг/мл и 106,6 нг/мл соответственно) в обеих группах МСК был значительно более высоким, чем всех других ЦК, в том числе и в группе МН ПК. Продукция ИЛ-8 коммитированными линиями была в четыре раза большей, чем некоммитированными, и почти в шесть раз превышала таковую в культурах МН ПК. Секреция ИЛ-8 некоммитированными МСК также была в 1,4 раза большей, чем в группе МН ПК. Уровень данного ЦК в супернатантах некоммитированных МСК, достоверно возрастал на третьи сутки культивирования до 386,1 пг/мл ( $p < 0,05$ ) и снижался до 196,5 пг/мл на пятые сутки ( $p < 0,05$ ). Секреция ИЛ-8 коммитированными МСК достоверно уменьшалась с 10 по 19 сутки ( $p < 0,05$ ). Максимальной концентрация данного ЦК была в супернатантах коммитированных МСК на 13 сутки индукции — 132,8 нг/мл ( $p < 0,05$ ).

**Фактор некроза опухоли — альфа.** По уровню секреции ФНП- $\alpha$  в обеих группах МСК достоверных отличий отмечено не было. Своей максимальной концентрации (56,2 пг/мл), в супернатантах некоммитированных МСК этот ЦК достигал на 3 сутки. Концентрация ФНП- $\alpha$  в супернатантах коммитированных клеток достоверно возросла с 10 по 13 сутки до 18,5 пг/мл ( $p < 0,05$ ), а потом постепенно снижалась до минимального значения (5,4 пг/мл) с 13 по 19 сутки остеоиндуцированной индукции МСК ( $p < 0,05$ ).

В таблице 7 представлены основные функции цитокинов, которые были изучены нами в супер-

**Основные функции цитокинов, выявленных в супернатантах при культивировании некоммитированных и коммитированных МСК**

ЦК	Основные функции
ИЛ-1	стимулирует продукцию остеокластоподобных многоядерных клеток, способствует развитию воспалительных реакций, стимулирует выделение фактора активации тромбоцитов, супрессирует хондрогенез, и матриксные протеины кости (КМБ-2 и КМБ-9)
ИЛ-2	обеспечивает пролиферацию и дифференцирование клеток
ИЛ-4	регулирует гомеостаз костной ткани — угнетает RANKL-индуцированную (NF-κappaB и Ca <sup>2+</sup> -зависимую передачу сигнала) костную резорбцию
ИЛ-6	принимает участие в иммунном ответе, воспалительной реакции и гемопоэзе
ИЛ-8	имеет выраженные противовоспалительные свойства
ФНП-α	резорбция костной и хрящевой тканей, инициация ангиогенеза, принимает участие в процессах деструкции и репарации, стимулирует продукцию остеокластоподобных многоядерных клеток и активации резорбтивной активности остеокластов

натантах при культивировании некоммитированных и коммитированных МСК.

ИЛ-1 является одним из основных регуляторов иммунного и воспалительного ответа. Он практически действует на все типы клеток. Выделяется в основном моноцитами и макрофагами, а также кератиноцитами, хондроцитами, клетками Лангерганса, клетками глии, мезангиальными клетками, эндотелиоцитами, В- и Т-лимфоцитами. Его индукторами являются эндотоксины грамм-негативных бактерий и вирусов и экзотоксины и пептидогликаны бактерий; сам ИЛ-1 и ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-12, ФНП-α.

Среди иммунологических возможностей ИЛ-1 наиболее важными являются индукция продукции ИЛ-2 и антител В-лимфоцитами, факторов колонизации различными клетками, а также образования нейтрофилов и моноцитов и их хемотаксиса, резорбции и перестройки кости и пролиферации фибробластов и синовиоцитов [16]. Известно, что ИЛ-1 обладает супрессивным эффектом на хондрогенез, и матриксные протеины кости КМБ-2 и КМБ-9 [41]. Резорбция кости регулируется ЦК стромальных клеток, которые опосредованно воздействуют на образование и активацию остеокластов. ИЛ-1 и ФНП-α индуцируют резорбцию костной ткани при помощи стимуляции продукции остеокластоподобных многоядерных клеток и увеличения костеразрушающей активности образованных остеокластов [13].

Основным результатом действия ИЛ-2 на клетки, является обеспечение их пролиферации. Именно эта биологическая активность ИЛ-2 определяет его как типовой фактор роста клеток лимфомиелоидного ряда [12,52].

Рецепторы к ИЛ-4 находятся на Т- и В-лимфоцитах, мастоцитах, моноцитах, макрофагах, фибробластах, стромальных клетках костного мозга, а также на гемопоэтических и множестве других клеток [40]. Этот ЦК принимает участие в развитии костномозговых клеток предшественников [33].

ИЛ-6 принимает участие в иммунном ответе, воспалительных реакциях и гемопоэзе. Он оказывает влияние на трансформацию В-клеточных линий, их дифференциацию, стимулирует секрецию IgG, усиливает ИЛ-3-зависимую пролиферацию стволовых кроветворных клеток. Вместе с ИЛ-3 стимулирует клетки-предшественники костного мозга, регулирует метаболизм и стимуляцию резорбции костной ткани [34].

Как и другие ЦК, ИЛ-8 представляет собой индуцибельный белок. Его продукция начинается после действия на клетки митогенов, продуктов метаболизма вирусов и бактерий, эндогенных регуляторов: ИЛ-1, ИЛ-3, ФНП, ГМ-КСФ и др. ИЛ-8 обладает выраженными провоспалительными свойствами и его основной первичной функцией состоит в том, что он выступает как хеммоаттрактант для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов. [14, 31,50].

ФНП-α, являясь провоспалительным ЦК, осуществляет регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении, регулирует пролиферацию, активацию и дифференциацию многих клеточных типов и может индуцировать их к апоптозу. Рецепторы к ФНП-α имеются практически на всех клетках, которые содержат ядро. Главными индукторами ФНП-α являются вирусы, другие микроорганизмы и продукты их метаболизма. Кроме того, в роли индукторов могут выступать как сам ФНП-α (аутокринно), так и некоторые ЦК: ИЛ-1, ИЛ-2, ГМ-КСФ, γ-ИФН. Ингибиторами продукции ФНП-α являются глюкокортикостероиды, ТФР-β, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и ПГЕ2 [39].

Таким образом, обе группы МСК при их культивировании активно продуцируют как провоспалительные так и противовоспалительные цитокины — ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНП-α и ИЛ-4. Впервые выявлена секреция ИЛ-1β и ИЛ-2 культивированными МСК, а также впервые было отмечено увеличение уровня секреции ИЛ-6 и ИЛ-8 культивированными МСК, особенно коммитированными клетками.

# MIRCERA®

метокси полиэтилен гликоль-эпоэтин бета

Длительная активация. Стабильный эффект.

Roche

Традиции создания новых направлений

## ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ СТАЛО ЕЩЕ БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫМ И УДОБНЫМ!



**МИРЦЕРА**  
первый и единственный  
активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия,  
в отличие от стандартных эритропоэтинов  
при режиме введения 1 раз в месяц  
позволяет плавно достигать и стабильно удерживать  
уровень целевого Hb (п/к и в/в),  
обеспечивает эффективное и наиболее комфортное лечение анемии

Р.С. МОЗ Украины № 702/07-300200000 от 13.12.2007г.

[WWW.MIRCERA.COM.UA](http://WWW.MIRCERA.COM.UA)

«ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ» **8-800-50-454-50**  
(звонки бесплатные по Украине)

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО КОМПАНИИ «ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ Лтд.» В УКРАИНЕ  
01001, г. Киев, пер. Музейный, 2-Б, 2-этаж  
[www.roche.com.ua](http://www.roche.com.ua)

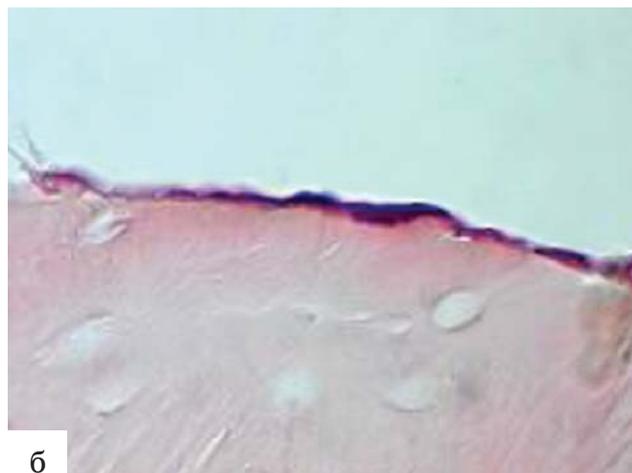
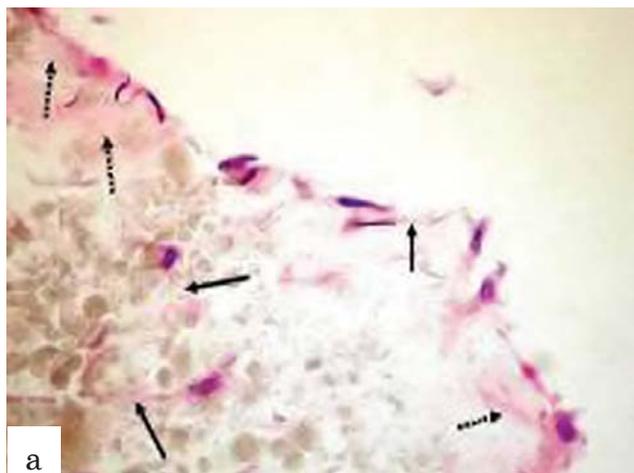


Рис. 1 Пролиферация МСК в многокомпонентном коллагеновом матриксе (а): межклеточные контакты (обычные стрелки), отложение экстрацеллюлярного матрикса (пунктирные стрелки). Культивированные МСК на ДМК (б) (гематоксилин-эозин, ув. 400)

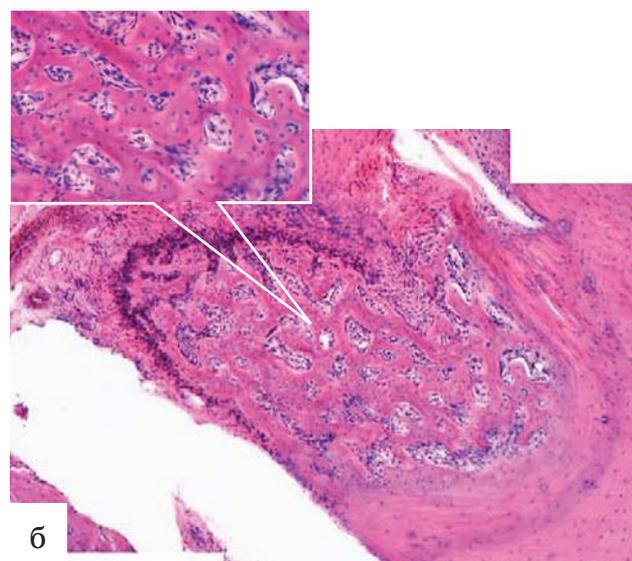
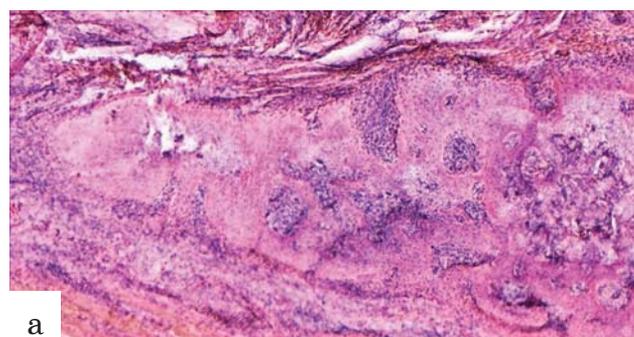


Рис. 2 Ремоделирование ткани костных фрагментов (микрофотомонтаж, гематоксилин-эозин, ув. 75)

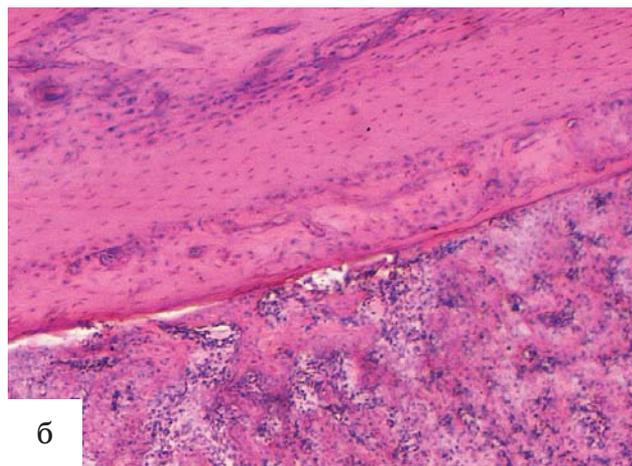
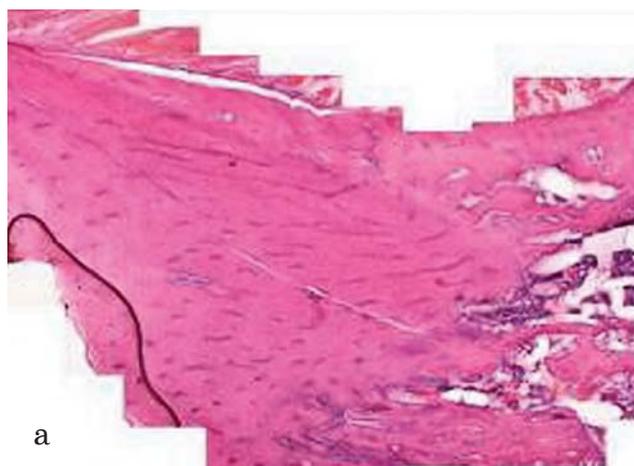


Рис. 3 Процесс остеогенеза в области трансплантации МСК (микрофотомонтаж, гематоксилин-эозин, ув. 75)

### **Модель реципиентного ложа**

Данные наших экспериментальных исследований показали, что при культивировании в МКМ клетки пролиферировали и равномерно занимали всю толщину носителя. В процессе пролиферации клеток МКМ подвергался контракции, максимальная степень которой достигала 1/3 от его первоначального объема. К концу второй недели культивирования весь МКМ был полностью заполнен клетками, которые сохраняли свою жизнеспособность, формировали межклеточные контакты и откладывали компоненты экстрацеллюлярного матрикса (рисунок 1 а на цветной вставке). В отдельных участках МКМ наблюдалось скопление пролиферирующих и откладывающих экстрацеллюлярный матрикс МСК. В процессе культивирования МСК на ДМК наблюдали полную адгезию клеток к поверхности костного матрикса, их пролиферацию и миграцию. К концу второй недели на поверхности ДМК клетки располагались плотным монослоем, напоминая по своей архитектонике клетки выстилающие кость (рисунок 1 б на цветной вставке).

### **Морфологические изменения, происходящие в костной ткани очага травматического повреждения, происходящие в результате воздействия трансплантированных МСК**

При изучении гистоморфологических препаратов межфрагментарной области перелома на 7—10 сутки после трансплантации МСК отмечается выраженное образование остеогенной ткани с формированием примитивных костных балок. Причем остеогенез происходит в строго ограниченном пространстве, по своей форме напоминающем участок костного фрагмента (рис. 2 а, 2 б). В межбалочных пространствах, наряду с остеогенной тканью, имеется значительное количество остеокластов. Это свидетельствует о том, что остеогенные и остеолитические процессы в этой области протекают параллельно и по своей природе напоминают процесс ремоделирования костной ткани.

На 14—16 сутки после трансплантации МСК отмечалось формирование новой костной ткани губчатого строения. По сравнению с 7—10-ми сутками вновь образовавшаяся костная ткань была более зрелой, а количество остеокластных клеточных элементов в межбалочных пространствах значительно уменьшалось (рисунок 3 а на цветной вставке). Формирование новой молодой костной ткани происходило в месте завершеного процесса ремоделирования кости (рисунок 3 б на цветной вставке).

### **Обсуждение полученных результатов**

Ранее нами высказывалось предположение о том, что в области трансплантации МСК формирование костной ткани происходит по типу прямого остеогенеза [6]. Одним из подтверждений данного предположения являются наблюдавшие-

ся нами при культивировании МСК на коллагеновом матриксе скопления пролиферирующих клеток, формирование между ними взаимосвязей и отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Эти процессы по своей природе напоминают формирование остеогенных островков, характерных для процессов прямого остеогенеза. Расположение клеток в коллагеновом матриксе по своей архитектонике напоминает грубоволокнистую костную ткань, образование которой происходит тогда, когда остеобласты формируют остеоид с высокой скоростью [2]. Формирование взаимосвязи между костной тканью, образующейся в области трансплантации, и подлежащей реципиентной костью, происходит, по-видимому, посредством МСК, которые образуют на подлежащей костной ткани монослой (последний, как отмечалось выше, напоминает по своей архитектонике клетки, выстилающие кость). Контактируя через костные каналы с остеоцитами реципиентной костной ткани (рисунок 4), клетки монослоя активизируются и включаются в процесс остеогенеза.

В физиологических условиях в костной ткани постоянно происходят взаимосвязанные и последовательно происходящие процессы резорбции и костеобразования. Формирование костной ткани возможно только при наличии клеток двух дифферонов — остеобластического и остеокластического, которые согласно теории сопряжения функции остеокластов и остеобластов связаны между собой и потенцируют дифференцировку и активацию друг друга [2]. Если клетки остеобластического дифферона попадают в реципиентное ложе в результате их трансплантации, то остеокласты, являясь производными моноцитов, попасть в реципиентное ложе могут только с кровотоком. Вероятнее всего, в реципиентном ложе часть трансплантированных МСК дифференцируются в эндотелиоцитарном направлении, участвуют в формировании сосудистого русла и тем самым способствуют привлечению клеток остеокластического дифферона в область трансплантации МСК и созданию клеточных условий для костеобразования.

Характерные для ремоделирования костной ткани процессы резорбции и формирования костной ткани наблюдались нами в области трансплантации МСК как в эксперименте, так и в клинике. Разрушение некротизированных костных структур и формирование на их месте новых позволяет предположить, что МСК через механизмы сопряженного функционирования остеобластов и остеокластов способствуют восстановлению процессов ремоделирования костной ткани. В пользу данного предположения свидетельствуют и данные экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*. На рисунке 5 представлен механизм участия МСК в процессе ремоделирования некротизированной костной ткани.

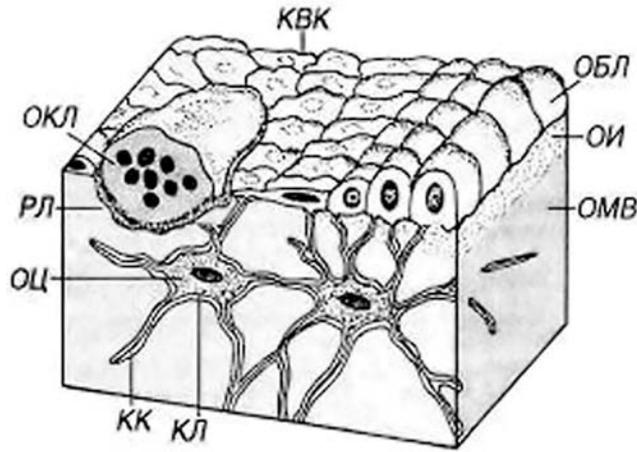


Рис. 4. Клетки костной ткани по В. Л. Быкову [2]: ОБЛ — остеобласты (активные); КВК — клетки выстилающие кость (неактивные остеобласты); КЛ — костные лакуны с телами остеоцитов (ОЦ); КК — костные канальцы, содержащие отростки ОЦ; ОКЛ — остеокласт в резорбционной лакуне (РЛ); ОИ — остеод; ОМВ — обызвествленное межклеточное вещество.



Рис. 5 Механизмы влияния МСК на процессы ремоделирования костной ткани

**Выводы**

Таким образом, представленные нами данные свидетельствуют о том, что некоммитированные МСК экспрессируют на своих мембранах CD44<sup>high</sup>/CD166<sup>high</sup>/CD58<sup>+</sup>/CD62L<sup>+</sup>/CD29<sup>+</sup>/CD49b<sup>+</sup>/CD49c<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>/CD54<sup>+</sup>, а коммитированные по остеогенному типу МСК — CD44<sup>high</sup>/CD166<sup>high</sup>/CD58<sup>+</sup>/CD62L<sup>+</sup>/CD29<sup>+</sup>/CD49b<sup>+</sup>/CD49c<sup>+</sup>/CD54<sup>+</sup>/CD56<sup>-/lo</sup>/HLA-DR<sup>lo</sup>/щелочная

фосфатаза<sup>high</sup>. Наряду с экспрессией этих кластеров дифференцирования, как некоммитированные, так и коммитированные по остеогенному типу МСК в процессе культивирования активно продуцируют провоспалительные и противовоспалительные цитокины — ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНП-α и ИЛ-4. Причем в зависимости от сроков культивирования происходит увеличение уровня секреции ИЛ-6 и ИЛ-8 клетками,

особенно коммитированными. Это свидетельствует о том, что как некоммитированные, так и коммитированные по остеогенному пути МСК принимают эффективное участие во взаимосвязи с иммунокомпетентными клетками и активно участвуют в процессы ремоделирования костного матрикса и формирования костной ткани в целом.

Процессы остеогенеза, протекающие в области трансплантации МСК, зависят от условий, которые существуют в костном реципиентном ложе. При наличии дефектов кости формирование новой костной ткани идет по типу прямого остеогенеза с формированием на ранних стадиях грубоволокнистой костной ткани. Образование взаимосвязи между вновь образующейся остеогенной тканью и реципиентной костью осуществляются за счет трансплантированных МСК и возможно только при наличии в реципиентной кости живых функционирующих остеоцитов. Наряду с формированием остеогенной ткани, трансплантированные МСК способствуют ангио-

генезу в реципиентном ложе и привлечению в область трансплантации клеток остеокластического дифферона.

При нарушении остеорепаративных процессов в области травматического повреждения, обусловленных гибелью клеточных элементов кости на значительном расстоянии от линии перелома, в области трансплантации МСК протекают два противоположных процесса — остеолиз и образование новой костной ткани. Вначале эти процессы протекают в пространстве, ограниченном костным фрагментом с погибшими клеточными элементами (остеонекроз), — по своей природе эти процессы напоминают ремоделирование костной ткани. После того как происходит восстановление клеточной структуры некротизированного костного фрагмента, вокруг него из МСК происходит активное образование новой молодой костной ткани.

## Литература

1. Бруско А.Т., Гайко Г.В. Функциональная перестройка костей и ее клиническое значение. — Луганск, Луганский государственный медицинский университет, 2005. — 212 с.
2. Быков В.Л. Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека). — СПб.: СОТИС, 2002. — 520 с.
3. Гололобов В.Г., Деев Р.В. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон // Морфология (Morphology). — 2003. — Том 123, №1. — С. 9-19.
4. Данилов Р.К., Боровая Т.Г., Клочков Н.Д. Экспериментально-гистологический анализ гистогенеза и репаративной регенерации тканей (некоторые итоги XX века и перспективы дальнейших исследований) // Морфология. — 2000. — Том 118, № 4 — С. 7-16.
5. Докторов А. А., Пак Гван Чор Морфофункциональная характеристика эндоста в связи с проблемой ремоделирования кости // Архив патологии. — 1998. — Том 60, № 5. — С. 19-23.
6. Казаков В.Н., Климовицкий В.Г., Гринь В.К., Пастернак В.Н., Оксимец В.М., Попандопуло А.Г., Верещагин С.И., Зубов Д.А. Трансплантация аутологичных стромальных стволовых клеток как метод восстановления клеточных источников репарации (пилотные исследования) // Травма. — 2006. — Том 7, № 3. — С. 368-377.
7. Климовицкий В.Г., Оксимец В.М., Черныш В.Ю., Попандопуло А.Г., Оберемко А.В. Влияние механизма травмы на состояние периостальных источников остеорепарации // Травма. — 2008. — Том 9, № 4. — С. 388-382.
8. Клишов А.А., Графова Г.Я., Хилова Ю.К., Гололобов В.Г., Ченцова М.И. Клеточно-дифферонная организация тканей и проблема заживления ран // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1990. — Том 98, №4. — С. 5-23.
9. Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Сарман В.М. Стволовые клетки: эксперимент, теория, клиника. Эмбриональные, мезенхимальные, нейральные и гемопоэтические стволовые клетки. — Черновцы: Золоті литаври, 2004. -505 с.
10. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии / АМН СССР. — М.: Медицина, 1988. — 336 с.
11. Фриденштейн А.Я., Лалыкина К.С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники. — М.: «Медицина», 1973. — 222 с.
12. A biophysical approach to IL-2 and IL-15 receptor function: localization, conformation and interactions / A. Bodnár, E. Nizsal czki, G. Mocsai [et al.] // Immunol. Lett. — 2008. — Vol. 116, № 2. — P. 117—125.
13. Autocrine regulation of osteoclast formation and bone resorption by IL-1 alpha and TNF alpha / N. Tani-Ishii, A. Tsunoda, T. Teranaka [et al.] // J. Dent. Res. — 1999. — Vol. 78. — P. 1617—1623.
14. Baggiolini M. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine / M. Baggiolini, I. Clark-Lewis // FEBS Lett. — 1992. — Vol. 307, № 1. — P. 97—101.
15. Connolly J.F. Clinical use of marrow osteoprogenitor cells to stimulate osteogenesis // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1998. — N 355, Suppl. — P. S257-S266.
16. Dinarello C. A. The interleukin-1 family : 10 years of discovery / C. A. Dinarello // FASEB J. — 1994. — Vol. 8, № 15. — P. 1314—1325.
17. Existence of functionally distinct Thy 1+ and Thy-1— human female reproductive tract fibroblasts / L. Koumas, A. E. King, H. O. Critchley [et al.] // Am. J. Pathol. — 2001. — Vol. 159. — P. 925—935.
18. Expression and characterization of a novel CD6 ligand in cells derived from joint and epithelial tissue / M. K. Saifullah, D. A. Fox, S. Sarkar [et al.] // J. Immunol. — 2004. — Vol. 15, № 10. — P. 6125—6133.
19. Extensible replacements of the proximal tibia for bone tumors / R. J. Grimer, M. Belthur, S. R. Carter [et al.] // J. Bone Joint Surg. (Br). — 2000. — Vol. 82. — P. 255—259.
20. Fibroblast invasive migration into fibronectin/fibrin gels requires a previously uncharacterized dermatan sulfate-CD44 proteoglycan / R. A. Clark, F. Lin, D. Greiling [et al.] // J.

- Invest. Dermatol. — 2004. — Vol. 122, № 2. — P. 266—277.
21. Friedenstein A.J., Petrakova K.V. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells // *J. Embriol. Exp. Morphology.* — 1966. — No16. — P. 381-390.
  22. Gangji V., Toungouz M., Hauzeur J.P. Stem cell therapy for osteonecrosis of the femoral head // *Expert. Opin. Biol. Ther.* — 2005. - Vol. 5, N 4. — P. 437-442.
  23. Goel A., Sangwan S.S., Siwach R.C., Ali A.M. Percutaneous bone marrow grafting for the treatment of tibial non union // *Injury.* — 2005. — Vol. 36, N 1. — P. 203-206.
  24. Human IL-1 $\beta$  ELISA Kit II. Instruction Manual BD OptEIA. — San Diego: Becton, Dickinson and Co., USA, 2005. — 15 p.
  25. Human IL-2 ELISA Kit II. Instruction Manual BD OptEIA. — San Diego: Becton, Dickinson and Co., USA, 2005. — 16 p.
  26. Human IL-4 ELISA Kit II. Instruction Manual BD OptEIA. — San Diego: Becton, Dickinson and Co., USA, 2005. — 16 p.
  27. Human IL-6 ELISA Kit II. Instruction Manual BD OptEIA. — San Diego: Becton, Dickinson and Co., USA, 2005. — 16 p.
  28. Human IL-8 ELISA Kit II. Instruction Manual BD OptEIA. — San Diego: Becton, Dickinson and Co., USA, 2005. — 16 p.
  29. Human TNF ELISA Kit II. Instruction Manual BD OptEIA. — San Diego: Becton, Dickinson and Co., USA, 2005. — 16 p.
  30. Hyaluronan receptor expression increases in fetal excisional skin wounds and correlates with fibroplasia / H. N. Lovvorn, D. L. Cass, K. G. Sylvester [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 1998. — Vol. 33, № 7. — P. 1062—1070.
  31. IL-6 and IL-8 production by human bone marrow stromal cells / F. Rougier, E. Cornu, V. Praloran [et al.] // *Cytokine.* — 1998. — Vol. 10, № 2. — P. 93—97.
  32. Integrin  $\alpha 2\beta 1$  promotes activation of protein phosphatase 2A and dephosphorylation of Akt and Glycogen synthase kinase  $3\beta$  / J. Ivaska, L. Nissinen, N. Immonen [et al.] // *Mol. Cell Biol.* — 2002. — Vol. 22, № 5. — P. 1352—1359.
  33. Izuhara K. IL-4 and IL-13 : their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies / K. Izuhara, K. Arima, S. Yasunaga // *Current drug targets. Inflamm. and allergy.* — 2003. — Vol. 1, № 3. — P. 263—269.
  34. Jones S. A. Directing transition from innate to acquired immunity : defining a role for IL-6 / S. A. Jones // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 175, № 6. — P. 3463—3468.
  35. Kawate K., Yajima H., Ohgushi H. at al. Tissue engineered approach for the treatment of steroid induced osteonecrosis of the femoral head: transplantation of autologous mesenchymal stem cells cultured with beta tricalcium phosphate ceramics and free vascularized fibula // *Artif. Organs.* — 2006. — Vol. 30, N 12. — P. 960-962.
  36. Kuznetsov S. A., Robey P. G. A look at the history of bone marrow stromal cells // *Graft.* — 2000. — Vol. 3, N 6. — P. 278-283.
  37. Laminin-5 Induces Osteogenic Gene Expression in Human Mesenchymal Stem Cells through an ERK-dependent Pathway / R. F. Klees, R. M. Salaszyk, K. Kingsley [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* — 2005. — Vol. 16, № 2. — P. 881—890.
  38. Leucocyte typing VII. White cell differentiation antigens / D. Mason, P. André A. Bensussan [et al.] // *Proceedings of the 7-th International Workshop and Conference : 2000 Jun 19—23, Harrogate, United Kingdom.* — New York : Oxford University Press Inc., 2002. — P. 793—794.
  39. Locksley R. M. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology / R. M. Locksley, N. Killeen, M. J. Lenardo // *Cell.* — 2001. — Vol. 104, № 4. — P. 487—501.
  40. Maeda S. Inflammatory cytokines (IL-4, IL-5 and IL-13) / S. Maeda, Y. Yanagihara // *Nippon Rinsho.* — 2001. — Vol. 59, № 10. — P. 1894—1899.
  41. Majumdar M. K. BMP-2 and BMP-9 promote chondrogenic differentiation of human multipotential mesenchymal cells and overcome the inhibitory effect of IL-1 / M. K. Majumdar, E. Wang, E. A. Morris // *J. Cell. Physiol.* — 2001. — Vol. 189, № 3. — P. 275—284.
  42. Nicholson I. C. CD62L (L-selectin) / I. C. Nicholson // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* — 2003. — Vol. 16, № 2. — P. 144—146.
  43. Niemeyer P., Krause U., Kasten P. at oll. Mesenchymal Stem Cell-Based HLA-Independent Cell Therapy for Tissue Engineering of Bone and Cartilage // *Current Stem Cell Research and Therapy.* — 2006. — Vol. 1, N 1. — P. 21-27.
  44. Noshi T., Yoshikawa T., Ikeuchi M., at all. Enhancement of the in vivo osteogenic potential of marrow/hydroxyapatite composites by bovine bone morphogenetic protein // *J. Biomed. Mater. Res.* — 2000. — Vol. 52, N 4. — P. 621-630.
  45. Oyajobi B.O., Lomri A., Hott M. Isolation and characterization of human clonogenic osteoblast progenitors immunoselected from fetal bone marrow stroma using STRO-1 monoclonal antibody // *J. Bone Miner. Res.* — 1999. — V. 14, N 3. — P. 351-361.
  46. Quarto R., Mastrogiacomo M., Cancedda R., Kutepov S.M., Mukhachev V., Lavroukov A., Kon E., Marcacci M. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344, N 5. — P. 385-386.
  47. Schwartz M. A. Networks and crosstalk: integrin signalling spreads / M. A. Schwartz, M. H. Ginsberg // *Nat. Cell Biol.* — 2002. — Vol. 4. — P. 65—68.
  48. Soluble and cell-associated forms of the adhesion molecule LFA-3 (CD58) are differentially regulated by inflammatory cytokines / A. C. Kirby, P. Cahen, S. R. Porter [et al.] // *Cell Adhes. Commun.* — 2000. — Vol. 7, № 6. — P. 453—464.
  49. Swart G. W. Activated leukocyte cell adhesion molecule (CD166/ALCAM): developmental and mechanistic aspects of cell clustering and cell migration / G. W. Swart // *Eur. J. Cell Biol.* — 2002. — Vol. 81, № 6. — P. 313—321.
  50. The role of interleukin-8 in cancer cells and microenvironment interaction / A. Yuan, J. J. Chen, P. L. Yao [et al.] // *Front. Biosci.* — 2006. — Vol. 10. — P. 853—865.
  51. Turksen K., Aubin J.E. Positive and negative immunoselection for enrichment of two classes of osteoprogenitor cells // *J. Cell Biol.* — 1991. — V. 114, N2. — P. 373-384.
  52. Waldmann T. A. The biology of interleukin-2 and interleukin-15 : implications for cancer therapy and vaccine design / T. A. Waldmann // *Nature Rev. Immun.* — 2006. — Vol. 6, № 8. — P. 595—601.

## ОСТЕОГЕННІ ПРОЦЕСИ В ОБЛАСТІ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

*Возіанов А. Ф.\* , Грінь В. К.\*\* , Климовицький В. Г.\*\*\* , Попандопуло А. Г.\*\* ,  
Оксимець В. М.\*\*\* , Штутин О. А.\*\**

\* *Інститут урології і нефрології АМН України, Київ*

\*\* *Інститут невідкладної і відновної хірургії АМН України, Донецьк*

\*\*\* *Донецький національний медичний університет МОЗ України, Донецьк*

У статті наведені дані експериментальних та клінічних досліджень процесів, що відбуваються в області трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин при порушеннях остеорепараційних процесів та дефектах кісткових тканин. Авторами показано, що фенотип некомітованих та комітованих за остеогенним шляхом мезенхімальних стовбурових клітин та їхня цитокінна продукція свідчать, що ці клітини можуть брати участь у взаємодії з імунокомпетентними клітинами і беруть активну участь у процесах ремоделювання кісткового матриксу і формуванні кісткової тканини взагалі. У роботі показано, що процеси остеогенезу, які протікають в області трансплантації МСК, залежать від умов, що існують у кістковому реципієнтному ложі. При збереженні в кістковій тканині клітинних компонентів створення нової кісткової тканини відбувається за типом прямого остеогенезу з формуванням на початкових стадіях грубоволокнистої кісткової тканини. При загибелі клітинних елементів кістки в області трансплантації МСК спочатку відбуваються процеси, що нагадують ремоделювання кісткової тканини, а потім відбувається утворення нової молодшої кісткової тканини.

**Ключові слова:** некомітовані і комітовані за остеогенним шляхом мезенхімальні стовбурові клітини, фенотип і продукція цитокінів мезенхімальними стовбуровими клітинами, трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин, остеогенез, ремоделювання кісткової тканини.

## OSTEOGENEOUS PROCESSES WITHIN MESENCHYMAL STEM CELLS TRANSPLANTATION

*A. Voizanov\* , V. Grin\*\* , V. Klymovitsky\*\*\* , A. Popandopulo\*\* , V. Oksymets\*\*\* , A. Shtutin\*\**

\* *Urology and nephrology institute of MSA of Ukraine, Kyev*

\*\* *Urgent and recovery institute of MSA of Ukraine, Donetsk*

\*\*\* *Donetsk national medical university, Donetsk*

Article represents experimental and clinical research data on processes within mesenchymal stem cells (MeSC) transplantation in osteorestitution malfunction and bone tissues defects. According to bone progenitors and non-committed MeSCs phenotype and cytokine production these cells are able to interact with immunocompetent cells and take part in bone matrix and bone tissue recovery. Osteogenesis in MeSC transplants region depends on condition in recipient bone bed. If cells components preserves in bone tissue novel bone tissue forms under the direct osteogenesis way with membrane reticulated bone formation at early stages. In case of cell components loss processes similar to bone tissue remodelling takes place before novel bone tissue formation.

**Key words:** non-committed mesenchymal stem cells, bone progenitors, MeSCs phenotype and cytokine production, MeSCs transplantation, osteogenesis, bone tissue remodelling.

# ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ГДЕ МЫ СЕГОДНЯ В ПОНИМАНИИ ПРОБЛЕМ ПАТОФИЗИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ?

*Кнышов Г. В., Залевский В. П., Зиньковский М. Ф., Руденко К. В., Распутняк О. В.,  
Бешляга В. М., Кравчук Б. Б., Дзахоева Л. С. Захарова В. П., Дырда М. Н., Билинский Е. А.,  
Леснича В. Н., Пушчигова Е. А., Костенко Ю. А.*

*Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н. М. Амосова АМН Украины, Киев*

Несмотря на то, что прошло уже 50 лет с момента первого описания гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), до сегодняшнего дня нет окончательно сформированного правильного понимания патофизиологии этого заболевания. Остается неясным, почему различные по своей сути методы лечения этой патологии одинаково положительно влияют на гемодинамические проявления заболевания (систолический градиент давления на выходном тракте (ВТ) левого желудочка (ЛЖ) и митральную регургитацию) и на клиническую симптоматику, что затрудняет выбор оптимальной стратегии в лечении каждого конкретного пациента.

**Цель работы** состояла в том, чтобы проанализировать отдаленные результаты хирургического лечения и двухкамерной электрокардиостимуляции у пациентов с обструктивной ГКМП, а также изучить риск внезапной смерти у пациентов с ГКМП, которые наблюдались в нашем институте в течение 15 лет (с 1992 по 2008 год).

**Материал и методы.** Обследовано 184 пациента с ГКМП (121 мужчин и 63 женщин). Средний возраст пациентов составил  $31,7 \pm 3,2$  лет. Всем пациентам, кроме общепринятых методов исследования, выполнены комплексная эхокардиография (ЭхоКГ), коронаровентрикулография.

У 5 больных последовательность возбуждения ЛЖ исследовали с помощью изучения распространения потенциала действия в режиме реального времени с использованием навигационной системы электроанатомического картирования CARTO XP.

Группу 1 составили 38 пациентов, которым были имплантированы двухкамерные искусственные водители ритма и 3 пациента, которым были имплантированы двухкамерные кардиовертеры-дефибрилляторы. Группу 2 составили 22 пациента, которые подверглись оперативному лечению.

**Результаты и обсуждение.** Двухкамерная электрокардиостимуляция (ЭКС) приводила к падению систолического градиента давления на ВТ ЛЖ от  $66,7 \pm 9,6$  до  $29,3 \pm 5,3$  мм. рт. ст., к значительному уменьшению обратного тока на митральном клапане у 37 из 41 больных в отдаленных сроках наблюдения от 1 до 10 лет.

Хирургическое лечение позволило снизить систолический градиент давления на ВТ ЛЖ с  $77,3 \pm 4,3$  до  $42,2 \pm 5,5$  мм рт. ст. 2 больных (9%) группы 2 умерли внезапно, 2 — в раннем послеоперационном периоде.

## **Выводы:**

1. Обструкция ВТ ЛЖ и митральная недостаточность при ГКМП являются проявлением обструктивной стадии заболевания.
2. В основе прогрессирования заболевания лежит механизм развития запаздывания возбуждения и сокращения верхушечной части ЛЖ относительно выходного тракта.
3. Двухкамерная ЭКС и хирургические методы лечения обструкции ВТ ЛЖ при ГКМП модифицируют нарушение последовательности возбуждения и сокращения ЛЖ, улучшают клинические проявления заболевания.
4. Двухкамерная ЭКС является методом выбора в лечении пациентов с обструктивной ГКМП, у которых ведущим в патогенезе обструкции ВТ ЛЖ является функциональный компонент (запаздывание возбуждения верхушки ЛЖ относительно его выходного тракта).
5. Хирургия является методом выбора в лечении обструктивной ГКМП у тех пациентов, у которых анатомический компонент обструкции превалирует над функциональным.
6. Риск внезапной смерти при ГКМП является высоким у пациентов детского возраста и не зависит от наличия и выраженности обструкции выходного тракта ЛЖ.

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, двухкамерная электрокардиостимуляция, хирургическое лечение гипертрофической кардиомиопатии, риск внезапной смерти при гипертрофической кардиомиопатии.

Впервые ГКМП как заболевание была описана в 1958 британским патологом Teare. Именно доктор Donald Teare детально описал макро- и микроскопические изменения сердца у восьми внезапно умерших больных с ГКМП. Он отметил в каждом случае наличие асимметричной гипертрофии миокарда ЛЖ с вовлечением в процесс преимущественно межжелудочковой перегородки и части свободной стенки ЛЖ. При микроскопии впервые было выявлено беспорядочное расположение кардиомиоцитов, разделенных соединительной тканью.

ГКМП имеет генетическую детерминированность. Заболевание может быть вызвано мутацией одного из четырех генов, которые кодируют протеины саркомера сердца: сократительный (тяжелая цепь  $\beta$ -миозина ( $\beta$ -МТЦ), [1, 3] и регуляторные протеины саркомера ( $\alpha$ -тропомиозин, сердечный тропонин Т, миозин — соединяющий протеин сердца С) [2,3]. Кроме того, при одной редкой форме ГКМП были отмечены мутации в двух генах, которые кодируют легкие цепи миозина [3]. Эта непростая генетическая этиология ГКМП еще больше усложняется внутренней генетической гетерогенностью. Вообще, у пациентов и в их семьях идентифицировано около 200 мутаций в десяти различных генах саркомера [3].

Примечательно, что в течение последних 50 лет этому заболеванию различными исследователями было дано более чем 75 различных названий [3]. Никакая другая нозологическая форма не была описана таким количеством терминов. Почему это произошло? Потому что на протяжении всего периода, с момента описания и до сегодняшнего дня нет окончательно сформированного понимания патофизиологии этого заболевания. А это, в свою очередь, обуславливает отсутствие обоснования эффективности современных методов лечения и затрудняет определение правильной тактики лечения каждого конкретного пациента с ГКМП [6, 7].

Согласно рекомендациям ВОЗ различают обструктивную с систолическим градиентом давления (СГД) на ВТ ЛЖ и необструктивную (без СГД на ВТ ЛЖ) формы заболевания [3, 4, 5].

СГД на ВТ ЛЖ является самым уникальным и демонстративным признаком при ГКМП. Обструкция выходного тракта ЛЖ при ГКМП наблюдается у 30% пациентов в состоянии покоя и еще у 25% пациентов при проведении провокационных проб [3]. При наличии СГД на ВТ ЛЖ у пациентов с ГКМП довольно часто определяется митральная недостаточность различной степени [6, 7, 8]. Именно с выраженностью гемодинамических нарушений внутри ЛЖ многие авторы связывают клинические проявления заболевания (одышка, боль в груди, усталость, нарушения ритма предсердий и желудочков, головокружения и обмороки), а также высокий риск внезапной смерти [3,4,5].

Важно отметить, что указанные клинические признаки заболевания проявляются лишь после второй декады жизни. То есть, заболевание характеризуется, с одной стороны, значительным снижением качества жизни у лиц молодого трудоспособного возраста, а, с другой - высоким риском внезапной смерти у пациентов детского возраста [3,4,5].

Если у детей риск внезапной смерти составляет 3—6% в год, то у взрослых пациентов с ГКМП он удерживается в пределах 3% [3]. В связи с этим до настоящего времени дискутируется вопрос о том, является ли обструктивная форма ГКМП отдельной нозологической единицей, или обструкция ВТ ЛЖ при ГКМП является стадией единого патологического гипертрофического процесса при этом заболевании.

Спектр лечебных мероприятий при обструктивной ГКМП разнообразен. Основу медикаментозного лечения этой патологии составляют  $\beta$ -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов [3,4,5]. Другие препараты с отрицательным инотропным и хронотропным действием, такие как амиодарон и дизопирамид, с большей или меньшей эффективностью также применяются в терапии обструктивной ГКМП. Следует отметить, что малые дозы препаратов неэффективны.

Исследования В.Й.Целуйко с соавт. свидетельствуют о положительном влиянии ингибиторов АПФ и сартанов на клинические проявления заболевания.

Известно, что  $\beta$ -блокаторы одинаково воздействуют на сократимость миокарда всего сердца. При этом угнетается его сократительная функция, что влияет на СГД. В то же время  $\beta$ -блокаторы угнетающе воздействуют и на функцию А—В узла. Это проявляется замедлением ритма, замедлением проводимости и увеличением рефрактерного периода проводящей системы, возникновением функциональных блокад. Лечение  $\beta$ -блокаторами и антагонистами кальция дает эффект при использовании больших доз этих препаратов на протяжении всей жизни. При этом надо учитывать и побочные отрицательные эффекты самих препаратов.

Хирургическое лечение эффективно у 70—90% больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Позитивный эффект хирургического лечения обструкции ВТ ЛЖ у 30—70% пациентов часто сопровождается нарушением проводимости по системе Гиса-Пуркинье, которое проявляется блокадой левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), а около 5% из них требуют имплантации постоянных искусственных водителей ритма [3,8].

Еще в начале 60-х годов (1963) врач Actis-Dato предположил, что эффективность миотомии — миоэктомии может быть обусловлена именно индуцированным хирургически блоком ЛНПГ. В то время эта мысль не нашла поддержки.

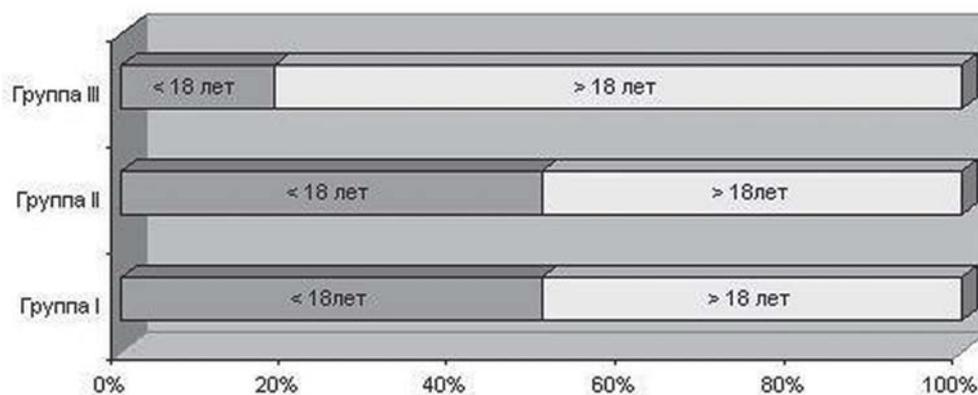


Рис. 1. Распределение больных в группах I, II и III по возрасту.

Новий експериментальний метод — алкогольна абляція зони гіпертрофії межжелудочкової перегородки також приводить до зменшення гемодинамічних проявлень обструкції вихідного тракту ЛЖ і до зменшення мітральної регургітації [3,9,10].

Однако, при аналізі ефективності алкогольної абляції в ліченні обструктивної ГКМП звертає на себе увагу той факт, що при застосуванні цієї оригінальної експериментальної методики також, як і при хірургічних методах лічення, ефект досягається все ж не за рахунок зменшення ступеня гіпертрофії базальної частини МЖП, а за рахунок створення в цій зоні ділянок некрозу. Причому, якщо при чрезаортальній міотомії і міоектомії типово виникає блокада ЛНПГ, то при алкогольній абляції штучний інфаркт МЖП типово викликає блок правої ножки пучка Гіса [9]. При цьому гемодинамічний ефект виникає в найближчі хвилини після абляції. Тобто, погіршення проведення збудження по одній з ножек пучка Гіса призводить до однакових гемодинамічних наслідків — зменшенню СГД на ВТ ЛЖ і до зменшенню мітральної недостаточності. Вплив обох цих методів на клінічні прояви захворювання також виявився ідентичним [3, 8, 9].

В літературі висловлюється думка про те, що алкогольна абляція зони гіпертрофії МЖП призводить до ремоделювання ЛЖ за рахунок зменшення гіпертрофованої зони МЖП. В той же час звертає на себе увагу той факт, що при тестуванні ефекту алкогольної абляції навіть короточасне (всього п'ять хвилин) перекриття першої септальної гілки наддувним балончиком викликає у хворого ішемію зони МЖП, яка кровоснабжається цією артерією. При цьому спостерігається як зниження СГД на ВТ ЛЖ, так і зменшення мітральної регургітації. Звичайно, впродовж п'яти хвилин ніякого ремоделювання статися не може, а погіршення провідності при індукованій ішемії міокарда цілком можливо.

Найменш зрозумілою залишається ефективність двукамірної електрокардіостимуляції в ліченні субаортальної обструкції при гіпертрофічній кардіоміопатії. Принципове значення для ефекту цієї терапії має передзбудження саме верхушечної області серця і індивідуальний підбір оптимальної А-В затримки [3, 10, 11].

Якщо при хірургічному ліченні і при алкогольній абляції гемодинамічний і клінічний ефекти досягаються шляхом нанесення більшої або меншої травми міокарду на рівні ВТ ЛЖ, то двукамірна ЕКС викликає той же ефект, не змінюючи в серці нічого, крім послідовності збудження ЛЖ [3, 10, 11].

Функціональний характер обструкції вихідного тракту ЛЖ при ГКМП підтверджує той факт, що при ангіографічних дослідженнях у хворих з обструктивною ГКМП в початку систоли виявляється механічне перешкода в формі «перетяжки» в порожнині ЛЖ, а в діастолу на ангіограмі порожнина ЛЖ набуває звичайну конфігурацію і перетяжка зникає [10].

Ми передположили, що наявність обструкції ВТ ЛЖ при ГКМП може супроводжуватися асинхронією скорочення ЛЖ, коли верхушечна частина скорочується пізніше, ніж вихідний тракт, тобто, може мати місце порушення послідовності скорочення відділів ЛЖ [6,7,10,11].

Наші попередні дослідження підтвердили передположення про ролі послідовності збудження ЛЖ в походженні систолічного градієнта тиску на ВТ ЛЖ і мітральної регургітації у пацієнтів з обструктивною ГКМП [10, 11, 12, 13, 14, 15].

При ендокардіальному картированні визначають різницю в ініціації збудження (інтервал His-V) зони гіпертрофії МЖП т.е. вихідного тракту ЛЖ і верхушечної частини ЛЖ, так званий показник  $\Delta T$ . Позитивні значення показника  $\Delta T$  відповідали більш ранній активації верхушки ЛЖ, а негативні — запоз-

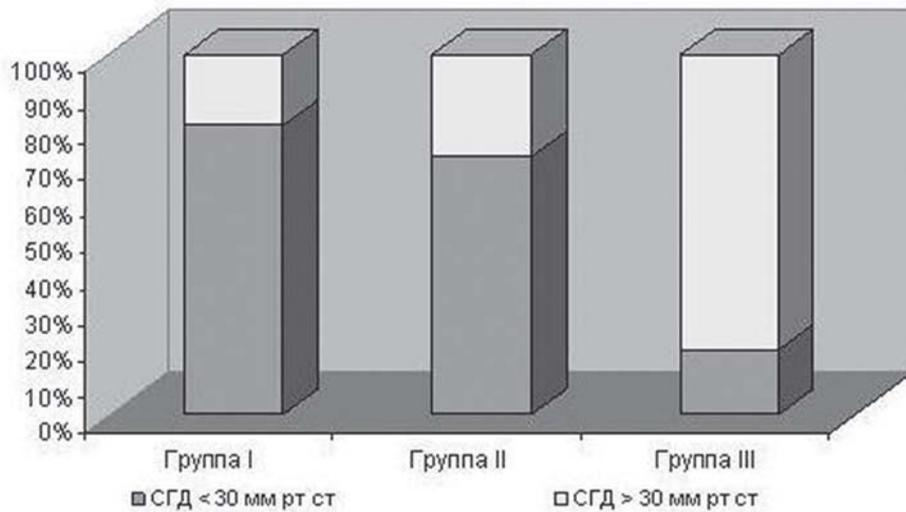


Рис. 2. Распределение больных ГКМП в группах I, II и III по наличию обструкции на ВТ ЛЖ

дыванию активации верхушки ЛЖ относительно гипертрофированной зоны МЖП [17, 19].

Результаты эндокардиального картирования 65 пациентов с ГКМП продемонстрировали, что для этого заболевания характерна гетерогенность изменений последовательности возбуждения ЛЖ: у одних больных наблюдается более раннее возбуждение верхушки ЛЖ относительно его ВТ (группа I); у другой категории больных верхушка ЛЖ и зона гипертрофии МЖП сокращаются одновременно (группа II); а у третьей (группа III) — наблюдается задержка активации верхушки ЛЖ относительно зоны гипертрофии МЖП. Но при этом разнообразии изменений схемы активации ЛЖ у пациентов с ГКМП наблюдается четкая закономерность: наиболее выраженные гемодинамические изменения (систолический градиент давления на ВТ ЛЖ, регургитация на митральном клапане) имели место у пациентов с наиболее выраженным запаздыванием возбуждения верхушки ЛЖ относительно гипертрофированной зоны МЖП [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Интересно, что в каждой из групп были как пациенты детского возраста, так и взрослые.

Распределение больных в группах I, II, III по возрасту представлено на рисунке 1, а по наличию обструкции выходного тракта — на рисунке 2.

Группа I состояла из 5 (50%) пациентов детского возраста и 5 (50%) взрослых. Трое (60%) из пяти детей этой группы умерли внезапно. Эти дети не имели обструкции ВТ ЛЖ ГКМП. Возраст двух из них был 16 лет, а одного — 17 лет.

В группу II с одновременным возбуждением верхушки и выходного тракта ЛЖ вошли 8 (44,4%) пациентов детского возраста и 10 (55,6%) взрослых. Из 8 детей группы II, умер внезапно 1 пациент 17 лет (12,5%). Систолический градиент давления у него составил 25 мм рт. ст. в покое и 90 мм рт. ст. при провокации изопроterenолом.

В третьей группе, состоящей из 37 пациентов, было выявлено более позднее возбуждение верхушки ЛЖ по отношению к зоне гипертрофии МЖП. Именно в этой группе пациентов обструкция выходного тракта ЛЖ была наиболее выраженной. При этом, количество детей оказалось наименьшим именно в этой группе: 4 (10,8%). Внезапно умерло 2 пациента (50%) детского возраста.

Результаты линейного корреляционного анализа выявили наличие четких зависимостей: 1) между временем задержки возбуждения верхушечной части ЛЖ и систолическим градиентом давления:  $r=0,3$ ,  $p<0,001$ . То есть, чем больше задержка возбуждения верхушки ЛЖ относительно его выходного тракта, тем выше систолический градиент давления на ВТ ЛЖ, 2) между временем задержки возбуждения верхушечной части ЛЖ и величиной расстояния между МЖП и передней створкой митрального клапана ( $r=0,33$ ,  $p<0,001$ ). Уменьшение расстояния между МЖП и передней створкой митрального клапана по мере увеличения задержки возбуждения верхушки ЛЖ относительно выходного тракта было обусловлено пролапсом передней створки митрального клапана (в литературе — подтягивание передней створки к МЖП) в связи с задержкой возбуждения папиллярных мышц, которые крепятся непосредственно в области верхушки. По мере уменьшения расстояния между передней створкой митрального клапана и МЖП наблюдалось увеличение степени митральной регургитации [13, 14, 15, 16, 17].

Результаты исследований Г. В. Кнышова с соавт., [20] подтвердили существующее мнение о том, что чем раньше выявляется заболевание, тем выше риск внезапной смерти. В то же время, эти исследования показали, что риск внезапной смерти у детей с ГКМП оказался чрезвычайно высоким, как при необструктивной, так и при обструктивной формам ГКМП.

Выбор метода лечения обструкции выходного тракта ЛЖ при ГКМП остается актуальной проблемой. Хотя доказана эффективность как хирургического лечения, так и ЭКС для уменьшения клинических проявлений заболевания. Работ, в которых бы проводилось сравнение эффективности этих двух методов лечения, нет.

**Цель** настоящего исследования состояла в том, чтобы проанализировать отдаленные результаты хирургического лечения и двухкамерной ЭКС у пациентов с обструктивной ГКМП, а также изучить риск внезапной смерти у пациентов с ГКМП, которые наблюдались в нашем институте в течение 15 лет (с 1992 по 2008 год).

### Материал и методы

Нами были обследованы 184 пациента с ГКМП. Из них 121 (60,5%) мужчин и 63 (39,5%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $31,7 \pm 3,2$  лет (от 3 месяцев до 69 лет). Гипертрофическая кардиомиопатия имела семейный характер у 58 (37%) обследованных нами пациентов.

У всех пациентов, кроме общеклинических методов обследования применялись такие инструментальные методы исследования, как электрокардиография, фонокардиография, сфигмокардиография, комплексное ультразвуковое исследование сердца, коронарвентрикулография. Комплексная Эхо-кардиография включала одномерную и двухмерную ЭхоКГ, непрерывную и импульсную Допплер-ЭхоКГ, цветное доплеровское картирование.

С целью выявления угрожающих жизни нарушений ритма желудочков для определения показаний к имплантации кардиовертеров-дефибриляторов пациентам выполняли мониторингирование ЭКГ по Холтеру в течение 48 часов.

Последовательность возбуждения левого желудочка исследовали у 5 пациентов с помощью изучения распространения потенциала действия в режиме реального времени с использованием навигационной системы электро-анатомического картирования CARTO XP (Biosense Webster).

Проба с временной электрокардиостимуляцией была проведена 49 пациентам с обструктивной ГКМП. 38 пациентам с положительной пробой с двухкамерной ЭКС были имплантированы двухкамерные искусственные водители ритма, а 3 пациентам с положительной пробой с двухкамерной ЭКС, семейным анамнезом внезапной смерти и выявленными по Холтеру пробежками нестойкой желудочковой тахикардии были имплантированы двухкамерные кардиовертеры-дефибриляторы. Этим пациентам (41 пациент) мы отнесли в группу 1. Группу 2 составили 22 пациента, которые подверглись оперативному лечению. У 3 больных была выполнена классическая операция Морроу (иссечение МЖП со стороны ЛЖ), а у остальных больных — модифицированная методика с дополнительным ис-

сечением МЖП со стороны правого желудочка.

В литературе дискутируется вопрос о том, является ли обструкция выходного тракта отдельной нозологической формой заболевания, либо может развиваться у детей с ГКМП с возрастом, то есть, может происходить переход необструктивной формы ГКМП в обструктивную.

Мы имеем опыт наблюдения за двумя пациентами детского возраста, у которых имело место развитие обструкции ВТ ЛЖ при возникновении задержки возбуждения верхушки левого желудочка относительно его выходного тракта.

Продемонстрируем это на примере пациента Т., которому было выполнено эндокардиальное картирование и вентрикулография с интервалом в 3 года.

При первичном поступлении в клинику у пациента (возраст 13 лет) не было обструкции выходного тракта, верхушка ЛЖ возбуждалась на 10 мс раньше, чем выходной тракт ЛЖ, отсутствовали клинические признаки заболевания. Через 3 года при повторном эндокардиальном картировании выявлен феномен запаздывания возбуждения верхушки ЛЖ относительно его выходного тракта на 20 мс.

Это сопровождалось появлением выраженной обструкции на ВТ ЛЖ (рис. 3 на цветной вставке). СГД на ВТЛЖ колебался от 65 до 180 мм рт. ст. (по данным ЭхоКГ (рис. 4 на цветной вставке) и вентрикулографии) в результате возникновения пролабирования передней створки ЛЖ (рис. 5, 6 на цветной вставке), появилась регургитация на митральном клапане (рис. 7 на цветной вставке), которой не было при предыдущем обследовании.

Результаты исследования потенциала действия ЛЖ в режиме реального времени с помощью навигационной системы подтвердило полученные при эндокардиальном картировании данные. Так, у двух пациентов без обструкции ВТ ЛЖ при исследовании с помощью навигационной системы было выявлено, что верхушечная часть ЛЖ возбуждается раньше, чем выходной тракт (рис. 8). А у 3-х пациентов с обструкцией ВТ ЛЖ (СГД на ВТ ЛЖ составлял, соответственно, 90 мм рт. ст., 90 мм рт. ст., 75 мм рт. ст.), было выявлено запаздывание возбуждения верхушки левого желудочка относительно его выходного тракта в режиме реального времени (рис. 9 на цветной вставке).

Показаниями к постоянной двухкамерной ЭКС у больных с обструкцией ВТ ЛЖ были: нетолерантность к режимам медикаментозной терапии и позитивный тест с временной ЭКС.

Показаниями к оперативному лечению было наличие выраженной гипертрофии МЖП с систолической облитерацией полости ЛЖ и отрицательный тест с ЭКС.

При анализе возраста больных в группах было выявлено, что пациенты, которым были имплантированы двухкамерные электрокардиостимуляторы, были старше, чем пациенты, у которых были выполнены оперативные вмешательства

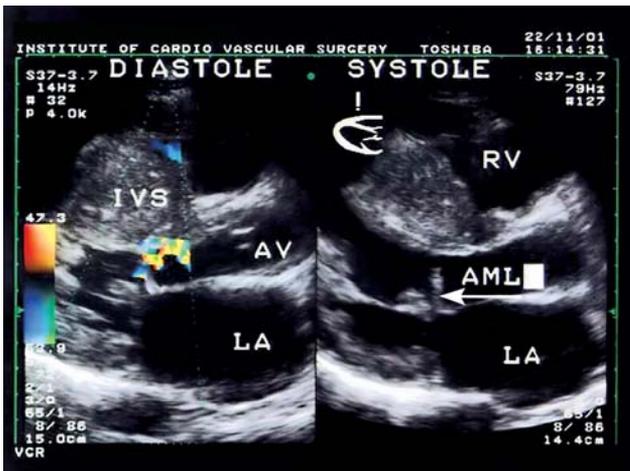


Рис. 3. ЭхоКГ больного Т., 16 лет. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Справа — стрелкой указано систолическое подтягивание передней створки митрального клапана к МЖП. Слева — в режиме цветного доплеровского картирования лоцируется турбулентный поток за счет обструкции в выходном тракте ЛЖ. AML — передняя створка митрального клапана; IVS — МЖП, V — аортальный клапан; LA — левое предсердие, RV — правый желудочек

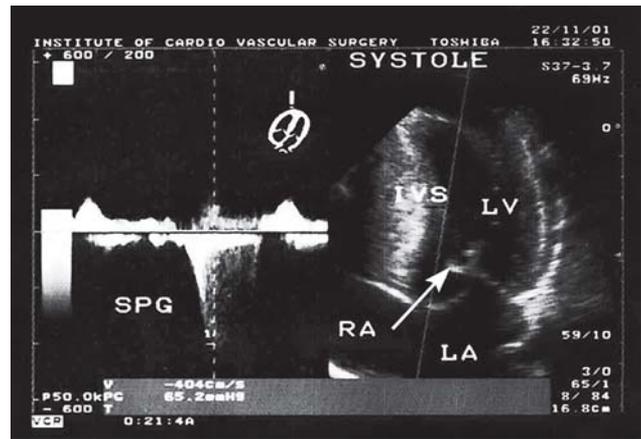


Рис. 4. ЭхоКГ больного Т., 16 лет. Гипертрофическая кардиомиопатия. Справа — стрелкой обозначено систолическое подтягивание передней створки митрального клапана к МЖП. IVS — МЖП; LV — левый желудочек, LA — левое предсердие, RA — правое предсердие. Слева — в режиме беспрерывно-волновой доплерэхокардиографии определяется систолический градиент давления на ВТ ЛЖ 65 мм рт. ст.

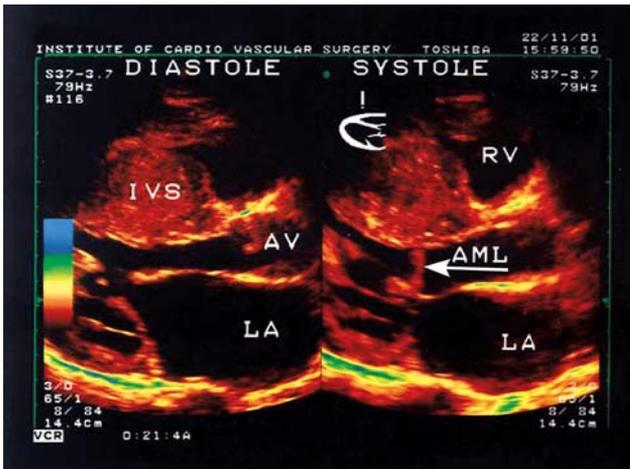


Рис. 5. ЭхоКГ больного Т., 16 лет. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Стрелкой указано систолическое подтягивание передней створки митрального клапана к МЖП. AML — передняя створка митрального клапана; IVS — межжелудочковая перегородка; AV — аортальный клапан; LA — левое предсердие, RV — правый желудочек.

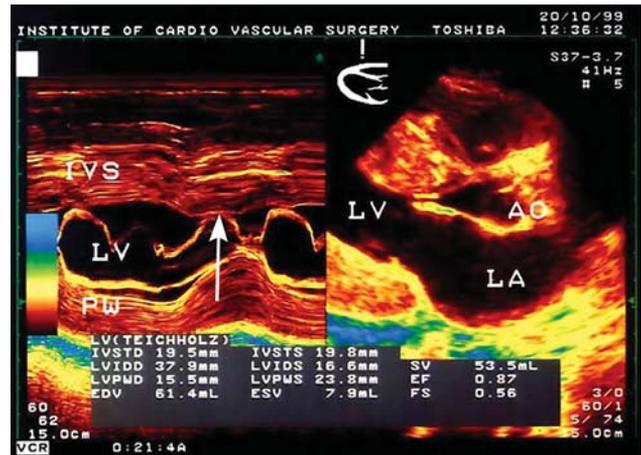
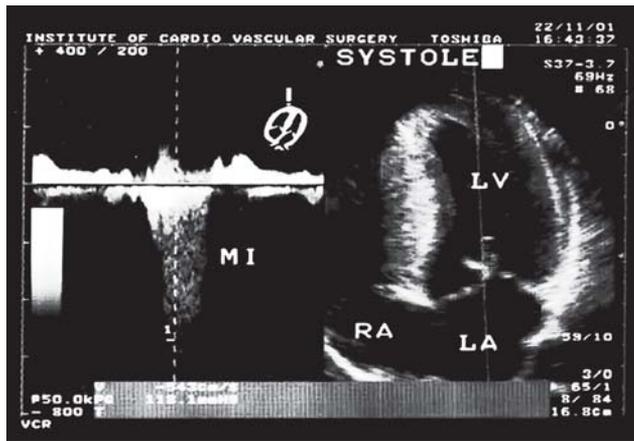
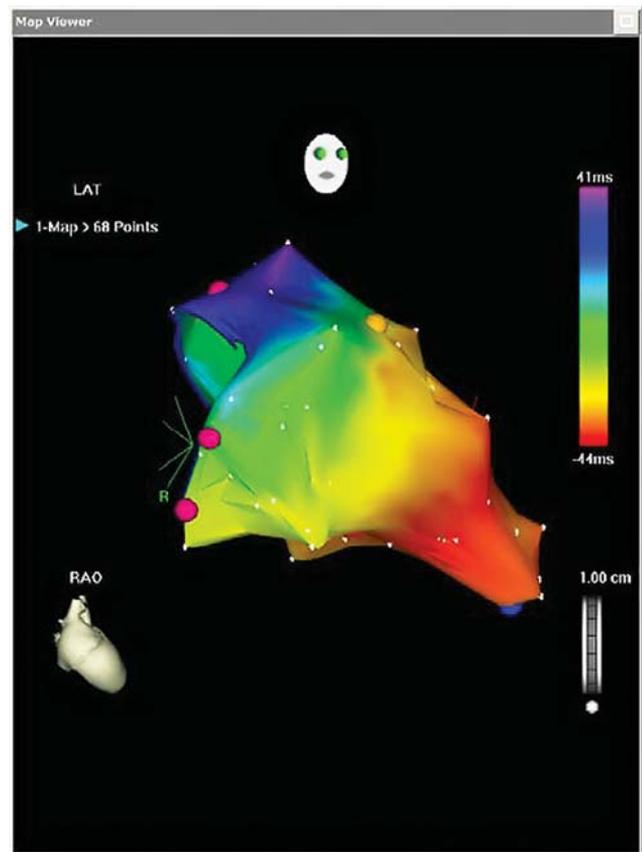


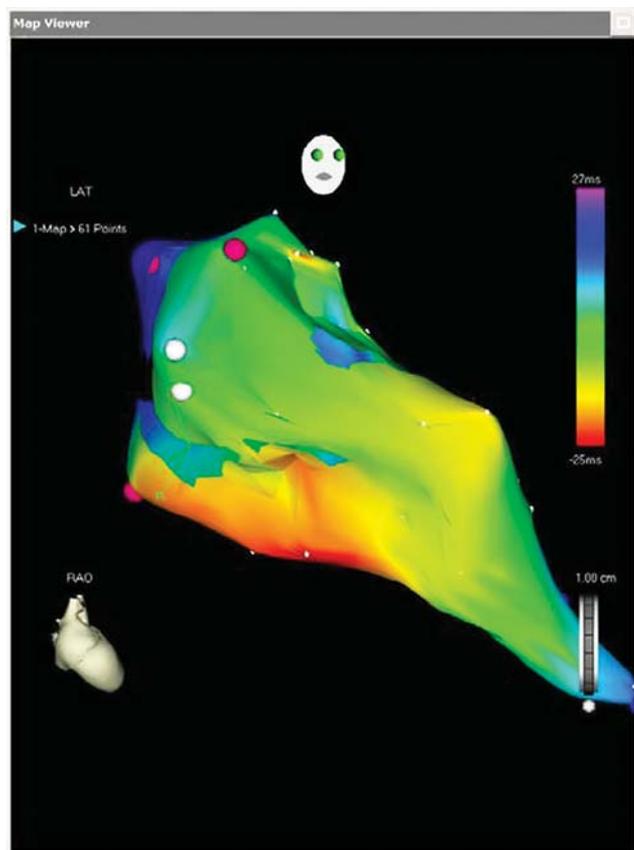
Рис. 6. ЭхоКГ больного Т., 16 лет, с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Слева в одномерном режиме — асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки. Стрелкой обозначено систолическое подтягивание передней створки митрального клапана к МЖП. IVS — МЖП, LVPW — задняя стенка левого желудочка. MV — митральный клапан, RV — правый желудочек, LA — левое предсердие



*Рис. 7. ЭхоКГ больного Т., 16 лет (история болезни N). Гипертрофическая кардиомиопатия. Справа — систолическое подтягивание передней створки митрального клапана к МЖП. LV — левый желудочек; LA — левое предсердие, RA — правое предсердие. Слева — в режиме непрерывно-волновой доплерэхокардиографии определяется митральная недостаточность (МИ)*



*Рис. 8. Электро-анатомическая реконструкция левого желудочка у пациента с гипертрофической кардиомиопатией без обструкции выходного тракта. Правая косая проекция. Красный цвет — начало волны возбуждения, фиолетовый — конечная фаза возбуждения*



*Рис. 9. Электро-анатомическая реконструкция левого желудочка у пациента с гипертрофической кардиомиопатией с обструкцией выходного тракта. Правая косая проекция. Красный цвет — начало волны возбуждения, фиолетовый — конечная фаза возбуждения*

( $50,7 \pm 13,7$  лет и  $38,9 \pm 13,7$  лет,  $p < 0,01$ ). Систолический градиент давления на ВТ ЛЖ составил  $66,7 \pm 9,6$  мм. рт. ст. в группе 1 и  $77,3 \pm 4,9$  мм. рт. ст. в группе 2.

При проведении теста с временной ЭКС у 41 пациента с обструкцией ВТ ЛЖ снижение СГД не менее чем на 50% происходило сразу после достижения возбуждением «захвата» верхушки ЛЖ за счет ее предвозбуждения импульсом ИВР наблюдалось как при проведении ангиографического исследования, так и при ЭхоКГ. Прекращение электрокардиостимуляции мгновенно приводило к возобновлению СГД на ВТ ЛЖ и увеличению степени митральной регургитации на митральном клапане.

При пробе с временной двухкамерной ЭКС митральная недостаточность исчезла полностью у 5 (18%) больных с обструкцией ВТ ЛЖ и значительно уменьшилась у 27 (82%) больных.

Двухкамерная ЭКС с оптимальной атрио-вентрикулярной задержкой приводила к падению систолического градиента давления в среднем до  $29,3 \pm 5,3$  мм. рт. ст. и к значительному уменьшению обратного тока на митральном клапане у 37 из 41 больных в отдаленных сроках наблюдения от 1 до 10 лет. У 4 больных, у которых обструкция выходного тракта левого желудочка сочеталась с мезовентрикулярной обструкцией и двухкамерная ЭКС оказалась недостаточно эффективной, была применена хирургическая стратегия, что позволило достичь эффективного снижения СГД на ВТ ЛЖ.

Снижение СГД на ВТ ЛЖ и уменьшение митральной регургитации приводило к уменьшению таких клинических проявлений обструкции ВТ ЛЖ, как одышка, боли в области сердца, головокружение, слабость. У больных повышалась толерантность к физическим нагрузкам. Случаев внезапной смерти среди больных группы 1 не было. Умер один больной (2,5%) в возрасте 8 лет, у которого через два года после имплантации двухкамерного искусственного водителя ритма развилась прогрессирующая сердечная недостаточность, как следствие перенесенного инфекционного миокардита.

У 3 больных группы 2, у которых была выполнена классическая операция Морроу, положительный эффект операции сопровождался возникновением полной блокады пучка Гиса у 2 больных и полной А-В блокадой, потребовавшей имплантации ИВРС у 1 пациента.

Из 19 больных, у которых была выполнена резекция МЖП доступом через правый желудочек, у 16 (84%) возникла блокада правой ножки пучка Гиса. У всех больных группы 2 снижение СГД на ВТ ЛЖ до  $42,2 \pm 5,5$  мм. рт. ст., как и в группе 1, сопровождалось уменьшением степени митральной регургитации. 2 больных (9%) группы 2 умерли внезапно в течение 1 месяца после оперативного вмешательства. У всех выживших больных

группы 2, как и у больных группы 1, наблюдалось значительное улучшение симптоматики.

### Результаты и их обсуждение

Исходя из данных, полученных при эндокардиальном картировании, а также основываясь на результатах исследования электроанатомического картирования возбуждения ЛЖ в режиме реального времени, можно объяснить механизм развития обструкции выходного тракта и митральной недостаточности при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, а также объяснить эффективность методов лечения этого заболевания.

1). Запаздывание возбуждения верхушечной части ЛЖ относительно его выходного тракта приводит к тому, что выходной тракт ЛЖ сокращается относительно раньше, чем область его верхушки и создает сужение выходного тракта. Объем крови из верхушечной части выдавливается в аорту через суженный выходной тракт.

2). В момент раннего сокращения ВТ ЛЖ, створки митрального клапана захлопываются, так как давление в ЛЖ уже повышено. Запаздывание возбуждения верхушечной части ЛЖ и основания папиллярных мышц приводит к тому, что хорды в этот момент оказываются ненапрянутыми и они не удерживают створки митрального клапана. Создаются условия для пролабирования створок в левое предсердие. При этом возможна регургитация различной степени. Выброс крови в аорту уменьшается. Систолический градиент давления к этому моменту максимально увеличивается.

3). Затем наступает возбуждение и сокращение верхушечной части, папиллярные мышцы сокращаются, края створок митрального клапана натягиваются, пролабирование исчезает и обратный ток в конце систолы уменьшается или исчезает полностью. Выходной тракт освобождается. Выброс в аорту снова увеличивается, а систолический градиент на ВТ ЛЖ и митральная регургитация уменьшаются.

Подтверждением правильности нашей концепции о роли задержки возбуждения верхушки ЛЖ относительно его выходного тракта является эффективность предвозбуждения верхушки ЛЖ относительно его выходного тракта как при пробе с временной ЭКС, так и у больных с постоянной ЭКС при наблюдении за ними в течении 10 лет.

Анализ полученных в наших исследованиях результатов хирургического лечения обструктивной ГКМП свидетельствует, что хирургия не только устраняет анатомический субстрат обструкции ВТ ЛЖ при этой патологии. Хирургическое вмешательство также влияет и на ее функциональный компонент, вызывая блокаду одной из ножек пучка Гиса и, вызывая, таким образом, модификацию последовательности возбуждения ЛЖ.

### Выводы

1. Обструкция ВТ ЛЖ и митральная недостаточность при ГКМП являются проявлением обструктивной стадии заболевания.
2. В основе прогрессирования заболевания лежит механизм развития запаздывания возбуждения и сокращения верхушечной части левого желудочка относительно выходного тракта.
3. Двухкамерная ЭКС и хирургические методы лечения обструкции ВТ ЛЖ при ГКМП модифицируют нарушение последовательности возбуждения и сокращения ЛЖ, улучшают клинические проявления заболевания.

4. Двухкамерная ЭКС является методом выбора в лечении пациентов с обструктивной ГКМП, у которых ведущим в патогенезе обструкции ВТ ЛЖ является функциональный компонент (запаздывание возбуждения верхушки ЛЖ относительно его выходного тракта).

5. Хирургическое лечение является методом выбора в лечении обструктивной ГКМП у тех пациентов, у которых анатомический компонент обструкции превалирует над функциональным.

6. Риск внезапной смерти при ГКМП является высоким у пациентов детского возраста и не зависит от наличия и выраженности обструкции выходного тракта левого желудочка.

### Литература

1. Vikstrom K.L., Factor S.M., Leivand L., A., Mice expressing mutant Myosin heavy chains are a model for familial hypertrophic cardiomyopathy. *Molecular medicine* 1996; 2: 556-567.
2. Целуйко В.И., Максимова Н.А., Кравченко Н.А., Тарнакин А.Г. Генетический аспект гипертрофической кардиомиопатии // *Кардиология*. – 1998. – № 6. – С. 63–65.
3. В. J. Maron *Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy*// Blackwell Futura, 2004
4. Воронков Л.Г. Патогенетическая терапия больных гипертрофической кардиомиопатией // *Український кард. журн.* – 1994. – № 1. – С. 98–101
5. Целуйко В.И., Ковалевская О.С. Гипертрофическая кардиомиопатия. Харьков: Гриф, 1999. – 204 с.
6. Г. В. Кнышов, В.П. Залевский, О.В. Распутняк, В.М. Бешляга, Е.В. Аксенов Электрофизиологические особенности возбуждения миокарда левого желудочка при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии // VI Наукова конференція асоціації серцево-судинних хірургів України : Збірник наукових праць – Київ. – 1998. –С.- 116-118.
7. Кнышов Г.В., Залевский В.П., Распутняк О.В., Бешляга В.М., Дзахоева Л.С., Берестовенко В.С., Лукошкина Т.А. Новый подход к патогенезу гипертрофической обструктивной кардиомиопатии и ее лечение методом последовательной двухкамерной электрокардиостимуляции // *Серцево-судинна хірургія*. – Київ 2001. – Випуск №9. – С.165-168.
8. Manuela J rg-Ciopor, Mehdi Namdar, MD, Jurai Turina, Rolf Jenni, J rg Schwitter, Marko Turina, Otto M. Hess, Philipp A. Kaufmann, Regional myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: Impact of myectomy // *Annals of Thoracic Surgery* 2003;75:620-632
9. A. Ralph-Edwards, A. Woo, B. W. McCrindle, J.L. Shaper, L.Schwartz, H. Rakowski, E. Douglas Wigle, W.G. Williams, Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Comparison of outcomes after myectomy or alcohol ablation adjusted by propensity score // *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 2005;129:351-358
10. Г.В. Кнышов, О.В. Распутняк, В.П. Залевский, Б. Л. Палец, Л.С. Дзахоева «Проблема гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП): шаги к пониманию и решению» // *Международный медицинский журнал*. – № 1-2, 2002. – С. 11- 21.
11. Кнышов Г.В., Дзахоева Л.С., Распутняк О.В., Залевский В.П. Первый опыт инструментальной оценки эффективности двухкамерной электрокардиостимуляции в лечении ИГСС // *Тези доповідей Об'єднаного Пленуму кардіологів, ревматологів та кардіохірургів України з міжнародною участю “Некоронарогенні хвороби серця: сучасні підходи до класифікації, нові напрями діагностики і лікування”*. – К. – 1999. – С. 134-135.
12. Knyshov G. V., Zalevsky V. P., Rasputnyak O.V., Palets B.L., Atamanyuk M.Y., Dyrda M.N., Beshlyaga V.M., Dzakhoeva L.S., Y.V. Sirota. The peculiarities of the induced preexcitation of the apex of the right ventricle in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) treated with sequential DDD pacing. // *Abstracts of XIII International Congress.- Europace.- 2002.- vol. 3.- supplement A.- P. A89.*
13. Knyshov G., Zalevsky V., Rasputnyak O., Dzakhoeva L., Beshlyaga V. Peculiarities of left ventricular excitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Abstracts of IX International Symposium on Progress in Clinical Pasing.* – Rome, Italy. – 2000. P. 58.
14. Knyshov G., Zalevsky V.P., Rasputnyak O.V., Atamanyuk M.Y., Beshlyaga V.M., Dzakhoeva L.S., Berestovenko V., Lukoshkina T.L. DDD pacing and hypertrophic obstructive cardiomyopathy: underlying mechanism of benefit // *Abstracts of XXIII Congress of the European Society of Cardiology.* – Stockholm, Sweden. – 2001. – P. 229.
15. Knyshov G. V., Zalevsky V. P., Rasputnyak O.V., Nastenka E.A., Dzakhoeva L.S., Dyrda M.N., Beshlyaga V.M., E.A. Bilinskiy. Does DDD pacing bring optimal left ventricular activation resynchrony in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *XII World Congress on Cardiac Pacing and Electrophysiology.- Hong Kong.- 2003. PACE . - 2003.- V. 26, N 2, P. S65.*
16. Кнышов Г. В., Распутняк О. В., Залевський В. П., Бешляга В. М., Дзахоева Л. С., Тодуров Б. М. Спосіб діагностики гіпертрофічної обструктивної кардіоміопатії // *Патент України № UA32392A, Заявл. 21.10.1999; Опубл. 15.12.2000. Бюл. № 7-П.*
17. Кнышов Г.В., Распутняк О.В., Залевский В.П., Бешляга В.М., Захарова В.П., Дзахоева Л.С., Дырда М.Н., Билинский Е.А., Механизм формирования обструкции выходного тракта левого желудочка и митральной регургитации при гипертрофической кардиомиопатии // *Серцево-судинна хірургія*. – Київ 2003. – Випуск №11. – С.313-314.
18. Кнышов Г.В., Залевский В.П., Распутняк О.В., Бешляга В.М., Дзахоева Л.С., Палец Б.Л. Первый опыт при-

нення постійної двохкамерної електрокардіостимуляції в ліченні обструктивної гіпертрофічної кардіоміопатії // Серцево-судинна хірургія. – Київ 2000. – Випуск 8. – С.82-84.

19. Г.В. Книшов, В.В. Лазоричинець, М.Ф. Зінковський, О.В. Распутняк, В.П. Залевський, Б.Б. Кравчук, В.М. Бешляга, Л.С. Дзахоева, О.В. Рибаківа. М.М. Дирда, Є.О. Білінський, В.С. Берестовенко, О.О. Чижевська, О.О.Пунщикова Двохкамерна електрокардіостимуляція та хірургія в лікуванні обструктивної гіпертрофічної кардіоміопатії: що спільного? // Серцево-судинна хірургія. – Київ 2008. – Випуск №16. – С.163-168
20. Knyshov G. V., Zalevsky V. P., Rasputnyak O.V., M.N., Atamanyuk M. Y., Dzakhoeva L.S., Beshlyaga V.M., Palets V.L., Aksenov E.S., Lukoshkina T. A. New approach to the pathogenesis of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy and its treatment with sequential DDD pacing // Матеріали Другої міжнародної научної конференції “ Лічення гіпертрофічної кардіоміопатії “. – Москва . – 2001. – С. 49.
21. Knyshov G. V., Rasputnyak O.V., Zalevsky V. P., Beshlyaga V.M., Atamanyuk M. Y., Dyrda M.N., Dzakhoeva L.S., Bilinskiy E.A. The hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HCM): Mechanism of left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction and mitral regurgitation (MR) formation & DDD pacing effectiveness. // Europace October 2003 .- vol.5 .- number 4.- p1/13.
22. Г.В. Книшов, О.В. Распутняк, В.П.Залевський, Бешляга В.М., В.М. Бешляга, М.Н. Дырда, Е.В. Аксенов, Б.Б. Кравчук, Б.Н. Гуменюк, Е.А. Билинский, Т.А. Лукошкина Предиктор внезапной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией: обструкция выходного тракта левого желудочка или его диастолическая дисфункция? // Серцево-судинна хірургія. – Київ 2005. – Випуск №13. – С.54-59.

## ГІПЕРТРОФІЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ: ДЕ МИ СЬОГОДНІ У РОЗУМІННІ ПРОБЛЕМ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ?

*Книшов Г. В., Залевський В. П., Зінковський М. Ф., Руденко К. В., Распутняк О. В., Бешляга В. М., Кравчук Б. Б., Дзахоева Л. С., Захарова В. П., Дирда М. М., Білінський Є. О., Лісничка В. М., Пунщикова О. О., Костенко Ю. А.*

*Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова АМН України*

Незважаючи на те, що минуло вже 50 років від часу, коли вперше було описано гіпертрофічну кардіоміопатію (ГКМП), до сьогодні немає завершеного, правильного розуміння патофізіології цього захворювання. Залишається незрозумілим, чому, різні за своєю сутністю методи лікування цієї патології однаково позитивно діють на гемодинамічні прояви захворювання (сistolічний градієнт тиску на вихідному тракті (ВТ) лівого шлуночка (ЛШ) та на мітральну регургітацію), а також на клінічну симптоматику, що утруднює вибір оптимальної стратегії у лікуванні кожного конкретного пацієнта.

**Мета роботи** полягала в тому, щоб проаналізувати віддалені результати хірургічного лікування та двохкамерної електрокардіостимуляції у пацієнтів із обструктивною ГКМП, а також вивчити ризик раптової смерті у хворих із ГКМП, які були під наглядом в нашому інституті на протязі 15 років (із 1992 по 2008 рік).

**Матеріал та методи.** Обстежено 184 пацієнта із ГКМП (121 чоловіків та 63 жінок). Середній вік пацієнтів склав  $31,7 \pm 3,2$  років. Всім пацієнтам крім загальноприйнятих методів дослідження було виконано комплексну ехокардіографію, коронарорентрикулографію.

У 5 хворих послідовність збудження ЛШ досліджували за допомогою вивчення розповсюдження потенціалу дії в режимі реального часу із застосуванням навігаційної системи електро-анатомічного картування CARTO XP.

Групу 1 склали 38 хворих, яким були імплантовані двохкамерні штучні водії ритму та 3 хворих, котрим були імплантовані двохкамерні кардіовертери-дефібрилятори. Групу 2 склали 22 пацієнта, до яких була застосована хірургічна стратегія лікування.

**Результати і обговорення.** Двохкамерна ЕКС призводила до падінняistolічного градієнту тиску на ВТ ЛШ від  $66, 7 \pm 9,6$  мм. рт. ст. до  $29,3 \pm 5,3$  мм. рт. ст., та до значного зменшення зворотного витоку на мітральному клапані у 37 із 41 хворих у віддалені строки спостереження від 1 до 10 років.

Хірургія дозволила знизитиistolічний градієнт тиску ВТ ЛШ від  $77, 3 \pm 4,3$  мм рт. ст. до  $42,2 \pm 5,5$  мм. рт. ст. 2 хворих (9%) групи 2 померли раптово, 2- в ранньому післяопераційному періоді.

**Висновки:** 1. Обструкція ВТ ЛШ та мітральна регургітація при ГКМП є проявами обструктивної стадії захворювання.

2. В основі прогресування хвороби лежить механізм розвитку запізнення збудження та скорочення верхівкової частини лівого шлуночка відносно вихідного тракту.

3. Двохкамерна ЕКС та хірургічні методи лікування обструкції ВТ ЛШ при ГКМП модифікують порушення послідовності збудження та скорочення ЛШ, покращують клінічні прояви захворювання.

4. Двохкамерна ЕКС є методом вибору у лікуванні пацієнтів із обструктивною ГКМП, у яких ведучим в патогенезі обструкції ВТ ЛШ є функціональний компонент (запізнення збудження верхівки ЛШ відносно ВТ ЛШ).

5. Хірургічне лікування є методом вибору у лікуванні пацієнтів із обструктивною ГКМП, у яких анатомічний компонент превалює над функціональним.

6. Ризик раптової смерті при ГКМП є високим у пацієнтів дитячого віку і не залежить від наявності і ступеня обструкції ВТ ЛШ.

## HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: CURRENT PROBLEMS OF PHYSIOPATHOLOGY, DIAGNOSTICS, AND TREATMENT

*Knyshev G. V., Zalevskiy V. P., Zinkovskiy M. F., Rudenko K. V., Rasputniak O. V., Beshliaga V. M., Kravchuk B. B., Dzakhoyeva L. S., Zakharova V. P., Dyrda M.M., Bilinskiy Ye. O., Lisnycha V. M., Punshchykova O. O., Kostenko Yu. A.*

*M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*

The hypertrophic cardiomyopathy (HCM) was first described 50 years ago; however, there is no correct and final understanding of physiopathology of this disease yet. It remains incomprehensible why essentially different methods of treatment of this pathology exert equally positive influence on hemodynamic displays of disease (systolic pressure gradient on the outflow tract (OT) of the left ventricle (LV) and on mitral regurgitation), as well as clinical symptoms complicating the choice of optimal strategy of individual treatment.

This work was intended to analyze the remote results of surgical treatment and two-chamber pacemaking in HOCM patients and study the sudden-death risk in HOCM patients, which were observed in our institute during 15 years (from 1992 to 2008).

**Material and methods.** 184 HCM patients were examined (121 male and 63 female), mean age made  $31.7 \pm 3.2$  yrs. In addition to the standard methods of investigation all patients underwent complex echocardiography and coronary ventricular cardiography.

The LV excitation sequence in 5 patients was examined with the help of real-time action potential distribution investigation using CARTO XP Electroanatomical Mapping System.

Group 1 of 38 patients had implanted two-chamber pacemakers and 3 patients had two-chamber cardioverters-defibrillators. Group 2 of 22 patients underwent surgical treatment.

**Result and discussion.** The two-chamber pacemaker brought the LVOT systolic pressure gradient down from  $66.7 \pm 9.6$  mm Hg to  $29.3 \pm 5.3$  mm Hg, and considerably reduced the mitral valve reverse flow in 37 out of 41 patients in the long term from 1 to 10 yrs.

The surgery reduced the LVOT systolic pressure gradient from  $77.3 \pm 4.3$  mm Hg to  $42.2 \pm 5$  mm Hg. 2 patients (9%) of group 2 died suddenly and 2 in the early postsurgical period.

**Conclusions:** 1. Both LVOT obstruction and mitral regurgitation in the case of HCM are symptoms of obstructive stage of disease.

2. The disease progression depends on the mechanism of excitation delay development and reduction of apex of the left ventricle in relation to the outflow tract.

3. The two-chamber pacemaker and surgical treatment of LVOT obstruction in HCM patients modify disruption of excitation sequence and LV contraction, and improve clinical symptoms.

4. The two-chamber pacemaker is a method of choice in treatment of HOCM patients with obstructive HCM, which have dominant functional component (LV apex excitation delay in relation to its OT) in the LVOT obstruction pathogeny.

5. The surgery is not a method of choice in HOCM treatment if anatomical obstruction component prevails over functional one.

6. The sudden death risk in the case of HCM is high in children and does not depend on existence and prominence of LVOT.

# УДАРНО-ВОЛНОВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Никоненко А. С., Молодан А. В., Завгородний С. Н.*

*НИИ сердечно-сосудистой хирургии и трансплантологии*

*Запорожской медицинской академии последипломного образования*

В последние годы в лечении ИБС появилось новое направление — терапевтический ангиогенез: использование стволовых клеток, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация (ТМЛР) миокарда. К новым технологиям, позволяющим неинвазивно воздействовать на ангиогенез в зоне ишемии, относится и кардиологическая ударно-волновая терапия (КУВТ).

**Цель исследования:** изучить непосредственное влияние кардиологической ударно-волновой терапии на сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

**Материал и методы.** Обследовано 9 пациентов (7 мужчин и 2 женщины), средний возраст которых составил  $69,8 \pm 2,3$  года. В анамнезе восемь больных перенесли инфаркт миокарда. У троих пациентов отмечена желудочковая экстрасистолия, у троих — мерцательная аритмия. Показаниями к проведению КУВТ явилась стабильная стенокардия III-ФК у пяти и IV-го ФК — у четверых больных.

**Результаты и обсуждение.** Все пациенты субъективно лечение перенесли хорошо. В конце лечения больные отмечали уменьшение приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке. Средняя частота приступов стенокардии в сутки снизилась с  $10,4 \pm 1,2$  до  $1,2 \pm 0,6$ . Согласно полученным данным, на фоне улучшения глобальной сократительной функции ЛЖ и ТДВ наблюдалось улучшение как продольной систолической, так и диастолической функции ЛЖ. Отмечено снижение количества принятых таблеток нитроглицерина в неделю.

**Выводы.** Методики непрямого реваскуляризации миокарда могут стать необходимой альтернативой консервативной терапии тяжелых форм ишемической кардиомиопатии. КУВТ является новым, высокотехнологичным, перспективным методом консервативного (неинвазивного) лечения осложненных форм ИБС.

**Ключевые слова:** кардиологическая ударно-волновая терапия, кардиомиопатия.

В последние годы достигнуты значительные успехи в современной медикаментозной терапии, чрезкожных инвазивных вмешательствах, аортокоронарном шунтировании (АКШ) при ишемической болезни сердца (ИБС). Современные технологии в инвазивной кардиологии и кардиохирургии увеличили продолжительность и качество жизни пациентов. Однако из-за особенностей атеросклеротического поражения коронарных сосудов и сопутствующих заболеваний прямые методы реваскуляризации миокарда доступны не для всех больных. Решение такого рода проблем требует других подходов к лечению ИБС [1, 3, 5, 6].

В последние годы в лечении ИБС появилось новое направление — терапевтический ангиогенез: использование стволовых клеток, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация (ТМЛР) миокарда. К новым технологиям, позволяющим неинвазивно воздействовать на ангиогенез в зоне ишемии, относится и кардиологическая ударно-волновая терапия (КУВТ) [2, 12, 14].

Принцип ударно-волновой терапии основан на механическом воздействии в фокусной зоне посредством энергии акустической волны. Механическое воздействие акустической волны на клетки эндотелия вызывает «эффект сдвига» [2, 4]. В условиях действия постоянной силы

сдвига увеличивается количество матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), кодирующей NO-синтазу. Обнаружено также, что улучшение кровотока в капиллярах, ведущее к увеличению силы сдвига, влечет за собой выброс эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) [12, 13, 14]. В эксперименте выброс VEGF приводил к достоверному увеличению числа новых капилляров [2, 10, 20]. В тоже время установлено, что под влиянием ударно-волновой терапии ангиогенные факторы привлекают циркулирующие стволовые клетки в зону ишемии миокарда [11, 21, 23].

Основным методом отбора пациентов на КУВТ является коронарография и стресс-эхокардиография с добутамином. Проведение КУВТ возможно при наличии обратимых ишемических миокардиальных сегментов и противопоказаний к АКШ или стентированию [1, 2].

Таким образом, показаниями к КУВТ являются стабильная стенокардия напряжения III—IV функционального класса (ФК), в тех случаях, когда исключается хирургическое лечение либо стентирование и имеют место признаки обратимой ишемии [2, 14].

КУВТ противопоказано при наличии тромба в полости левого желудочка, при злокачествен-

ных новообразованиях, расположенных на пути ударных волн, у пациентов с выраженной эмфиземой легких, при миокардите и перикардите, при тяжелом клапанном поражении, у больных с силиконовым имплантатом груди слева, при остром инфаркте миокарда менее трех месяцев, при выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также при беременности.

**Цель исследования:** изучить непосредственное влияние кардиологической ударно-волновой терапии на сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

**Материал и методы**

Обследовано 9 пациентов (7 мужчин и 2 женщины), средний возраст которых составил  $69,8 \pm 2,3$  года. В анамнезе восемь больных перенесли инфаркт миокарда. У троих пациентов отмечена желудочковая экстрасистолия, у троих — мерцательная аритмия. Показаниями к проведению КУВТ явилась стабильная стенокардия III-ФК у пяти и IV-го ФК — у четверых больных. Один пациент перенес АКШ. При повторной коронарографии (КАГ) у него было выявлено многососудистое поражение коронарных артерий, не подлежащее хирургической коррекции, и тромбозы аутовенозных шунтов при сохраненной проходимости маммарокоронарного анастомоза. В остальных случаях при КАГ были выявлены диффузные поражения преимущественно дистальных отделов коронарных сосудов; сердечная недостаточность II—III ФК NYHA.

Ударно-волновая терапия проводилась аппаратом “Medispek” (Израиль). Принцип действия аппарата представлен на рисунке 1.

Всем пациентам до КУВТ выполнялась стресс-эхокардиография с добутамином по общепринятой методике. Эхокардиографический контроль во время пробы осуществлялся на аппарате “Esaote — My Lab 40” (Италия) с использованием тканевой доплерографии, программы стресс-эхокардиографии. Во время стресс-эхокардиографии и во время процедуры проводился постоянный мониторинг ЭКГ.

За одну процедуру лечения максимально проводилось воздействие на пять зон по 100 ударов на одну зону. Всего выполнялось девять процедур: по три раза в неделю через день, затем после перерыва на три недели — повторение курса лечения.

КУВТ выполнялась на фоне антиишемической и антитромбоцитарной терапии. Ультразвуковой контроль гемодинамики проводился перед каждым сеансом КУВТ и после завершения лечения. Через девять недель оценивались результаты лечения с использованием стресс-эхокардиографии, холтеровского мониторинга.

**Результаты и обсуждение.**

Все пациенты субъективно лечение перенесли хорошо. Во время процедуры неблагоприятных симптомов не наблюдалось, на ЭКГ динамических изменений не выявлено, изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) не отмечены. Показатели ЧСС в среднем составили: до сеанса КУВТ —  $67,5 \pm 2,6$  ударов в мин., после сеан-

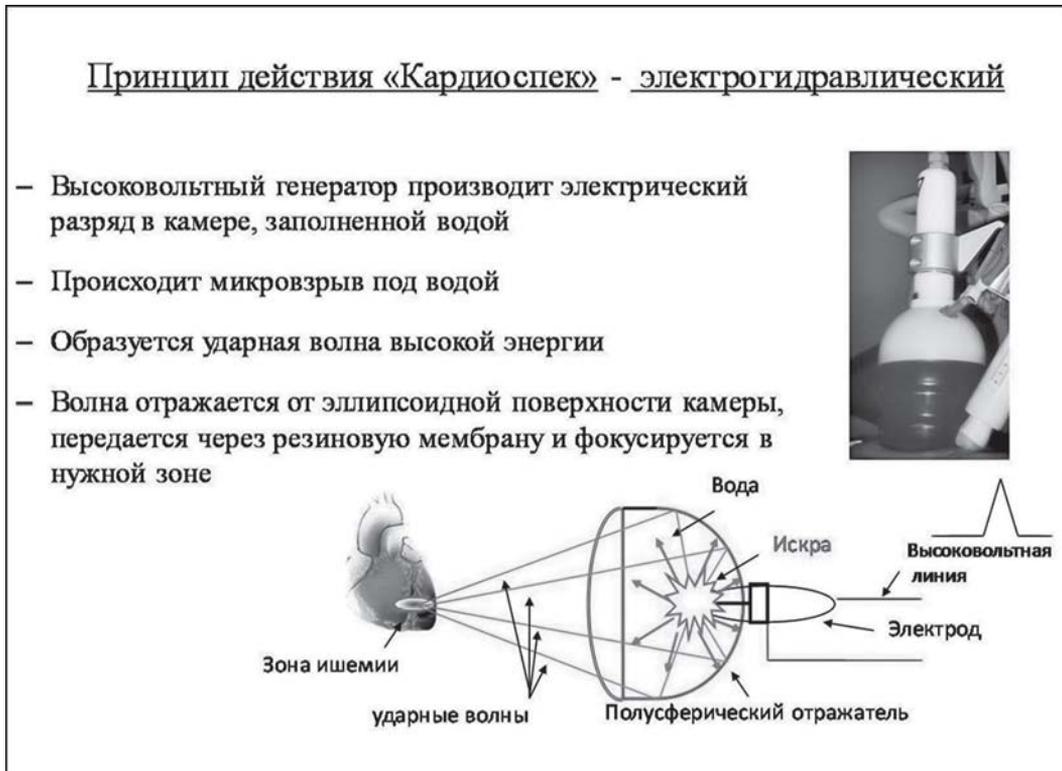


Рис. 1 Принцип действия аппарата “Medispek”

Таблиця 1

**Динамика изменений показателей сократительной функции ЛЖ  
и скоростных параметров движения митрального клапана по данным ТДВ до и после КУВТ**

Показатель	До лечения	После завершения лечения
ФВ ЛЖ%	32,5±2,2%	56,6±2,1
S, см/с	6,1±0,8	10,1±1,2
e', см/с	7,2±1,4	9,1±1,4
a', см/с	8,1±1,9	8,8±2,0
e'/a'	0,62±0,3	0,93±0,2

са — 70,3±2,6 ударов в мин. Изменения частоты дыхания составили: до сеанса 19±3 в мин., после — 18±1 в мин.

В конце лечения больные отмечали уменьшение приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке. Средняя частота приступов стенокардии в сутки снизилась с 10,4±1,2 до 1,2±0,6.

Существенные улучшения были отмечены при эхокардиоскопии. Изменений в показателях конечного диастолического объема (КДО) не выявлено. До лечения он составил 67,3±1,1, после лечения — 65,2±1,0. Фракция выброса (ФВ) до лечения составляла 32,5±2,2%, после лечения отмечен достоверный прирост этого показателя до 56,6±2,1%.

По данным электрокардиографии у семи (78%) пациентов после проведенного лечения отмечено улучшение данных ЭКГ, что отразилось в нормализации сегментов ST.

Исследованы скоростные показатели движения миокарда ЛЖ, записанные на уровне кольца митрального клапана с использованием импульсно-волновой тканевой доплеровской визуализации (ТДВ) датчиком с фазированной кристаллической решеткой 2,0—4,0 МГц. Скорости движения кольца митрального клапана определяли в апикальной позиции из четырехкамерного доступа. Фиксировали три основные скорости: пиковую систолическую скорость движения митрального клапана по направлению к верхушке (S, см/с) и две пиковые негативные диастолические скорости движения митрального кольца по направлению к основанию сердца в раннюю (e', см/с) и позднюю (a', см/с) фазы диастолы, а также их соотношение (e'/a').

Согласно полученным данным, на фоне улучшения глобальной сократительной функции ЛЖ и ТДВ наблюдалось улучшение как систолической, так и диастолической функции ЛЖ (табл. 1).

Улучшение параметров движения кольца митрального клапана, отмеченное после завершения ударно-волновой терапии, по-видимому, отражает уменьшение степени ишемии миокарда и уменьшение количества зон гибернации миокарда, являющихся наиболее частой причиной миокардиальной дисфункции ЛЖ.

После завершения лечения отмечено улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ, по данным скоростных показателей движения митрального клапана (систолическое движение кольца митрального клапана S и скорости раннего диастолического движения митрального клапана e').

Ударно-волновая терапия является безопасным неинвазивным методом лечения пациентов с тяжелыми формами ИБС, в случаях, когда нельзя выполнить АКШ или стентирование из-за особенностей поражения коронарных артерий и сопутствующей патологии. Полученные результаты показали достоверный прирост сократительной функции левого желудочка после КУВТ, прирост толерантности к физической нагрузке. Отмечено снижение количества принятых таблеток нитроглицерина в неделю [2, 14].

Результаты проведенного исследования совпадают с данными, полученными другими авторами. Так, Caspari G. H. [23] и Gutersohn A. [24] показали, что КУВТ не приводит к нарушениям гемодинамики, повреждению миоцитов, нарушению ритма и имеет очевидный положительный эффект, проявляющийся двукратным ростом толерантности к физической нагрузке, снижением функционального класса стенокардии с 3,3 до 1,9, улучшением качества жизни, что подтверждается достоверным улучшением перфузии миокарда. Многими исследователями в эксперименте отмечено значительное улучшение регионарного кровотока, восстановление сократимости миокарда, снижение функционального класса стенокардии, увеличение толерантности к физической нагрузке [8, 9, 10, 24, 25].

S. Mariotto [15] установил, что ударно-волновая терапия в зоне воздействия приводит к увеличению продукции оксида азота, что, по всей вероятности, объясняется непосредственным влиянием КУВТ. Увеличение продукции оксида азота мы также отмечали и в наших наблюдениях.

Длительный положительный клинический эффект ударно-волновой терапии обусловлен стимуляцией неоангиогенеза в зоне воздействия; доказано сохранение положительного эффекта КУВТ в течение пяти лет после курса лечения,

причем клиническая эффективность подтверждена однофотонной эмиссионной компьютерной томографией [16, 18, 19].

### Выводы

Лечение ишемической кардиомиопатии является чрезвычайно важной проблемой в кардиологии и кардиохирургии. Комбинация медикаментозного и хирургического методов лечения у

этих пациентов определяют результаты лечения и качество жизни пациентов. Консервативная терапия не позволяет надеяться на регресс тяжелых форм ишемической кардиомиопатии. Методики непрямой реваскуляризации миокарда могут стать необходимой альтернативой. КУВТ является новым, высокотехнологичным, перспективным методом консервативного (неинвазивного) лечения осложненных форм ИБС.

### Литература

1. Абсеитова С.Р. Опыт лечения кардиологической ударно-волновой терапией больных ишемической болезнью сердца. «Медицина Казахстана» № 7, 2005:23-32.
2. Хадзегова А.Б., Школьник Е.А., Копелева М.В., Юшук Е.Н., Лебедев Е.В., Васюк Ю.А. Ударно-волновая терапия – новое направление в лечении ишемической болезни сердца. Кардиология 2007; 11:90-94.
3. K Fox et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J 2006; 27:11: 1341-1381.
4. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same as optimal medical therapy. Int J Clin Pract 2000;54:351.
5. Оганов Р. Г., Глезер М. Г., Деев А.Д. от имени участников исследования. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией В-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология 2007; 3:4-13.
6. Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicentre trial comparing bisoprolol and nifedipine. Journal of the American College of Cardiologists 1995;25:231-238.
7. Hueb W et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: 1 year results. J Am Coll Cardiol 2004;43:1743-1751.
8. Ichioka S., Shibata M., Kosaki K. et al.. Effects of shear stress on wound healing angiogenesis in the rabbit ear chamber. J Surg Res 1997;72: 29-35.
9. Topper J.N. et al. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:10417-10422.
10. Mlkiewics M. et al. Association between shear stress, angiogenesis, and VEGF in skeletal muscles in vivo. Microcirculation 2001;8:4:229—241.
11. Reher P., Doan N., Bradnock B., Meghji S., Harris M. Effect of ultrasound on the production of IL-8, basic FGF and VEGF. Cytokine 1999;11:6:416-423.
12. Doan .N., Reher P., Meghji S., Harris M. In vitro effects of therapeutic ultrasound on cell proliferation, protein synthesis, and cytokine production by human fibroblasts, osteoblasts and momocytes. J Oral Maxillofac Surg 1999;57:4:409—419.
13. Young S.R., Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. Ultrasound Med Biol 1990; 16:3:261—269.
14. Aicher A., Heeschen C., Sasaki K-i, Zeiher A.M.: Shock wave therapy recruits systematically infused endothelial progenitor cells-implications for shock wave — facilitated cell therapy in chronic ischemia. Presented at the AHA Convention. November 2005.
15. Mariotto S. et al. Extracorporeal shock waves: from lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production. Nitric Oxide. 2005;12:2:89-96.
16. Ciampa A.R. et al. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves. FEBS Lett. 2005; 579:30:6839-6845.
17. Gotte G., Amelio E., Russo S. et al. Short-time non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide induced by shock waves treatment. FEBS Lett. 2002;5:520:1— 3:153—155.
18. Wang C.J. An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. Chang Gung Med J 2003;26:4:220-232.
19. Wang C.J., Wang F.S., Yang K. D. Et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A Study In Rabbits. J Orthop Res. 2003;21:6:984-989.
20. Wang C.J., Huang HY., Pai C.H. Shock wave enhanced neovascularization at tendon-bone junction: an experiment in dogs. J Foot Ankle Surg 2002;41:1:16-22.
21. Nishida T. et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo Circulation 2004; 110:3055-3061.
22. Uwatoku T. et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. Coron Artery Dis 2007; 18:5:397—404.
23. Caspari G.H., Erbel R. Revascularization with extracorporeal shock wave therapy: first clinical results. Circulation 1999;100 (suppl 18):84.
24. Gutersohn A., Caspari G., Erbel R. New non-invasive therapeutic opportunities in the treatment of “refractory” angina and myocardial ischemia: 5 years of clinical experience. ESC 2004.
25. Schmid J.P. et al. WCC 2006, abstract: P2188.

## УДАРНО-ХВИЛЬОВА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

*Никоненко О. С., Молодан О. В., Завгородній С. Н.*

*НДІ серцево-судинної хірургії і трансплантології  
Запорізької медичної академії післядипломної освіти*

На теперішній час в Україні кардіологічна ударно-хвильова терапія (КУХТ) є найбільш безпечним, неінвазивним методом лікування пацієнтів з важкими формами ІХС, яким неможна виконати АКШ або стентування через супутню патологію або при відмові пацієнта від оперативного лікування.

**Мета дослідження:** вивчити безпосередній вплив кардіологічної ударно-хвильової терапії на скорочувальну функцію лівого шлуночка (ЛЖ) у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією.

**Матеріал і методи.** Обстежено 9 пацієнтів, середній вік складає  $69,8 \pm 2,3$  роки. З них 7 чоловіків та 2 жінки. З них стабільна стенокардія III-го функціонального класу (ФК) виявлена у 5 пацієнтів та IV-го ФК у 4,1 хворий після АКШ. КУХТ проводилась при наявності зворотних ішемічних міокардіальних сегментів.

**Результати і обговорення.** Після застосування КУХТ достовірно знизилась кількість пігулок нітрогліцерину на тиждень, середня частота приступів стенокардії знизилась з  $10,4 \pm 1,2$  до  $1,2 \pm 0,6$ , підвищилась фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка — до лікування ФВ складала  $32,5 \pm 2,2\%$ , після лікування відмічений достовірний приріст цього показника до  $56,6 \pm 2,1\%$ . По даним електрокардіографії у 7 (78%) пацієнтів відмічено покращення ЕКГ після проведеного лікування, що відзначилося в нормалізації сегментів ST.

**Висновки.** Таким чином КУХТ є сучасним безпечним методом лікування ІХС, що дозволяє достовірно знизити кількість пігулок нітрогліцерину та достовірно збільшує ФВ лівого шлуночка. Основним методом відбору хворих для КУХТ є стрес-ехокардіографія.

## TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE WITH SHOCK-WAVE THERAPY

*Nikonenko A. S., Molodan A. V., Zavgorodny S. N.*

*Zaporozhye Medical Academy of Post-Graduate Education*

Cardiac shock-wave therapy (CSWT) now is the safest noninvasive method of treatment of ischemic heart disease (IHD) on Ukraine. It is suitable for patients with severe form of the disease who cannot underwent standard CABG because of comorbidity or refuse of surgery. The principal method of patient selection for CSWT is the stress-echocardiography with dobutamine. Presence of reversible changed myocardial segments was the indication for CSWT.

9 Patients (7 male and 2 female with near age  $69.8 \pm 2.3$ ) have been observed. 5 Patients had stable angina of functional class III, 4 patients – of functional class IV, one of them had undergone CABG.

Mechanism of action of CSWT is generation of tissue shear-stress along the way of ultrasound waves. Low-energy waves are most important. It results in delivery of nitric oxide with subsequent vasodilatation. Also, enzyme activation causes degradation of basement membrane of endothelium with increase of production of endothelial growth factors (VEGF) and fibroblast growth factors. It results in migration of endothelial cells, stimulation of angiogenesis, growth of new capillaries, and revascularization and reperfusion of ischemic myocardium. After CSWT the number of the nitroglycerine pills decreased, weekly frequency of attacks decreased from  $10.4 \pm 1.2$  to  $1.2 \pm 0.6$  left ventricle ejection fraction (LVEF) increased from  $32.5 \pm 2.2\%$  to  $56.6 \pm 2.1\%$ . Normalization of ST segment by EKG was observed in 7 patients (78%).

CSWT is contemporary safe method of treatment of IHD which allows to decrease nitroglycerine demand and improve function of left ventricle. Principal method of patient selection for CSWT is the stress echocardiography.

# МАРКЕРЫ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА

*Фуштей И. М., Подсевахина С. Л., Лашкул З. В., Ткаченко О. В., Паламарчук А. И.  
Запорожская медицинская академия последипломного образования*

Проблема взаимозависимости между сахарным диабетом (СД) и атеросклерозом приобретает особое значение в связи с тем, что в настоящее время эта патология имеет характер эпидемиологического процесса мирового масштаба. Тяжесть клинического течения ишемической болезни сердца (ИБС) и скорость ее прогрессирования также значительно возрастают при наличии СД. Причины ускоренного развития атеросклероза и цереброваскулярных заболеваний у больных с СД 2-го типа до конца не изучены.

Обязательными препаратами в лечении больных ИБС являются статины, как наиболее эффективные препараты воздействия на конечные точки: смертность, частоту фатальных и нефатальных реинфарктов, внезапной смерти пациентов.

**Цель работы** — оценить влияние низких доз статинов (аторвастатин в дозе 10 мг/сут) на углеводный обмен, уровни маркеров иммунного воспаления и эндотелиальную функцию у больных с ИБС в сочетании с СД 2-го типа.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 85 больных в возрасте от 45 до 78 лет (средний возраст  $57,2 \pm 3,4$  года) с ИБС (стенокардия напряжения II-III функциональных классов (ФК)) в сочетании с СД 2-го типа.

Первую группу составили 43 (50,6%) пациента без наличия ИР (НОМА-индекс  $0,11 - 2,85$  усл. е.; средний возраст больных  $56,9 \pm 2,71$  года); вторую — 42 (49,4%) пациента с ИР (НОМА-индекс  $3,1 - 16,4$  усл. е.; средний возраст  $57,2 \pm 3,11$  года). Всем больным проводилась терапия ИБС согласно общепринятым рекомендациям с включением аспирина (95,4%),  $\beta$ -адреноблокаторов (93,4%), при необходимости — антагонистов кальция (45,2%) и пролонгированных нитратов (61,4%). Препараты применяли на фоне стабильной пероральной сахароснижающей терапии. В качестве холестеринснижающей терапии назначался аторвастатин в дозе 10 мг/сут в течение 3-х месяцев на фоне холестеринснижающей диеты.

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования определено, что наличие инсулинорезистентности приводит к повышенной активации иммунного воспаления и ухудшения функционального состояния эндотелия. На фоне приема аторвастатина (в дозе 10 мг/пор в течение 3-х месяцев) наблюдалась достаточная коррекция гиперлипидемии, достоверное снижение уровня инсулина, инсулинорезистентности, маркеров иммунного воспаления и улучшения функционального состояния эндотелия.

**Выводы:** 1. У больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа при наличии инсулинорезистентности отмечается достоверное ( $P < 0,05$ ) повышение активации иммунного воспаления и ухудшение функционального состояния эндотелия.

2. Инсулинорезистентность у больных с сочетанной патологией имеет прямую корреляционную взаимосвязь с провоспалительными цитокинами ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и обратную корреляционную связь с противовоспалительным цитокином ИЛ-10.

3. У больных ИБС и СД 2-го типа отмечена тесная взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и маркерами иммунного воспаления, которая более выражена при наличии инсулинорезистентности.

4. На фоне приема аторвастатина в дозе 10 мг/сут наблюдалась достаточная коррекция гиперлипидемии, достоверное снижение уровня инсулина, инсулинорезистентности, маркеров иммунного воспаления и улучшение функционального состояния эндотелия, что обеспечивает коррекцию дополнительных факторов риска у больных ИБС и СД 2-го типа.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, инсулинорезистентность, иммунное воспаление, дисфункция эндотелия, аторвастатин.

Проблема взаимозависимости между сахарным диабетом и атеросклерозом приобретает особое значение в связи с тем, что в настоящее время эта патология имеет характер эпидемиологического процесса мирового масштаба. Тяжесть клинического течения ишемической болезни сердца и скорость ее прогрессирования также значительно возрастают при наличии СД [1]. Причины ускоренного развития атеросклероза и цереброваскулярных заболеваний у больных с СД 2-го типа до конца не изучены. С одной стороны, СД 2-го типа является независимым фактором риска атеросклероза, с другой — констатирована тесная взаимосвязь с другими факторами риска ИБС — как общепризнанными, так и с теми, прогностическое значение которых еще не установлено [3].

Данные литературы свидетельствуют о наличии не одного, а целого комплекса взаимосвязанных патологических факторов, которые значительно ускоряют развитие ИБС. К их совокупности относят: компенсаторную гиперинсулинемию, инсулинорезистентность (ИР), артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, гипертрофию левого желудочка, абдоминальный тип ожирения, рост активности ингибитора тканевого активатора плазминогена, иммунное воспаление и дисфункцию эндотелия. В последние годы наибольший интерес среди указанных факторов вызывают ИР, иммунное воспаление и дисфункция эндотелия.

Известно, что ИР как основная патогенетическая составляющая СД 2-го типа ассоциируется с дисбалансом ключевых цитокинов — медиаторов воспаления: повышением уровней интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и снижением содержания ИЛ-4, ИЛ-10. Активация цитокиновой системы играет важную роль в патогенезе синдрома ИР, начиная с ранних этапов его формирования, и считается маркером ИР и ее тяжести [5]. Доказано, что хроническое субклиническое воспаление является составной частью синдрома ИР, а уровни указанных цитокинов — предикторами сосудистых осложнений [6].

Гиперинсулинемия приводит к развитию дисфункции эндотелия сосудов и нарушению фибринолитической активности крови, способствуя развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса [9]. Дисфункция эндотелия, в свою очередь, является независимым фактором риска развития атеросклероза венечных артерий и, зачастую, может проявляться задолго до манифестации клинических симптомов заболевания, способствуя прогрессированию и развитию осложнений ИБС [2].

Лечение больных с ИБС должно быть направлено не только на уменьшение выраженности симптомов заболевания, но и на коррекцию факторов риска атеросклероза. Обязательными препаратами в лечении больных ИБС являются статины, как наиболее эффективные препараты воздействия на конечные точки: смертность, частоту фатальных

и нефатальных реинфарктов, внезапной смерти пациентов [10]. Вместе с тем, в последнее время уделяется большое внимание плейотропным эффектам статинов, таким как влияние на эндотелиальную функцию, активность иммунного воспаления, фибринолитические свойства крови.

Данные литературы о влиянии статинов на уровень инсулина и ИР достаточно противоречивы [7]. Остается открытым вопрос о том, какая дозировка статинов — минимальная или максимальная, является приоритетной, у больных при наличии данной сочетанной патологии [4,8,10].

**Цель работы** — оценить влияние низких доз статинов (аторвастатина в дозе 10 мг/сут) на углеводный обмен, уровни маркеров иммунного воспаления и эндотелиальную функцию у больных с ИБС в сочетании с СД 2-го типа.

### Материал и методы исследования

Обследовано 85 больных в возрасте от 45 до 78 лет (средний возраст  $57,2 \pm 3,4$  года) с ИБС (стенокардия напряжения II-III функциональных классов (ФК)) в сочетании с СД 2-го типа. Диагноз ИБС был верифицирован на основании клинико-анамнестических данных и инструментальных методов исследования (велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, стресс-тест). Диагноз СД 2-го типа — на основании анамнестических данных и при многократном выявлении уровня гликемии натощак  $7,0$  ммоль/л и выше и уровня гликолизированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) более 7%.

В исследование не включали пациентов с острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, неконтролируемой артериальной гипертензией, почечной и печеночной недостаточностью, аритмиями высоки градаций. У 43 больных (50,6%) на момент исследования верифицирована стенокардия II ФК, у 42 (49,4%) — III ФК по классификации Канадской Ассоциации кардиологов. По Нью-Йоркской классификации сердечной недостаточности I ФК диагностирован у 19 (22,3%) пациентов, II ФК — у 47 (55,4%), III ФК — у 19 (22,3%) больных.

В первые сутки и в конце исследования у пациентов утром натощак выполняли забор венозной крови для определения основных показателей липидного обмена: общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой (ХС ЛПНП), очень низкой (ХС ЛПОНП), высокой (ХС ЛПВП) плотности и триглицеридов (ТГ). Одновременно в сыворотке крови этих больных определяли уровень иммунореактивного инсулина натощак методом ELISA — твердофазного иммуноферментного анализа при помощи антител против молекул человеческого инсулина с использованием реактивов фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия). Рассчитывали индекс НОМА (Homeostatic Model Assessment), который характеризует ИР, по формуле: уровень инсулина натощак (МЕ/мл) глюкоза крови натощак (ммоль/л)/22,5. ИР у пациентов диагностировали при индексе НОМА выше 3 усл. ед.

У обстежених пацієнтів визначали рівні провоспалительних цитокінів — ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6; противоспалительного цитокіна ИЛ-10. Рівні цитокінів визначали при допомозі метода твердофазового аналізу (ИФА), використовуючи тест системи та реагенти ТОО «Цитокин» (С-Петербург).

Для вивчення функції ендотеліа використовували доплерографію плечової артерії (ПА) в середній третині по методу D.S. Celermajer до і після оклюзії манжетой тонометра та сублінгвального приєму 500 мкг нітрогліцерину з оцінкою показателів ендотеліозалежної (ЕЗВД), по результатах проби з реактивної гіперемії, та ендотеліозалежної (ЕНВД) проби з нітрогліцерином, вазодилатації. Наявність дисфункції ендотеліа верифікували при зниженні показателів ЕЗВД ПА менше 10% від вихідного рівня.

По результатах вихідного обстеження всі пацієнти були розподілені на дві групи. Першу групу склали 43 (50,6%) пацієнта без наявності ІР (НОМА-індекс 0,11-2,85 усл.ед.; середній вік хворих 56,9 $\pm$ 2,71 роки); другу — 42 (49,4%) пацієнта з ІР (НОМА-індекс 3,1—16,4 усл.ед.; середній вік 57,2 $\pm$ 3,11 роки). Всім хворим проводилася терапія ІБС згідно загальноприйнятими рекомендаціями з включенням аспірину (95,4%),  $\beta$ -адреноблокаторів (93,4%), при необхідності — антагоністів кальцію (45,2%) та пролонгованих нітратів (61,4%). Препарати застосовували на фоні стабільної пероральної сахароснижуючої терапії. В якості холестериноснижуючої терапії призначався аторвастатин (Липримар, «Pfizer», США) в дозі 10 мг/сут в течение 3-х місяців на фоні холестериноснижуючої дієти. Група порівняння без призначення статинів не була виділена з етичних міркувань, так як це втягло б за собою прогнозоване зниження ефективності терапії.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили після створення бази даних в програмі MS Excel з допомогою пакета прикладних програм. Достовірність відмінностей середніх показателів визначали по t-критерію Стюдента, визначення зв'язу між показателями — методом лінійного кореляційного аналізу по Пірсону.

### Результати та їх обговорення

Згідно Європейським рекомендаціям по профілактиці та ліченню ІБС, в якості цільових значень терапії визначені показателі загального ХС нижче 5,0 ммоль/л та ХС ЛПНП — менше 3,0 ммоль/л. У 62 (72,9%) пацієнтів з обох груп обстежених був виявлений рівень загального ХС більше 5 ммоль/л, у 66 (77,6%) — ХС ЛПНП більше 3,0 ммоль/л. Достовірної різниці показателів в групах пацієнтів не виявлено. Середній рівень загального ХС склав 6,21 $\pm$ 0,16 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,41 $\pm$ 0,19 ммоль/л. Рівень ТГ в плазмі крові у пацієнтів з ІР значно перевищував такий у пацієнтів першої групи

(2,98 $\pm$ 0,36 ммоль/л проти 1,86 $\pm$ 0,27 ммоль/л). Це збігається з даними літератури, згідно якою наявність підвищеного рівня ТГ вважається найбільш характерним ознакою порушення обміну ліпідів при СД 2-го типу, а їх рівень відноситься до найбільш агресивним частинкам в плані атерогенезу [12].

Під впливом терапії з включенням аторвастатину в дозі 10 мг/сут. в течение трьох місяців цільовий рівень загального ХС досягнуто у 78 пацієнтів (91,8%), а ХС ЛПНП — у 72 (84,7%) пацієнтів. В процентному відношенні від вихідного рівня спостерігали достовірне зниження загального ХС в сировотці крові на 31,7% (P<0,01), ХС ЛПНП — на 32,9% (P<0,01), ТГ — на 24,8% (P<0,01) та підвищення рівня ХС ЛПВП — на 6,9% (P<0,01) (рис. 1).



Рис. 1. Динаміка показателів обміну ліпідів у хворих з ІБС в поєднанні з СД 2-го типу під впливом лікування аторвастатином.

По вихідним показателям у пацієнтів з ІБС в поєднанні з СД 2-го типу гірше становище вуглеводного обміну виявлено при наявності ІР в другій групі. Навпаки, найменш виражені прояви погіршення вуглеводного обміну визначені у хворих першої групи (табл. 1 на стр. 39). Так, в другій групі рівень глікемії був вище на 33,8% (P<0,05), НbA1c — на 12,3% (P<0,05). В цій же групі в 4,5 рази вище індекс НОМА, в 3,1 рази — рівень інсуліну. Достовірної різниці в тривалості СД 2-го типу між групами встановлено не було (соответственно 5,12 $\pm$ 1,58 та 5,76 $\pm$ 1,38 роки).

Через три місяці після початку лікування з використанням аторвастатину в обох групах помічено покращення показателів вуглеводного обміну. В першій групі зафіксовано зниження рівня глікемії у 77,5% пацієнтів, інсулінемії — у 81,2%, а в другій групі — у 73,6% та 77,8% хворих, відповідно. У пацієнтів другої групи з ІР помічено зменшення НОМА-індексу на 36,8% (P<0,001).

Таким чином, використання аторвастатину в дозі 10 мг/сут. у хворих з ІБС в поєднанні з СД 2-го типу було достаточним для корекції дисліпидемії, гіперінсулінемії та сприяло зниженню ІР.

Таблиця 1

Динамика показателей углеводного обмена, иммунного воспаления и функции эндотелия у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа под влиянием лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=42)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	9,86±0,25	7,11±0,18*	11,62±0,36 ·	7,38±0,21*
Уровень инсулина натощак, мкЕД/мл	6,18±0,63	4,67±0,24*	17,27±1,15 ·	9,81±0,47*
НОМА-индекс, усл.ед.	1,56±0,13	1,43±0,14	5,82±0,64 ·	3,12±0,55*
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	28,41±4,18	18,72±1,16*	39,65±3,91 ·	29,83±1,25*
ИЛ-6, пг/мл	7,18±0,44	5,12±0,19*	11,53±0,67 ·	8,77±0,36*
ИЛ-10, пг/мл	2,12±0,16	3,78±0,12*	1,86±0,21 ·	2,91±0,17*
ЭЗВД ПА, %	6,83±1,44	11,55±1,18*	5,29±1,61	10,43±1,81*
ЭНВД ПА, %	22,61±1,38	26,61±1,13*	20,48±1,72	25,71±1,45*

**Примечание:** \* — различия показателей по сравнению до и после лечения ( $P < 0,05 - 0,001$ )  
· — различия показателей в группах ( $P < 0,05 - 0,001$ )

В начале исследования у больных обеих групп было выявлено повышение уровней маркеров иммунного воспаления (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и снижение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10, которое было более выражено во второй группе. Нами установлена корреляционная зависимость между индексом НОМА и показателями цитокинового баланса: ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,48$ ,  $P < 0,01$ ), ИЛ-6 ( $r = 0,36$ ,  $P < 0,01$ ) и ИЛ-10 ( $r = -0,29$ ,  $P < 0,05$ ).

В конце исследования на фоне терапии аторвастатином отмечено улучшение показателей, отражающих активность иммунного воспаления. Так, в обеих группах снизились уровни ФНО- $\alpha$  на 29,7% и 28,6%, ИЛ-6 — на 22,7% и 20,8% и повысился уровень ИЛ-10 на 26,4% и 23,5%, соответственно.

При сравнении показателей функции эндотелия в зависимости от наличия ИР были выявлены достоверно более низкие показатели ЭЗВД ПА и ЭНВД ПА у больных второй группы ( $P < 0,05$ ). Нами выявлена положительная корреляционная зависимость между ЭЗВД ПА и показателями углеводного обмена: глюкозой ( $r = 0,38$ ,  $P < 0,01$ ), HbA1c ( $r = 0,42$ ,  $P < 0,05$ ), индексом НОМА ( $r = 0,36$ ,  $P < 0,01$ ). Повреждающее действие хронической гипергликемии и гиперинсулинемии на эндотелий, приводящее к его дисфункции, неоднократно подтверждено и в других исследованиях [11]. Выявленная корреляционная зависимость между ЭЗВД ПА и маркерами иммунного воспаления: ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,48$ ,  $P < 0,01$ ), ИЛ-6 ( $r = 0,39$ ,  $P < 0,01$ ) и ИЛ-10 ( $r = -0,29$ ,  $P < 0,05$ ) позволяет предположить, что наличие ИР усугубляет иммунное воспаление и приводит к патологическому нарушению функции эндотелия.

Через три месяца комплексной терапии с использованием аторвастатина на фоне благоприятных изменений показателей липидных фракций крови и углеводного обмена отмечено достоверное увеличение ЭЗВД ПА на 71,7% и 69,8% ( $P < 0,01$ ) и ЭНВД ПА — на 12,5% и 11,6%

( $P < 0,05$ ) в обеих группах соответственно. У больных с исходно более низкими показателями было отмечено более выраженное повышение ЭЗВД. Улучшение функции эндотелия обеспечивает антитромботическую активность стенки сосуда, нормализацию контроля тонуса сосудов, уменьшение инфильтрации липидов, что препятствует прогрессированию атеросклероза.

Таким образом, в наших исследованиях показано влияние ИР на показатели иммунного воспаления и функцию эндотелия, а также возможность коррекции этих изменений при лечении аторвастатином в дозе 10 мг/сут.

### Выводы

1. У больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа при наличии инсулинорезистентности отмечается достоверное ( $P < 0,05$ ) повышение активации иммунного воспаления и ухудшение функционального состояния эндотелия.

2. Инсулинорезистентность у больных с сочетанной патологией имеет прямую корреляционную взаимосвязь с провоспалительными цитокинами ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и обратную корреляционную связь с противовоспалительным цитокином ИЛ-10.

3. У больных ИБС и СД 2-го типа отмечена тесная взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и маркерами иммунного воспаления, которая более выражена при наличии инсулинорезистентности.

4. На фоне приема аторвастатина в дозе 10 мг/сут наблюдалась достаточная коррекция гиперлипидемии, достоверное снижение уровня инсулина, инсулинорезистентности, маркеров иммунного воспаления и улучшение функционального состояния эндотелия, что обеспечивает коррекцию дополнительных факторов риска у больных ИБС и СД 2-го типа.

## Литература

- Амосова Е.Н. Актуальные вопросы лечения больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 3. – С. 12-19.
- Коваленко В.Н., Гулая Н.М., Семикопная Т.В. и др. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журнал. – 2003. – № 3. – С. 34-37.
- Терещенко С.Н., Джапани Н.А., Голубев А.В. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет // Consilium medicum. – 2005. – № 5 (Т. 7). – С. 23-31.
- Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. CARDS investigator. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 685-696.
- Fasshauer M., Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46. – P. 1594-1603.
- Fernandez – Real J.M., Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome // Endocrine Rev. – 2003. – Vol. 24 (3). – P. 278-301.
- Futterman L.G., Lemberg L. Statin pleiotropy factor of fiction // J. Crit. Care. – 2004. – Vol. 13, № 3. – P. 224-249.
- MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
- Pyorala M., Miettinen H., Laakso M., Pyorala K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – № 24. – P. 118.
- Sayseth V., Brekk P.H., Smith P., Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 20 (2). – P. 279-283.
- Stehouwer C.D. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of art and potential significance for non-diabetic renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – № 19. – P. 779 – 781.
- Taskinen M.R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46 (6). – P. 733-749.

## МАРКЕРИ ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ

*Фуштей І. М., Подсевахіна С. Л., Лашкул З. В., Ткаченко О. В., Паламарчук О. І.  
Запорізька медична академія післядипломної освіти*

Обстежено 85 пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. До першої групи (n=43) увійшли пацієнти без інсулінорезистентності, в другу групу (n=42) хворі з інсулінорезистентністю. Всім хворим проводили загальноприйнятту терапію ішемічної хвороби серця; в якості холестеринознижуючої терапії використовували аторвастатин в дозі 10 мг/добу. В ході дослідження визначено, що наявність інсулінорезистентності призводить до підвищеної активації імунного запалення і погіршення функціонального стану ендотелію. На фоні прийому аторвастатина (в дозі 10 мг/добу впродовж 3-х місяців) спостерігалася достатня корекція гіперліпідемії, достовірне зниження рівня інсуліну, інсулінорезистентності, маркерів імунного запалення і поліпшення функціонального стану ендотелію.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, інсулінорезистентність, імунне запалення, дисфункція ендотелію, аторвастатин

## IMMUNE INFLAMMATION MARKERS AND ENDOTHELIAL FUNCTIONAL STATE AT PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND INSULINRESISTANCE AND DIABETES MELLITUS AGAINST THE BACKGROUND OF ATORVASTATIN ADMINISTRATION

*Fushtey I. M., Podsevahina S. L., Lashkul Z. V., Tkachenko O. V., Palamarchuk A. I.  
Zaporozhye medical academy of postgraduate education*

85 patients with ischemic heart disease in combination with diabetes mellitus type II were examined. 1st group (n=43) included patients without insulinresistance; 2nd group (n=42) included insulinresistant patients. Standard therapy of ischemic heart disease was administered to patients of both groups. Group II patients received atorvastatin (10 mg/day). It was determined, that insulinresistance leads to immune inflammation activation and endothelial functional state decreasing. Atorvastatin administration (10 mg/day, 3 month course treatment duration) was accompanied with sufficient hyperlipidemia correction, significant insulin, insulinresistance, immune inflammation parameters decreasing and endothelial functional state improvement.

**Keywords:** ischemic heart disease, insulinresistance, immune inflammation, endothelial dysfunction, atorvastatin.

# РАДИОЧАСТОТНАЯ ТЕРМОАБЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПЕЧЕНИ

*Ковалев А. А., Ковалев К. А., Смирнов Л. Ю., Семенова Т. А., Колесник И. Ф.,  
Котелевец Н. В., Рябошапка А. Н.*

*Запорожская медицинская академия последипломного образования*

Практически у каждого третьего онкологического больного, независимо от первичной локализации опухолевого процесса, при жизни обнаруживаются метастазы в печень. Наряду с хирургической резекцией метастазов печени, которая до последнего времени считалась «золотым стандартом» лечения этой категории больных, с целью удаления метастазов могут быть применены новые технологии миниинвазивного противоопухолевого воздействия.

Наиболее перспективным методом деструкции первичных и метастатических опухолей печени является метод радиочастотной термоабляции — РЧТА (от лат. “*ablation*” — разрушение). Метод относится к разряду интерстициальной термотерапии.

**Цель работы** — сравнение двух методов лечения текущей клинической практики (метода резекции печени и метода РЧТА).

**Материал и методы.** В работе представлен анализ результатов обследования, хирургического лечения и наблюдения 91 больного с гистологически подтвержденными метастазами в печень злокачественных опухолей абдоминальной локализации. Больные находились на лечении в Запорожском областном онкологическом диспансере на протяжении 2001-2006 годов. Обследовано 32 (35,1 %) мужчины и 59 (64,9%) женщин в возрасте от 23 до 75 лет.

Первую (контрольную) группу составили пациенты, которым была выполнена хирургическая резекция метастазов печени. Во вторую (основную) группу вошли больные, у которых в схему хирургического лечения была включена РЧТА.

**Результаты и обсуждение.** При сравнении ближайших результатов лечения больных обеих групп (резекция и радиочастотная термоабляция) было установлено, что миниинвазивный метод деструкции метастазов печени колоректальной карциномы и «неколоректального» рака абдоминальной локализации выгодно отличается от метода хирургической резекции печени отсутствием тяжелых неуправляемых осложнений, таких как массивная кровопотеря, шок, полиорганная недостаточность, а также отсутствием летальности (так, в группе больных, перенесших РЧТА, летальности не было, а после резекции печени умерло трое пациентов — 6,1%). Период реабилитации после резекции печени составил в среднем (34,1±8,9) койко-дня, после чрескожной РЧТА — (4,7±1,1) койко-день ( $P<0,05$ ). Установлено, что оба метода (и резекция печени, и РЧТА) сопоставимы между собой по отдаленным результатам.

**Выводы.** Метод РЧТА, являясь средством локальной деструкции первичных и метастатических опухолей, имеет значительно меньшую частоту осложнений по сравнению с резекцией печени, короткий период медицинской реабилитации и позволяет достигать отдаленных результатов, сопоставимых с хирургическим лечением.

Метастатический рак печени встречается в 20—30 раз чаще первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Практически у каждого третьего онкологического больного, независимо от первичной локализации опухолевого процесса, при жизни обнаруживаются метастазы в печень [4]. Резекция печени позволяет повысить 5-летнюю выживаемость подобных больных до 25—38% [5] (без операции этот показатель составляет 0—2,5%), однако выполнить резекцию при метастатическом раке печени можно не более чем у 10—15% [4, 6, 8]. Причинами неоперабельности являются наличие нерезектабельных внепеченочных поражений, неудовлетворительный соматический статус больного (шкала Карнофского, ECOG или ASA) и низкая (менее 3-х месяцев) ожидаемая продолжительность жизни пациента [2].

Часто противопоказанием к резекции печени являются крупные метастазы, множественные метастазы в пределах обеих долей, труднодоступные метастазы, инфильтрирующие магистральные сосуды печени, малое относительное количество остающейся после резекции печеночной паренхимы (менее 30%), функциональная печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Child). У некоторых пациентов повысить резектабельность метастазов можно с помощью предоперационной (неoadъювантной) химиотерапии, химиоэмболизации ветвей воротной вены или регионарной гипертермической перфузии, однако реальная клиническая эффективность этих методов не превышает 20% [1, 9].

Наряду с хирургической резекцией метастазов печени, которая до последнего времени считалась «золотым стандартом» лечения этой ка-

тегории больных, с целью удаления метастазов могут быть применены новые технологии мини-инвазивного противоопухолевого воздействия. К таким относятся: алкоголизация опухоли (сегодня метод имеет историческое значение), криодеструкция (может сопровождаться тяжелыми осложнениями — кровотечением при оттаивании печени, фибринолизом, миоглобинурией; в настоящее время применяется очень редко), лазерная абляция и микроволновая абляция. Методы находятся в стадии изучения и позволяют разрушать в эксперименте небольшие, не более 3 см в диаметре, метастазы [3].

Наиболее перспективным методом деструкции первичных и метастатических опухолей печени является метод радиочастотной термоабляции — РЧТА (от лат. “*ablation*” — разрушение). Метод относится к разряду интерстициальной термотерапии [2, 7, 8, 10].

**Цель работы** — улучшение результатов лечения больных метастатическим раком печени за счет использования комплексной хирургической программы, включающей сочетание резекции печени и радиочастотной термоабляции.

Задачей данного исследования было сравнение двух методов лечения текущей клинической практики (метода резекции печени и метода РЧТА). Для этого был выбран смешанный дизайн контролируемого проспективного и ретроспективного исследования. Протокол исследования был одобрен Ученым советом и этическим комитетом Запорожской медицинской академии последиplomного образования.

**Материал и методы.** В работе представлен анализ результатов обследования, хирургического лечения и наблюдения 91 больного с гистологически подтвержденными метастазами в печень злокачественных опухолей абдоминальной локализации. Больные находились на лечении в Запорожском областном онкологическом диспансере на протяжении 2001—2006 годов. Обследовано 32 (35,1%) мужчины и 59 (64,9%) женщин в возрасте от 23 до 75 лет.

У всех пациентов диагноз был верифицирован морфологически. Обязательному гистологическому исследованию подвергались не только ткани первичной опухоли, но и метастазы печени. При саркоме кишечника, гепатоцеллюлярной карциноме и нейроэндокринной опухоли вместе со световой микроскопией дополнительно использовали иммуногистохимическое исследование препарата. При формулировке диагноза использовали код Международной Классификации Болезней (МКБ-10), при определении стадии заболевания — клиническую классификацию TNM 5-й версии. Согласно классификации TNM у больных имелись злокачественные новообразования T1-4N0-2M1(hep) G1-4.

Объединяющей характеристикой для всей группы больных, независимо от локализации,

морфогенеза и степени дифференцировки злокачественной опухоли, была категория M1 (heparis), что относило больных к IV стадии ППВ клинической группы (т.е. возможно проведение специального лечения). В общей сложности подверглось лечению 187 метастазов печени диаметром от 1,0 до 24,0 см в наибольшем измерении. В исследование были включены пациенты как с синхронными (55—60,4%), так и метастатическими метастазами печени (36—39,6%). Одиночные метастазы в печени были диагностированы у 42 пациентов (46,2%), множественные — у 49 (53,8%). У 45 (49,4%) больных было выявлено наличие внепеченочных опухолевых поражений различных локализаций, которые во всех случаях были расценены как операбельные.

По классификации L.Gennari у 44 (48,4%) пациентов метастатическое поражение печени соответствовало I стадии, у 46 (50,5%) — II стадии, у 1 (1,1%) больного — III стадии. В исследование были включены пациенты со степенью функциональной печеночной недостаточности не ниже класса A по классификации Child-Phue, соматический статус оперированных больных соответствовал 0—1 балл по шкале Восточной Онкологической Организационной Группы (ECOG), 80—100% по шкале Karnofsky и менее 2 по классификации Американской Ассоциации Анестезиологов (ASA).

В данное исследование не были включены пациенты с нерезектабельными метастазами печени, а также больные с обширными нерезектабельными внепеченочными первичными и метастатическими опухолевыми поражениями, в том числе с перитонеальным канцероматозом и злокачественным асцитом, метастазами Virchow, Schnitzler, метастазами в кости, метастазами в головной мозг, а также больные с наличием синхронного рака.

Характеристика пациентов в зависимости от локализации первичного опухолевого процесса представлена в таблице 1.

В зависимости от метода лечения больные были разделены на две репрезентативные группы. Первую (контрольную) группу составили пациенты, которым была выполнена хирургическая резекция метастазов печени. Во вторую (основную) группу вошли больные, у которых в схему хирургического лечения была включена РЧТА.

В контрольную группу вошли 49 (53,8%) больных: 18 мужчин и 31 женщина, которым была выполнена хирургическая резекция метастазов печени (всего резецировано 75 метастазов). В этой группе выполняли циторедуктивные хирургические вмешательства, которые заключались в удалении первичной опухоли в сочетании с резекцией метастазов печени (38 больных с синхронными метастазами), или же выполнялась только резекция печени (11 больных с метастатическими метастазами).

Таблиця 1

**Характеристика больных в зависимости от локализации опухоли**

Локализация первичной опухоли	Количество больных абс., отн. (%)
Рак прямой и ободочной кишки	69 (75,8 %)
Рак желудка	8 (8,8 %)
Рак поджелудочной железы	3 (3,3 %)
Рак большого дуоденального сосочка	1 (1,1 %)
Саркома тонкой кишки	2 (2,2 %)
Рак надпочечника	1 (1,1 %)
Гепатоцеллюлярный рак	5 (5,5 %)
Рак тела матки	1 (1,1 %)
Почечноклеточный рак	1 (1,1 %)
Всего	91 (100 %)

Таблиця 2

**Характер выполненных хирургических вмешательств у больных 1-й группы (n=49)**

Вид хирургического вмешательства	Количество больных, абс. (отн.)
гемигепатэктомия	2 (4 %)
сегментэктомия	15 (30,7 %)
бисегментэктомия	15 (30,7 %)
трисегментэктомия	1 (2 %)
атипичная резекция	16 (32,6 %)
Всего:	49 (100 %)
<b>Из них: синхронные операции (резекции печени в сочетании с удалением первичной опухоли)</b>	<b>Количество больных, абс., (отн.)</b>
экстирпация прямой кишки	4 (10,6 %)
брюшно-анальная резекция	5 (13,1 %)
передняя резекция прямой кишки	5 (13,1 %)
резекция поперечной ободочной кишки	2 (5,2 %)
левосторонняя гемиколонэктомия	4 (10,6 %)
правосторонняя гемиколонэктомия	3 (7,9 %)
операция Hartmann	5 (13,1 %)
резекция сигмовидной кишки	6 (15,8 %)
субтотальная резекция желудка	4 (10,6 %)
Всего	38 (100 %)

Характер выполненных хирургических вмешательств больных первой группы представлен в таблице 2.

В основную группу были включены 42 (46,2%) больных (14 мужчин и 28 женщин), которым была выполнена РЧТА метастазов печени. Всего при помощи метода РЧТА было разрушено 112 метастазов диаметром от 3 до 12 см, локализующихся в пределах как одной, так и обеих долей печени.

Позиционирование (имплантацию) аппликаторов (электродов) осуществляли двумя способами:

— с помощью чрескожной транспариетальной пункции метастазов печени под контролем сонографии с поочередным выполнением абляции каждого метастаза (у 30 больных разрушено 81 метастазов);

— во время лапаротомии (у 12 больных разрушено 31 метастазов) после визуальной, пальпаторной и интраоперационной сонографической оценки опухолевого поражения печени (рис. 1).

Характер хирургических вмешательств, выполненных во второй группе больных, представлен в таблице 3.

## Характер выполненных хирургических вмешательств у больных 2-й группы (n=42)

Вид хирургического вмешательства	Количество больных, абс., (отн.)
Чрескожная РЧТА	30 (71,4 %)
РЧТА + правосторонняя гемиколонэктомия	2 (4,7 %)
РЧТА + левосторонняя гемиколонэктомия	1 (2,4 %)
РЧТА + передняя резекция прямой кишки	2 (4,7 %)
РЧТА + резекция сигмовидной кишки	1 (2,4 %)
РЧТА + субтотальная резекция желудка	1 (2,4 %)
РЧТА + бисегментэктомия	3 (7,2 %)
РЧТА + трисегментэктомия	1 (2,4 %)
РЧТА + правосторонняя гемигепатэктомия	1 (2,4 %)
Всего	42 (100 %)

РЧТА выполняли с использованием биполярного генератора CelonLabPOWER и перистальтического насоса CelonAquaflow III для внутреннего охлаждения электродов (3 ротора производительностью 3 30 мл/мин). Использовали аппликаторы RFITT CelonProSurge 200-T 20—40 диаметром 1,8 мм с внутренним контуром охлаждения для поддержания средней температуры поверхности электрода и предупреждения преждевременной дегидратации тканей.

В зависимости от объема опухоли в течение одной процедуры применяли от 1 до 3 биполярных аппликаторов (2—6 электродов) с 3-х-мерной импедансной обратной связью и RSP-контролем подачи энергии (авторегуляция подачи энергии по сопротивлению тканей). Программное обеспечение для управления процессом термоабляции и документирование результатов осуществляли с помощью программы CelonPOWERMonitor.

Количество используемых аппликаторов (электродов) и их расположение в опухоли зависело от объема опухолевых масс и зоны планируемого коагуляционного некроза. Объем опухоли рассчитывали по формуле:  $V=1/6\pi d^3$ , объем зоны коагуляции:  $V(\text{мл}) \sim 0,5 \times E$  (кДж). Общая доза подаваемой энергии для ткани печени составляла 1 Вт/мм<sup>3</sup> (минимально 225 кДж), температура внутри метастатического очага составляла 80—90° С. В ходе процедуры следили также за импедансом, значение которого автоматически отображалось в виде графиков и диаграмм на дисплее. При повышении импеданса свыше 900 Ом подаваемая мощность снижалась автоматически, предотвращая процесс карбонизации вокруг электрода и vaporization тканей. Заданные параметры регистрировались на дисплее компьютера (рис. 2). Продолжительность операции составляла от 25 до 120 минут.

После проведения РЧТА был изучен лечебный (термический) патоморфоз (цитологический и морфологический); наблюдение, контроль ре-

цидива и опухолевой прогрессии осуществлялся с помощью УЗИ, доплерографии и спиральной компьютерной томографии (критерии RECIST).

При оценке эффективности методов лечения учитывали как отдаленные, так и непосредственные результаты. Изучали общую продолжительность жизни и время до прогрессирования. Кривые общей выживаемости, времени до прогрессирования и медиану выживаемости изучали с помощью метода Каплана-Мейера; статистическую значимость различий между кривыми оценивали с помощью лонг-рангового теста.

Второстепенными критериями эффективности лечения были: степень кровопотери, продолжительность и особенности послеоперационного периода (наличие осложнений, потребность в медикаментозной терапии, в том числе потребность в анальгетиках), способность больного перенести адьювантную химиотерапию, сроки начала химиотерапии после хирургического вмешательства, а также сроки социальной реабилитации пациента.

### Результаты и обсуждение.

С помощью тонкоигольной аспирационной биопсии после завершения процесса абляции у всех больных наблюдали появление бесструктурных масс коагуляционного некроза (рис. 3).

Утрату гистиотипичности и дефрагментацию тканей обычно наблюдали через 15 минут после начала радиочастотного воздействия (рис. 4).

Через четыре месяца на месте ранее выполненной РЧТА формировалась зона фиброзной ткани (рис. 5).

Формирование ультразвукового изображения в патологическом очаге зависело от ряда причин, в том числе от его размеров и степени термического патоморфоза. После успешно проведенной процедуры абляции в зоне коагуляционного некроза фиксировали линейные участки повышенной эхогенности, соответствующие фиброзным изменениям в паренхиме органа. Одновременно

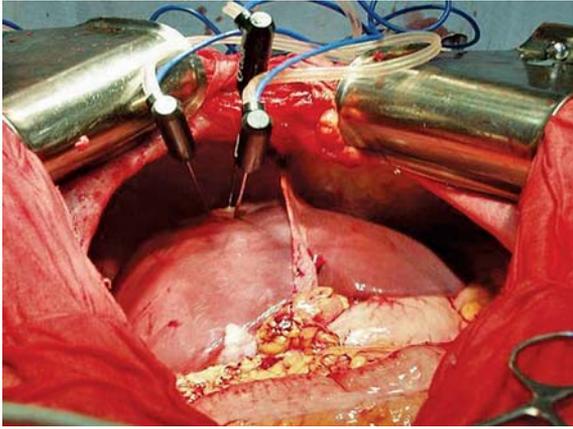
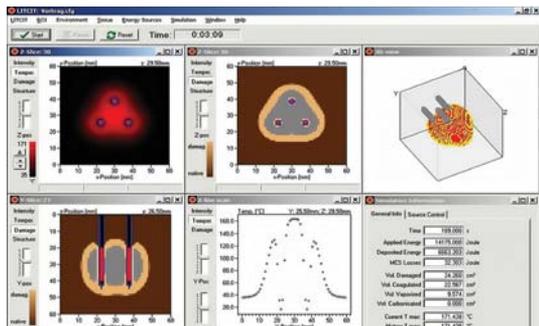


Рис. 1. Позиционирование аппликаторов во время лапаротомии (больной С., и/б № 2628) и во время чрескожной РЧТА (больной Н., и/б № 1358)



Simulation Information	
General Info   Source Control	
Time	189.000 s
Applied Energy	14175.000 Joule
Deposited Energy	6663.203 Joule
MCS Lusses	32.303 Joule
Vol. Damaged	24.260 cm <sup>3</sup>
Vol. Coagulated	22.567 cm <sup>3</sup>
Vol. Vaporized	9.574 cm <sup>3</sup>
Vol. Carbonized	0.000 cm <sup>3</sup>
Current I max	171.438 °C
History I max	171.438 °C

Рис. 2. Регистрация заданных параметров процедуры РЧТА в режиме on line

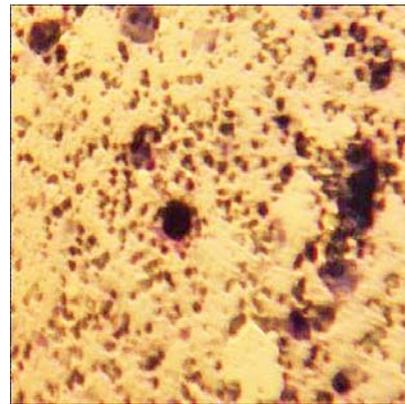
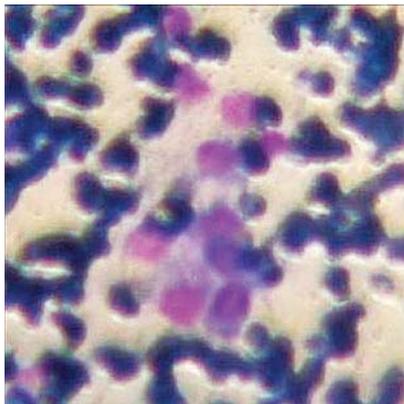


Рис. 3. Больной М., и/б № 1072. Тонкоигольная аспирационная биопсия. Метастаз эпителиального рака (аденокарцинома ободочной кишки) в печень и бесструктурные массы коагуляционного некроза после завершения процесса абляции

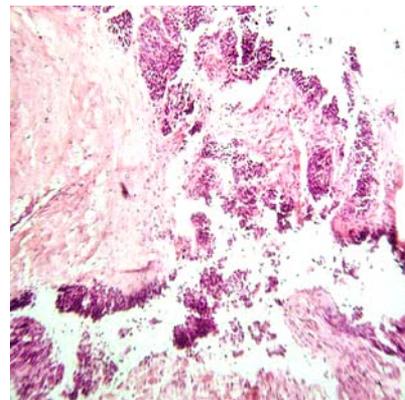
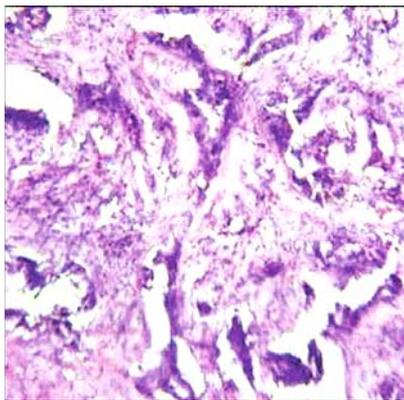


Рис. 4. Больной М., и/б № 1072. Метастаз низкодифференцированной аденокарциномы в печень. Утрата гистотипичности и дефрагментация тканей через 15 минут после начала радиочастотного воздействия. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 200

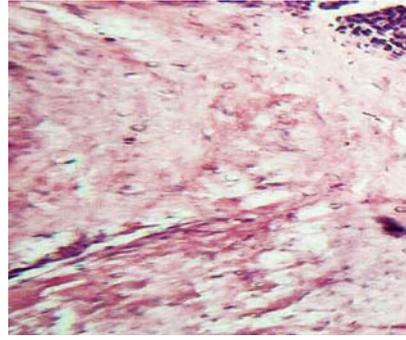
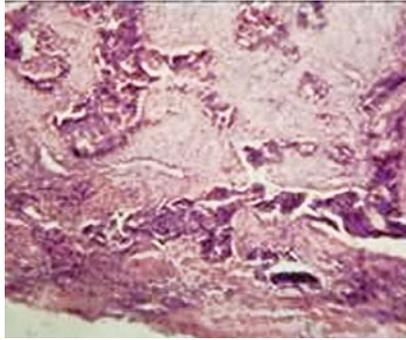


Рис. 5. Больной М., и/б № 1072. Метастаз низкодифференцированной аденокарциномы в печень. Зона фиброзной ткани на месте ранее выполненной РЧТА (биопсия выполнена через 4 месяца). Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 200



Рис. 6. Больная С., и/б № 7527. Характерная ультразвуковая картина после адекватно выполненной РЧТА в объеме R0. Видны линейные участки повышенной эхогенности. Кровоток в зоне участка коагуляционного некроза не регистрируется

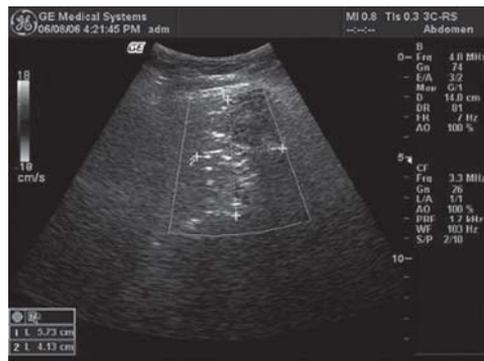


Рис. 7. Больная Р., и/б № 2621. Ультразвуковая картина локальной резидуальной опухоли (рецидив) в зоне ранее выполненной РЧТА — появление гипоехогенного ободка и усиление кровотока по периферии опухоли



Рис. 8. Больная Щ., и/б № 2370. Через 3 месяца после РЧТА сонографически определяются имплантационные метастазы в зоне расположения аппликатора

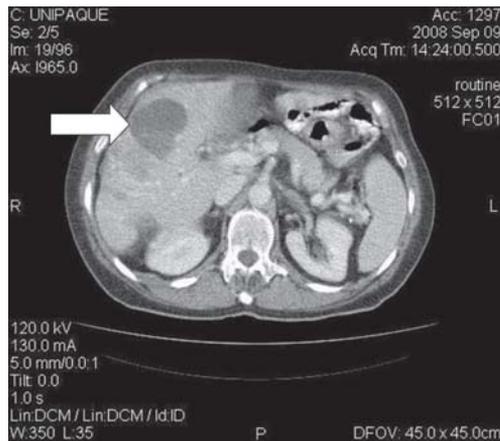
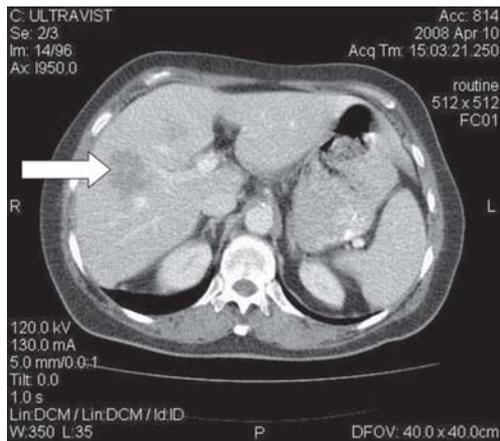


Рис. 9. Больной М., и/б № 1072. Спиральная КТ, выполненная до и после процедуры РЧТА. Стрелками показана локализация метастаза колоректального рака на границе YI—YII сегментов печени и зона фиброзной ткани в области участка коагуляционного некроза через 6 месяцев после процедуры РЧТА.

наблюдали изменения структуры очага с преобладанием отражений высокой интенсивности. При отсутствии опухолевой ткани кровотока в опухолевом узле не регистрировали (рис. 6).

В тех наблюдениях, когда имело место прогрессирование заболевания в виде развития локального рецидива, отмечали появление гипоехогенного ободка (хало) вокруг опухолевого узла и усиление кровотока как по периферии образования, так в глубине его структуры (рис. 7).

Опухолевая прогрессия могла проявиться также развитием имплантационных метастазов по ходу пункционного канала аппликатора (рис. 8).

Характерная картина адекватно проведенной процедуры РЧТА по данным спиральной КТ представлена на рисунке 9.

При сравнении ближайших результатов лечения больных обеих групп (резекция и радиочастотная термоабляция) сделан вывод, что миниинвазивный метод деструкции метастазов печени колоректальной карциномы и «неколоректального» рака абдоминальной локализации выгодно отличается от метода хирургической резекции печени отсутствием тяжелых неуправляемых осложнений, таких как массивная кровопотеря, шок, полиорганная недостаточность, а также отсутствием летальности (так, в группе больных, перенесших РЧТА, летальности не было, а после резекции печени умерло трое пациентов — 6,1%).

Интраоперационная кровопотеря после расширенных анатомических резекций печени в наших наблюдениях составила (1425,6±764,9) мл, после чрескожной РЧТА кровопотери не было.

Период реабилитации после резекции печени составил в среднем (34,1±8,9) койко-дня, после чрескожной РЧТА — (4,7±1,1) койко-день (P<0,05). В настоящее время при солитарных метастазах печени, диаметр которых не превышает 5 см, время пребывания пациента в клинике составляет одни сутки. После резекции печени в послеоперационном периоде ни у одного пациента адьювантная терапия не была начата в необходимые сроки (до 1 месяца), после чрескожной РЧТА цитотоксическую химиотерапию обычно начинали в сроки до семи суток, что, возможно, могло повлиять на показатель «время до прогрессирования».

Отдаленные результаты лечения были изучены у 80 (87,9%) больных (у 41 после резекции и у

39 после РЧТА). Изучали цензурированную выживаемость в сроки до 36 месяцев. Общую продолжительность жизни вычисляли как время от момента включения больного в исследование до смерти по любой причине, цензурируя данные больных, которые умерли к моменту последней оценки. При анализе результатов стратификацию пациентов по локализации первичной опухоли и по особенностям неадьювантного и адьювантного компонентов лечения не проводили.

Достоверного различия показателя выживаемости в контрольной и основной группах на протяжении всего срока наблюдения не выявлено (P=0,44). Это подтверждает точку зрения, что оба метода (и резекция печени, и РЧТА) сопоставимы между собой по отдаленным результатам. Кумулятивная цензурированная одногодичная выживаемость для больных группы резекции печени составляет 81,2%, для группы больных метода радиочастотной термоабляции 79,8%, 2-летняя выживаемость — 39,1% и 42,1%, трехлетняя выживаемость — 5,6% и 4,7% соответственно. Медиана выживаемости составила 20 месяцев для больных группы резекции печени и 18,5 месяцев для группы больных метода радиочастотной термоабляции (P>0,05).

Время до прогрессирования (появления новых метакронных метастатических очагов в печени, рецидива в зоне ранее произведенной резекции/абляции, а также внепеченочного метастазирования) в обеих группах различалось недостоверно (P=0,09). Риск опухолевой прогрессии был наиболее высок в течение первых 12 месяцев после хирургического вмешательства. Это обстоятельство требовало проведения адьювантного компонента лечения и активного выявления возможного рецидива.

## Выводы

Метод РЧТА является эффективным миниинвазивным средством противоопухолевого воздействия. Являясь средством локальной деструкции первичных и метастатических опухолей, он имеет значительно меньшую частоту осложнений по сравнению с резекцией печени, короткий период медицинской реабилитации и позволяет достигать отдаленных результатов, сопоставимых с хирургическим лечением.

## Литература

1. Гранов Д. А. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени / Д. А. Гранов, П. Г. Таразов. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 2002. - 288 с.
2. Долгушин Б. И. Эндобилиарная интервенционная онкорadiология / Б. И. Долгушин. — М.: МИА, 2004. — 222 с.
3. Криодеструкция в комплексном лечении очаговых образований печени / Б. С. Запороженко, В. В. Мищенко, О. Б. Зубков [и др.] // Хирургия Украины. — 2004. — № 3. — С. 19-23.
4. Патютко Ю. И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Патютко Ю. И. — М.: Практическая медицина, 2005. — 312 с.
5. Хирургическое и комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень / Ю. И. Патютко, И. В. Са-

- гайдак, А. Г. Котельников [и др.] // Вестник Московского онкологического общества. - 2004. - № 2. — С. 15—19.
6. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке / В. И. Чиссов, Л. А. Ватакмадзе, Д. В. Сидоров [и др.] // Вестник Московского онкологического общества. - 2004. - № 2. — С. 7—11.
7. Bilchik A. J. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: lessons learned / A. J. Bilchik, T. F. Wood, D. P. Allegra // *Oncologist*. — 2001. — № 6. — P. 24—33.
8. Curley S. A. Radiofrequency ablation of malignant liver tumours / S. A. Curley // *Annals of Surgical Oncology*. — 2003. — Vol. 10. — P. 338—347.
9. Khatri V. P. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? / V. P. Khatri, N. J. Petrelli, J. Belghiti // *Journal of Clinical Oncology*. — 2005. — Vol. 23, № 33. — P. 8490—8499.
10. Lee M. E. Radiofrequency Ablation for Cancer: current indications, techniques, and outcomes / Lee M. E., Curley S. A., Tanabe K. K. — Springer, New York, 2004. — 307 p.

## РАДІОЧАСТОТНА ТЕРМОАБЛЯЦІЯ В ЛІКУВАННІ МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ ПЕЧІНКИ

*Ковальов О. О., Ковальов К. О., Смирнов Л. Ю., Семенова Т. О., Колісник І. Ф., Котелевець Н. В., Рябошапка А. М.*

*Запорізька медична академія післядипломної освіти*

Практично в кожного третього онкологічного хворого, незалежно від первинної локалізації пухлинного процесу, при житті виявляються метастази в печінку. Поряд з хірургічною резекцією метастазів печінки, що до останнього часу вважалася «золотим стандартом» лікування цієї категорії хворих, з метою видалення метастазів можуть бути застосовані нові технології мініінвазивного протипухлинного впливу.

Найбільш перспективним методом деструкції первинних і метастатичних пухлин печінки є метод радіочастотної термоабляції — РЧТА (від лат. “*ablation*” — руйнування). Метод відноситься до розряду інтерстиціальної термотерапії.

**Мега роботи** — порівняння двох методів лікування у поточній клінічній практиці (методу резекції печінки і методу РЧТА).

**Матеріал і методи.** У роботі представлений аналіз результатів обстеження, хірургічного лікування і спостереження 91 хворого з гістологічно підтвердженими метастазами в печінку злоякісних пухлин абдомінальної локалізації. Хворі знаходилися на лікуванні в Запорізькому обласному онкологічному диспансері протягом 2001—2006 років. Обстежено 32 (35,1%) чоловіка й 59 (64,9%) жінок у віці від 23 до 75 років.

Першу (контрольну) групу склали пацієнти, яким була виконана хірургічна резекція метастазів печінки. У другу (основну) групу ввійшли хворі, у яких до схеми хірургічного лікування була включена РЧТА.

### **Результати й обговорення.**

При порівнянні найближчих результатів лікування хворих обох груп (резекція й радіочастотна термоабляція) було встановлено, що мініінвазивний метод деструкції метастазів печінки колоректальної карциноми та «неколоректального» раку абдомінальної локалізації вигідно відрізняється від методу хірургічної резекції печінки відсутністю важких некерованих ускладнень, таких як масивна крововтрата, шок, поліорганна недостатність, а також відсутністю летальності (так, у групі хворих, із застосуванням РЧТА, летальності не було, а після резекції печінки вмерло троє пацієнтів — 6,1%). Період реабілітації після резекції печінки склав у середньому (34,1±8,9) ліжко-дня, після РЧТА — (4,7±1,1) ліжко-день (P<0,05). Встановлено, що обидва методи (і резекція печінки, і РЧТА) порівнянні між собою за віддаленими результатами.

**Висновки.** Метод РЧТА, будучи засобом локальної деструкції первинних і метастатичних пухлин, має значно меншу частоту ускладнень у порівнянні з резекцією печінки, короткий період медичної реабілітації й дозволяє досягати віддалених результатів, порівнянних з хірургічним лікуванням.

## RADIOFREQUENCY ABLATION IN TREATMENT METASTATIC OF THE LIVER CANCER

*Kovalev A. A., Kovalev K. A., Smirnov L. J., Semenova T. A., Kolesnik I. F., Kotelevets N. V., Rjaboshapka A. N.*

*Zaporizhzhya medical academy of postgraduate education*

The surgical resection of liver metastases (mainly metastases of colon and rectum cancer) prolongs survival of the patients and improve quality of life. The resection can be use in only 10% of the patients.

The method of miniinvasive hyperthermic influence on the liver metastases (radiofrequency ablation) increase efficacy of the treatment and resectability of metastases.

91 patients with metastatic cancer of the liver (75% of colorectal cancer metastases) in this work were divided into two groups. Comparative group performed by 49 patients in which the surgical resection of the liver was done. In the main group in 42 patients was used the radiofrequency ablation. Due to the L.Gennari classification in 44 (48,4%) patients the metastatic liver defeat correspond to the I degree, in 46 (50,5%) — II degree, and in 1 (1,1%) — III degree. In investigation were include the patients with the degree of functional liver insufficiency class A of Child-Phue classification, somatic status 0-1 due to the ECOG, 80—100% due to the Karnofsky and < 2 due to the ASA classification. Also in investigation were include the patients with synchronous metastases (55 patients, 60,4%) and methachronous metastases (36 patients, 39,6%). The diagnosis of solitary metastases was diagnosticate in 42 patients (46,2%), the multiply metastases in 49 patients (53,8%).

The application of electrodes was done by two methods: percutaneous introduction under the ultrasound navigation (in 30 patients were destroyed 81 metastases) and during laparotomy (in 12 patients were destroyed 31 metastases).

The results of the treatment were learned in 80 (87,9%) patients (in 41 after liver resection, in 39 after radiofrequency ablation). The censored survival in terms of 36 months was learned. 1-year survival in both groups consist of 81,2%, 2-year survival — 39,1%, 3-year censored survival — 5,6% for group of radiofrequency ablation. The median of survival for both group consist of 20 months.

The improvement of results of the surgical treatment in patients with metastatic liver cancer must be look like a complex approach. The methods of surgical resection and radiofrequency ablation are the important components of the anticancer treatment.

**Key words:** liver metastases, liver resection, radiofrequency ablation, survival.

# ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ АНЕВРИЗМ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

*Фуркало С. Н.*

*Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова АМН Украины*

Эндопротезирование аневризм брюшного отдела аорты является одной из высокотехнологичных и современных методик. Показания для выполнения этой операции практически такие же, как и при традиционной хирургической коррекции: диаметр аневризмы больше 4,5 см, документированный рост аневризмы, симптоматичные аневризмы (эмболизация, боли, уретральная компрессия), руптура.

Комплекс исследований до операции включает ангиографию, компьютерную томографию, ультразвуковое сканирование. Эти методики позволяют подобрать соответствующий размер стент-графта.

В статье представлен опыт 17 имплантаций эндопротезов при аневризме брюшного отдела аорты. Размеры аневризм находились в пределах 4,3—7,2 см. Возраст пациентов составлял от 52 до 78 лет, больных мужского пола было 14 человек. Пятеро больных перенесли ранее вмешательство на коронарных артериях (3 стентирования и 2 аорто-коронарных шунтирования (АКШ)). Всем больным успешно имплантированы бифуркационные эндопротезы. Среди существенных осложнений были отмечены кровопотеря из места доступа и дислокация контрлатеральной ножки. У четверых больных после имплантации при контрольной ангиографии были зафиксированы эндолики. Всем больным через три и шесть месяцев после эндопротезирования выполнена контрольная КТ. Отмечена недостоверная тенденция к уменьшению размера аневризм.

**Ключевые слова:** аневризма брюшного отдела аорты, эндопротезирование.

Актуальность проблемы аневризмы абдоминального отдела аорты (ААА) обусловлена высокой социальной значимостью, частотой и распространенностью этого заболевания. Так, в США ААА диагностируется у 2% взрослого населения, в Европе этот показатель составляет 0,8%, в Австралии — 1,2% [4, 6]. Частота ААА среди пациентов возрастной группы 60 лет и старше составляет 2,5%; до 10% пациентов с симптоматическими поражениями периферических артерий умирают от разрыва аневризмы. Основной причиной возникновения ААА является атеросклероз. На долю атеросклероза приходится 90—96% всех случаев аневризм. Среди других причин аневризм аорты следует отметить сифилис — 3%, микозы — 2%, травмы — 1% [4].

Хирургическое лечение. Вопрос о лечении ААА давно и однозначно решен в пользу хирургического вмешательства, которое на настоящий момент считается наиболее эффективным. Так, пятилетняя выживаемость больных с ААА без оперативного лечения составляет всего 18%, а у оперированных — достигает 50—60%. Средняя продолжительность жизни неоперированных больных составляет 24 мес. [2, 6, 17].

Однако хирургическое лечение ААА имеет ряд существенных недостатков: высокая послеоперационная летальность, достигающая 3—12,5% (в среднем 6,6%); большая травматичность операции; длительность операции, достигающая 3—5 часов; значительная кровопотеря (1,5—4,0 л). Кроме

того, наличие широкого спектра противопоказаний, в зависимости от возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний, ограничивает возможности применения хирургического лечения. Так, смертность среди больных, оперированных по поводу ААА в возрасте до 55 лет, составляет 4%, а среди больных старше 75 лет — возрастает до 10% [3, 11]. Все вышеперечисленные недостатки хирургического лечения обусловили поиск новых, менее травматичных методов лечения ААА.

Развитие эндоваскулярных технологий в начале 90-х годов привело к появлению метода рентгеноэндоваскулярного протезирования ААА с помощью самораскрывающихся эндопротезов с покрытием [5]. Впервые данная технология была применена и описана Н. Володось и V. Parodi [1, 11]. В последующие 10 лет эволюция рентгенохирургического лечения ААА прошла путь от применения линейных эндопротезов, имеющих сегодня исключительно исторический интерес, до создания бифуркационных аорто-бедренных стент-графтов [7, 8, 9, 13].

Рандомизированные исследования выявили снижение периоперационной смертности при эндоваскулярной коррекции в сравнении с открытой хирургической коррекцией. Однако выживаемость в отдаленном периоде в зависимости от выбора лечения не отличалась.

С момента первого применения эндоваскулярной коррекции аневризмы брюшного отдела аорты в клинической практике эта операция ста-

ла общепринятой (около 40% всех elective случаев). Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют о периоперационном преимуществе эндоваскулярных методик в отношении смертности, незначительном числе осложнений и коротком периоде восстановления.

В крупном исследовании (n=22 830) были изучены периоперационные осложнения и смертность, а также выживаемость в отдаленном периоде, необходимость в повторных интервенциях при операциях как эндоваскулярных, так и открытых, в период 2001—2004 гг. [15]. Средний возраст больных составил 76 лет, 20% были женского пола.

Периоперационная смертность в эндоваскулярной группе была 1,2%, а после открытой хирургической коррекции — 4,8%, причем различие увеличивалось с увеличением возраста больных, составляя соответственно 2,7% и 11,2% (p<0,001) у больных в возрасте 85 лет и старше.

Количество периоперационных осложнений было достоверно ниже в группе эндоваскулярного лечения. Так ОИМ зафиксирован у 7,0% и 9,4% (p<0,001), пневмония — 9,3% и 17,4% (p<0,001), острая почечная недостаточность — 5,5% и 10,9% (p<0,001) больных в эндоваскулярной и хирургической группах соответственно.

Продолжительность госпитализации составила 3,4 дня после эндоваскулярной и 9,3 дней после открытой операции.

Преимущество эндоваскулярных методов лечения в отношении выживаемости наблюдалось более трех лет, после чего показатели выживаемости больных в двух группах становились одинаковыми. Преимущества после эндоваскулярных процедур были более выражены в старших возрастных группах и определялись, в первую очередь, разницей в периоперационной смертности [3, 10, 12].

**Классификация.** Согласно классификации ААА по Покровскому, выделяют четыре типа аневризм брюшной части аорты. Тип I — анев-

ризма проксимального отдела брюшной части аорты с вовлечением висцеральных ветвей. Тип II — инфраренальная ААА без вовлечения бифуркации. Тип III — инфраренальная ААА с вовлечением бифуркации. Тип IV — тотальное поражение аневризмой всего брюшного отдела аорты. Данная классификация удобна при выборе метода оперативного вмешательства. Кроме того, выделяют аневризмы врожденные и приобретенные, истинные и ложные, воспалительные и осложненные. По форме выделяют мешковидные, веретенообразные аневризмы [7].

**Показания.** Общие клинические показания к эндоваскулярному лечению ААА в настоящее время совпадают с показаниями к оперативному лечению:

- диаметр аневризмы больше 4,5—5 см;
- документированный рост аневризмы;
- симптоматичные аневризмы (эмболизация, боли, уретральная компрессия);
- руптура.

Анатомические показания к стентированию:

- инфраренальный перешеек > 15 мм в длину;
- инфраренальный перешеек без тромбов или тяжелой кальцификации;
- ангуляция инфраренального перешейка < 75°;
- интактные чревной ствол и SMA;
- диаметр стент-графта на 10% больше диаметра инфраренального перешейка;
- подвздошная артерия без тромбов или тяжелой кальцификации;
- перекрытие более 15 мм в подвздошных артериях.

Имплантация эндопротезов может проводиться под общей, эпидуральной и местной анестезией.

**Визуализация перед имплантацией.** Наиболее важным исследованием перед имплантацией стент-графта является спиральная компьютерная томография с многоплоскостной реконструкцией либо трехмерная реконструкция (3D). Компьютерная томография позволяет получить качественную информацию об участках имплантации (инфраре-



Рис. 1. Ангиография с использованием маркированного катетера.

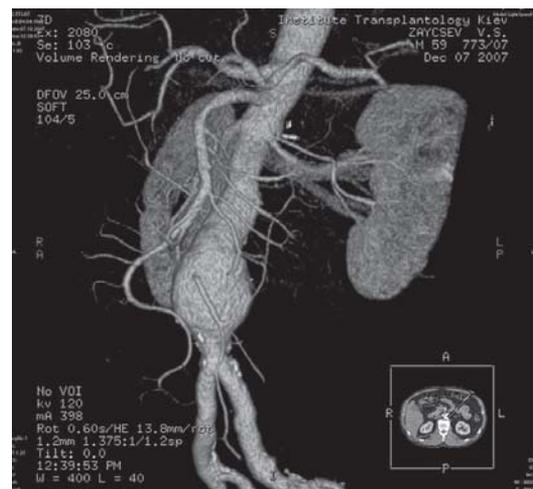


Рис. 2. Компьютерная томография перед имплантацией.

Конфіденційно

ФІО пацієнта:	Яценко О.И.	Дата КТ	08.10.2008
ФІО вряча	Фуркало	шаг КТ	mm
Город, больница	Киев	Дата АГ	

Анатомические ориентиры	Размер (мм)		
<b>a</b> Диаметр аорты в зоне проксимальной имплантации	21	CT	102
<b>b</b> Диаметр аорты на 15 мм дистальнее зоны проксимальной имплантации	22	CT	117
<b>c</b> Длина проксимальной шейки ( $\geq 15$ mm)	>30	Angio/MPR/MMS	
<b>d</b> Максимальный диаметр аневризмы	45	CT	
<b>e</b> Расстояние от нижней почечной артерии до бифуркации аорты	120	Angio/MPR/MMS	225-102
<b>f</b> Минимальный диаметр дистальной шейки (при ее наличии)	19	CT	
<b>g</b> Диаметр правой общей подвздошной артерии	10	CT	
<b>h</b> Диаметр левой общей подвздошной артерии	9	CT	
<b>i</b> Диаметр правой наружной подвздошной артерии		CT	
<b>j</b> Диаметр левой наружной подвздошной артерии		CT	
<b>k</b> Расстояние от нижней почечной артерии до правой внутр. подвад. артерии		Angio/MPR/MMS	
<b>l</b> Расстояние от нижней почечной артерии до левой внутр. подвад. артерии		Angio/MPR/MMS	
<b>m</b> Расстояние покрытия правых подвздошных артерий	55-60	Angio/MPR/MMS	
<b>n</b> Расстояние покрытия левых подвздошных артерий	60	Angio/MPR/MMS	
<b>o</b> Угол наклона проксимальной шейки ( $\leq 60$ )	0°	Angio/MPR/MMS	APLAT

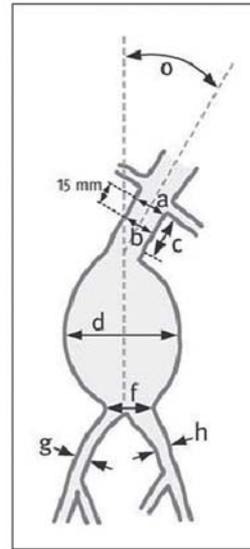
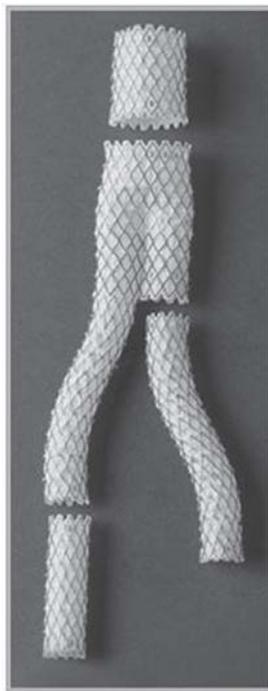
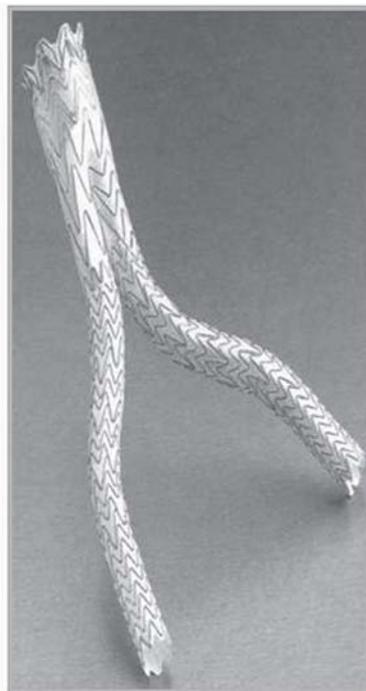


Рис. 3. Расчеты размеров эндопротеза.



AneuRx  
Medtronic



Excluder - Gore



Zenith - Cook



Powerlink - Endologix

Рис. 4. Наиболее часто используемые эндопротезы.

нальный перешеек, подвздошные артерии), о максимальном диаметре аневризмы, наличии тромбов и кальцификации. Для точных измерений длины, визуализации висцеральных и подвздошных артерий применяют ангиографию с использованием маркированного катетера (рис. 1, 2).

По данным ангиографии и КТ готовят расчеты размеров эндопротеза (рис. 3).

**Конструкции стент-шунтов.** В проведенных нами операциях мы использовали артериаль-

ный бифуркационный стент-графт «Эксклюдер». Эндопротез «Эксклюдер» является продуктом третьего поколения с оригинальной системой доставки и имплантации. Эндопротез имеет саморасширяющуюся структуру. Стент покрыт сверхтонким волокном из PTFE, имеет нитиновую основу. Для снижения возможной диффузии через эндопротез предложена усовершенствованная модель эндопротеза с тройным слоем материала, так называемая low permeability версия. Боль-

шинство стент-графтов имеют модульную конструкцию. Первая часть, подлежащая имплантации, — это подпочечный ствол с ипсилатеральной подвздошной частью. Вторая — подвздошный сегмент, подлежащий имплантации из контралатеральной паховой области (рис. 4).

**Технология имплантации.** Для имплантации бифуркационного эндопротеза выполняется артериотомия бедренной артерии, поскольку внешний диаметр доставляющей системы составляет от 5,5 до 6 мм. Стент-графт продвигается по подвздошным артериям под рентгеноскопическим контролем по жесткому проводнику. После визуализации почечных артерий эндопротез необходимо доставить и установить в максимальной близости к почечным артериям. Баллонная дилатация инфраренального перешейка и зоны имплантации в подвздошной артерии необходима для обеспечения надежной герметизации аорты стент-графтом.

Важным элементом процедуры является правильная установка второго подвздошного сегмента протеза. Контралатеральный сегмент вводится посредством доставляющей системы 12F—18 F (3,3 мм—6 мм). После корректной установки контралатеральной части стента, протез позиционируется с помощью сверхжесткого проводника. После баллонной дилатации подвздошного сегмента проводится контрольная ангиограмма, что позволяет убедиться в выключении аневризмы и отсутствии эндоподтеканий (рис. 5).

**Эндоподтекания.** Наш собственный опыт насчитывает 17 имплантаций эндопротезов при аневризме брюшного отдела аорты. Размеры аневризм находились в пределах 4,3—7,2 см.

Возраст больных колебался от 52 до 78 лет, больных мужского пола было 14. Пятеро больных перенесли ранее вмешательство на коронарных артериях (3 стентирования и 2 АКШ). Для того, чтобы выполнить эти операции были обследованы 39 больных с ААА. 22 больных не подошли для эндоваскулярного вмешательства.

Всем больным (n=17) успешно имплантированы бифуркационные эндопротезы. Среди значимых осложнений были отмечены кровопотеря из места доступа и дислокация контралатеральной ножки. У четверых больных после имплантации при контрольной ангиографии были зафиксированы эндолики. Однако уже через семь дней после операции в соответствии с результатами ультразвукового исследования эндоподтекания зафиксированы у двоих пациентов. У этих же больных эндоподтекания были зафиксированы и через три месяца. При этом размер аневризм не увеличился и оставался в среднем — 4,9 см до эндопротезирования и 4,4 см после. Всем больным через три и шесть месяцев после эндопротезирования была выполнена контрольная КТ (рис. 6).

Эндоподтекания после эндоваскулярного протезирования определяются как наличие кровотока в аневризматическом мешке снаружи от прутьев эндографта.

Выделяют 5 типов эндоподтеканий:

Тип 1 — эндоподтекание в месте проксимального или дистального прилегания эндопротеза.

Тип 2 — эндоподтекания непосредственно не связанные с эндопротезом и возникающие вследствие кровотока по боковым ветвям аорты.

Тип 3 — нарушение целостности протеза или рассоединение его частей.

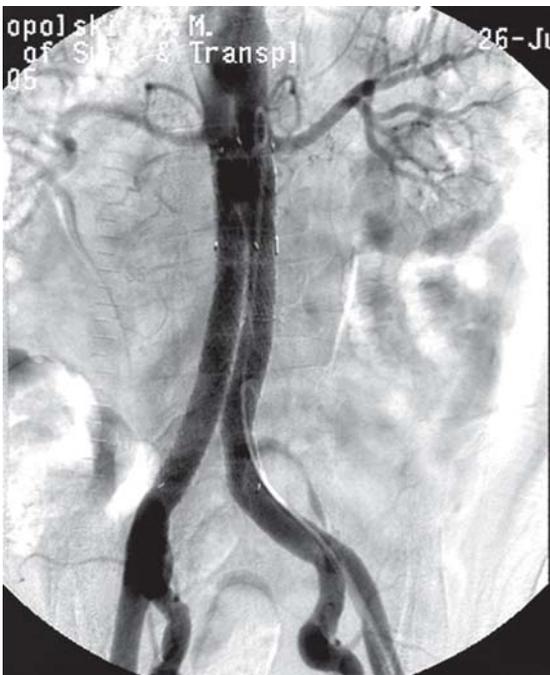


Рис. 5. Контрольная ангиограмма.

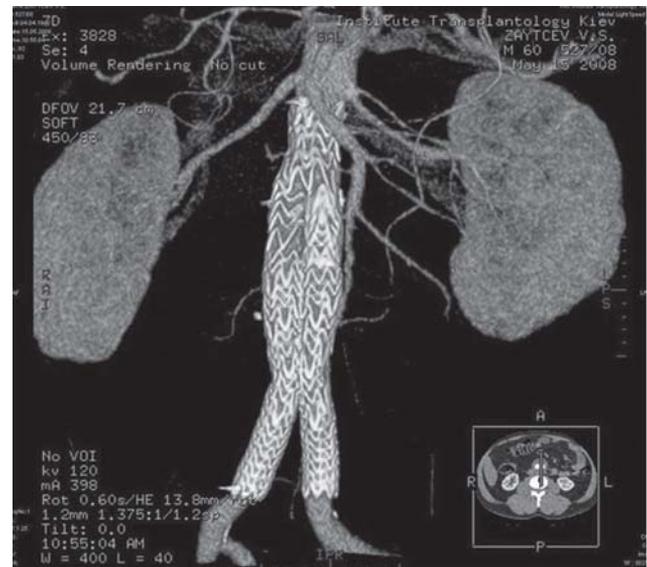


Рис. 6. Результат контрольной КТ через 3 мес. после имплантации эндопротеза.

Тип 4 — эндоподтекания в виду порозистости протеза или подтекания в местах швов.

Тип 5 — эндотензия.

Эндоподтекания также подразделяются на первичные (в случае, если диагностируются в первые 30 дней после эндопротезирования) и вторичные (если выявляются в период более 30 дней). Эндоподтекания выявляются в процессе наблюдения за больными и определяются, как правило, с помощью двух основных методов — ультразвуковой диагностики и компьютерной томографии. Ценность магнитно-резонансной томографии несколько ниже, особенно при использовании эндопротезов со стальной основой.

Лечение эндоподтеканий варьиabelно, однако существуют некоторые общие принципы. Общепринято, что эндолики, непосредственно связанные с эндопротезом, должны быть устранены быстро и везде, где это возможно. Проксимальные и дистальные эндоподтекания первого типа могут быть курированы установкой специальных удлинителей эндопротеза или баллон-расширяемых стентов. Третий тип эндоподтеканий устраняется установкой соединительного эндографта, позволяющего восстановить целостность эндопротеза. Целесообразность лечения эндоподтеканий второго типа дискутабельна; у больных, со вторым типом эндоликов, вошедших в базу EUROSTAR, повышенная частота разрывов аневризмы зарегистрирована не была. Предоперационная эмболизация больших боковых ветвей в предупреждении второго типа эндоподтеканий оказалась малоэффективной. Четвертый тип эндоликов должен курироваться совершенствованием эндографта. Пятый тип — эндотензия регистрируется в случае, когда отмечается увеличение размера аневризматического мешка без видимых источников эндоподтекания. Выбор тактики у этих пациентов непрост, требуется детальное исследование микроликов,

пропотевания через тромб, верификации целостности эндопротеза и др.

Общепринятым является лечение первого и третьего типа эндоподтеканий [16].

**Перспективные направления.** Последние несколько лет в клиническую практику внедряются так называемые фенестрированные эндопротезы. Фенестрированные эндографты призваны преодолеть проблемы короткой и неподходящей шейки аневризмы путем увеличения площади позиционирования эндопротеза и предохраняют кровотоки по почечным и висцеральным артериям. Исследования свидетельствуют, что такая техника целесообразна у некоторых пациентов с анатомией шейки, неподходящей для стандартного эндопротезирования.

Вот некоторые положения по применению фенестрированных эндографтов:

Фенестрированные графты могут применяться только для инфраренальных аневризм в случае, если шейка аневризмы не подходит для стандартной процедуры эндопротезирования. Диаметр шейки в месте анастомозирования с эндографтом должен быть не более 31 мм и не менее 19 мм. Необходимо выполнение рутинного стентирования почечных артерий через фенестрации. Фенестрации рекомендованы для сосудов 4 мм и более в случаях, когда возможно стентирование. Эндопротезирование с применением фенестрированных эндографтов применяется при наличии ангиографической аппаратуры большой разрешающей способности и квалифицированной бригады хирургов, имеющих опыт эндопротезирования аорты и стентирования почечных артерий. Фенестрированный эндопротез может быть применен в случаях, если риск эндопротезирования меньше риска открытой хирургической операции [14].

## Литература:

1. Володось Н.Л., Карпович И.П., Троян В.И. с соавт. Новый метод лечения аневризм грудной, брюшной аорты и магистральных артерий с помощью самофиксирующегося синтетического протеза. // Сборник научных работ «Диагностика и хирургическое лечение аневризм аорты» - Майкоп — 1992 — с. 91 — 95.
2. Сухарев И.И. Хирургия атеросклероза брюшной части аорты и периферических артерий у больных с сахарным диабетом. // Киев—1995—295 с.
3. Baril D.T., Palchik E., Carroccio A., et al. Experience with endovascular abdominal aortic aneurysm repair in nonagenarians. // Journ of Endovasc. Therapy — 2006 — 13 — 3, p.330-338
4. Drury D., Michaels J.A, Jones L. et al. Systematic review of recent evidence for safety and efficacy of elective endovascular repair in the management of infrarenal abdominal aortic aneurysm. Br.J.Surg. 2005; 92:937 — 946.
5. Eton D., Warner D., Owens C. Results of endoluminal grafting in an experimental aortic aneurysm model. // J. Vasc. Surg. — 1996 — 23 — p.19-31.
6. Greenhalgh R. M. Toward vascular and endovascular consensus. // Biba Publishing — 2005 — 12p.
7. Jonson K.V., Scobie T.K. Multicenter prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysm. Population and operative management. // J. Vasc. Surg. — 1988 — 7 — p. 69-81.
8. Leurs L.J., Hobo R., Buth J. The multicenter experience with a third-generation endovascular device for abdominal aortic aneurysm repair. // J.Cardiovasc.Surgery, — 2004 — 45, N4 — p.293 — 300.
9. Mehta M., Darling C., Chang B. Et al. Does Sac Size Matter? Finding based on surgical exploration of excluded abdominal aortic aneurysms. 2005 -12, N2: p 183-189.

10. Motsumura J.S., Brewster D.C., Makaroun M.S. et al. A multicenter controlled clinical trial of open versus endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. // *J.Vasc. Surg.* — 2003 — 37: 262-71.
11. Parodi J.C., Marin M.L., Veith F.J. Transfemoral, endovascular stented graft repair of an of abdominal aortic aneurysms.// *Arch. Surg.* — 1995 — 130 — p. 49-52.
12. Peppelenbosch N., Buth J., Harris P.I. et al. Diameter of abdominal aortic aneurysm and outcome of endovascular aneurysm repair: does size metter? A report from EUROSTAR. *J.Vasc.Surg* 2004 — 39: 288-97.
13. Shah D.M., Chang R.B., Paty P.K. Treatment of abdominal aortic aneurysms by exclusion and bypass, an analysis of outcome.// *J. Vasc. Surg.* — 1991 —13 — p.15-22.
14. Semmens J.B., Lawrence — Brown M., Hartley D.E. et.al. Outcomes of fenestrated endografts in the treatment of abdominal aortic aneurysm in Western Australia.// *Journ of Endovasc.Therapy* — 2006 — 13 — 3, p.320 -330.
15. Schermerhorn M.L., O'Malley A.J., Jhaveri A. et al. Endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysms in the medicare population. *N.Engl.J.Med.* 2008; 358:464-74.
16. White G.H., Yu W, May J, et al. Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: classification, incidence, diagnosis, and management. *J.Endovasc. Surg.* 1997; 4 : 152-168.
17. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm ( EVAR trial 1): randomized controlled trial. *Lancet.* 2005; 365:2179-2186.

## ЕНДОВАСКУЛЯРНЕ ПРОТЕЗУВАННЯ АНЕВРИЗМ ЧЕРЕВНОГО ВІДДІЛУ АОРТИ

**Фуркало С. Н.**

*Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О. О. Шалімова АМН України*

Ендопротезування аневризм черевного відділу аорти є однією із високотехнологічних і сучасних методик. Показання для виконання цієї операції практично такі ж, як і при традиційній хірургічній корекції: діаметр аневризми більше 4,5 см, документоване збільшення аневризми, симптоматичні аневризми (емболізація, болі, уретральна компресія), руптура.

Комплекс досліджень до операції включає ангіографію, комп'ютерну томографію, ультразвукове сканування. Ці методики дозволяють підібрати відповідний розмір стент-графта.

У статті представлений досвід 17 імплантацій ендопротезів при аневризмі черевного відділу аорти. Розміри аневризм знаходилися в межах 4,3—7,2 см. Вік пацієнтів становив від 52 до 78 років, хворих чоловічої статі було 14 чоловік. П'ятеро хворих перенесли раніше втручання на коронарних артеріях (3 стентування і 2 аорто-коронарних шунтування (АКШ)). Всім хворим успішно імплантовані біфуркаційні ендопротези. Серед істотних ускладнень були відзначені крововтрата з місця доступу й дислокація контрлатеральної ніжки. У чотирьох хворих після імплантації при контрольній ангіографії були зафіксовані ендоліки. Всім хворим через три і шість місяців після ендопротезування виконана контрольна КТ. Відзначено недостовірну тенденцію до зменшення розміру аневризм.

**Ключові слова:** аневризма черевного відділу аорти, ендопротезування.

## ENDOVASCULAR GRAFTING IN TREATMENT OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

**Furkalo S. N.**

*Institute of Surgery and Transplantology of Academy of Medical Sciences of Ukraine*

Endovascular grafting of abdominal aortic aneurysm is of one the most technologically advanced methods of treatment. Indications for this procedure are practically the same as regular surgical correction: aneurysm diameter >4,5 cm, documented AAA growth, symptomatic aneurysms (embolism, pains, urethral compression), rupture.

This report highlights our experience of AAA repair with EXCLUDER — III generation endograft (GORE)

Preoperational investigations included angiography, computer tomography and ultrasound scanning. Our experience consists of 17 cases of endovascular grafting (EVAR), most patients were man of age 52–78 years. All cases were succesfull, without serious complications. In 4 patients were registered endoleaks but without aneurism growing. After 3 and 6 months a repeat investigation, ultrasound scanning and computer tomography were carried out. It was noticed positive dynamic in aneurisma sac. Endoleaks were registered only in 2 patients.

# ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

*Дзяк Г. В.*

*Днепропетровская государственная медицинская академия*

Несмотря на значительное снижение заболеваемости и распространенности ревматизма, проблема диагностики и адекватного лечения больных с ревматической лихорадкой остается актуальной, ведь именно хронические ревматические болезни сердца продолжают занимать ведущее место в формировании приобретенных пороков сердца. В статье дана характеристика возбудителя ревматической лихорадки, указаны основные факторы вирулентности  $\beta$ -гемолитического стрептококка, приведены варианты перекрестных иммунологических поражений при инфекции  $\beta$ -гемолитическим стрептококком. Особое внимание уделено вопросам классификации, клиники и критериям диагностики ревматической лихорадки, подробно описаны большие и малые критерии ревматической лихорадки.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -гемолитический стрептококк, ревматическая лихорадка, классификация, клиника, критерии диагностики, лечение.

Трудно назвать какую-либо другую, кроме ревматизма, патологию, снижение заболеваемости и распространённости которой за последние годы было бы столь стремительным. Как указывает академик РАМН В.А.Насонова, в 1925 году заболеваемость ревматической лихорадкой колебалась от 1810 до 820 случаев на 100 тысяч населения, то в 1996 году — 16 на 100 тысяч населения [3]. Существенное снижение заболеваемости связано с улучшением качества жизни, питания, с введением с начала 50-х годов XX в. бициллиновой профилактики. Заболеваемость в Украине колеблется в пределах: 13,18 в 1998 г.; 16,69 в 1999 г.; 11,2 в 2000 г.; 12,8 на 100 тысяч населения в 2001 г. [2]. Можно констатировать,

что достигнут успех. Однако, вспышки ревматической лихорадки в США, России указывают на то, что пока нельзя забывать диагноз ревматической лихорадки и что хронические ревматические болезни сердца продолжают занимать ведущее место в формировании приобретённых пороков сердца [4].

Сегодня не вызывает сомнения роль  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А в возникновении ревматической лихорадки. Еще в 50-е годы XX в. в Украине была издана монография академика Н. Д. Стражеско «Ревматизм и его отношение к стрептококковой инфекции».

Представим основные факторы вирулентности  $\beta$ -гемолитического стрептококка (табл. 1).

*Таблица 1*

## Основные факторы вирулентности $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А

Факторы	Локализация	Действие	Значение в патофизиологии
Гиалуроновая кислота	Капсула	Мукоидное обволакивание	Защита от фагоцитоза
М-протеин	Клеточная стенка	Прилипание к слизистой	Колонизация, защита от фагоцитоза
Липотейхоевые кислоты	Клеточная стенка	Прилипание к слизистой	Колонизация
Протеиназа	В цитоплазме	Разрушение белков	Некротизирующий фактор
Пирогенные (эритрогенные) экзотоксины	В цитоплазме	Стимуляция генерации TNF, IL-1	Скарлатинозные токсины
ДоРН-аза (деоксирибонуклеаза В)	В цитоплазме	Расщепление до РН кислот	Фактор распространения
Стрептокиназа	В цитоплазме	Активность фибринолизина	Фактор распространения

Необходимо отметить, что поиск «ревмато-генных» штаммов стрептококка продолжается и сегодня. Вспышка ревматической лихорадки в воинских частях и вновь созданных коллективах наблюдается после ангины у 3% пациентов. Установлено, что эпидемические вспышки характеризовались наличием М3, М5, 18, 19, 24 типов β-гемолитического стрептококка [3].

Возврат инвазивных стрептококковых заболеваний связан со сменой циркулирующих в популяции серотипов возбудителя: на смену М-типам 2, 4, 12, 22 и 49 пришли М-типы 1, 3, 5, 6, 18, 24, 28, известные как ревматогенные и токсигенные [1]. Соответственно возросла заболеваемость ревматической лихорадкой и токсикоинфекциями (токсический тонзиллофарингит, скарлатина и синдром токсического шока).

Возбудителя отличает «многоликость» (более 100 серотипов по М-белку; выделяют ревматогенные и нефритогенные типы) и политропность к разным тканям организма. Сегодня известны 9 суперантигенов стрептококка группы А и ещё 11 других факторов патогенности, которые во многом и определяют полиморфизм и тяжесть клинических форм болезни. За последние годы открыты такие суперантигены, как экзотоксин F (митогенный фактор), стрептококковый суперантиген (SSA), эритрогенные токсины SpeX, SpeG, SpeH, SpeJ, SpeZ, Sme Z-2. Все они могут взаимодействовать с антигенами главного комплекса гистосовместимости II класса, экспрессированными на поверхности антигенпрезентирующих клеток, и вариabельными участками В-цепи Т-лимфоцитов, вызывая их пролиферацию и мощный выброс цитокинов, особенно таких, как фактор некроза опухоли и интерферон.

Таким образом, «ревматогенный» стрептококк характеризуется высокой контактностью, быстрой передачей инфекции от больного к здоровому организму, и имеет все признаки инвазивного, вирулентного микроба [1]. Наличие на

молекуле М-протеина эпитопов, перекрёстно реагирующих с миозином, белками синовиальной и мозговой тканей, способствует развитию перекрестных иммунологических поражений при инфекции β-гемолитическим стрептококком (табл. 2).

Известно, что М-протеин обладает свойствами суперантигена, индуцирующего эффект аутоиммунитета. Это подтвердило концепцию молекулярной мимикрии как ведущего патогенетического фактора реализации стрептококковой инфекции в ревматической лихорадке. При ревматической лихорадке резко повышается уровень ИЛ-1, неоптерина, ФНОα. Большое значение в развитии имеют генетические и средовые факторы. Важным фактором установления предрасположенности к ревматической лихорадке явилось открытие аллоактивных β-лимфоцитов (Д 8/17). Доказано, что носительство Д 8/17, кровное родство с больным ревматизмом, молодой возраст и женский пол являются главными факторами развития ревматизма. Интересны данные по позитивной ассоциации ревматической лихорадки и антигенам HLA. Установлена связь этого заболевания с антигеном HLADR4 HLADR2 HLAB5 [3].

Сегодня создана классификация острой ревматической лихорадки, которая позволяет врачам объективно оценить собственные знания и избавиться от устаревших формулировок и терминов, максимально приблизившись к современному уровню диагностики и правильной терминологии.

Классификация болезней — понятие динамическое, отражающее достижения фундаментального и прикладного значения, полученные за определённый промежуток времени, которые ложатся в основу разработки номенклатуры и терминологии, наиболее полно отражающих познание сущности патологических процессов. Номенклатура и классификация — два тесно свя-

Таблица 2

**Перекрестные иммунологические поражения при инфекции β-гемолитическим стрептококком**

Антигены тканей человека	Компоненты структуры ВГСА	Источник
Аутоэпитоп Т-клеток	М-протеин	Pruksakorn et al. 1994
Клапаны сердца	Гликопротеин клеточной стенки	Kaplan et al. 1964
Миозин и тропомиозин	М-протеин	Eichbaum et al. 1994
Миозин и HLA класс II	Белок 67 kDA	Kil et al. 1994
Цитоплазма нейронов зоны субталамуса и хвостатого ядра	Цитоплазматическая мембрана	Husby et al. 1976
Белки тканей головного мозга	М-протеин	Bronze et al. 1993
Синовиальная оболочка и хрящ	М-протеин	Baird et al. 1991

заних поняття. Номенклатура необхідна для найбільш обоснованого позначення хвороб, а класифікація — їх групування [3, 5].

Представимо історичні аспекти термінології гострої ревматическої лихорадки. Що таке ревматизм? Це величезна кількість захворювань з багатозначною етіологією, з багатьма локалізаціями во всіх частинах не тільки органів руху (сугавів, зв'язок, м'язів, сухожилів, кісток), але й во багатьох внутрішніх органах і в різних частинах нервової системи.

Для нас абсолютно ясно, що більше або менше окресленої є картина гострого сугавного ревматизму (М. П. Кончаловський, 1929),

В 1929 г. існували різні номенклатури і визначення гострої ревматическої лихорадки.

Німецька номенклатура: Гострий сугавний ревматизм

Англійська номенклатура: Ревматическа лихорадка

Французька номенклатура: Гострий сугавний ревматизм

В 1932 році В. Т. Талалаєв дав наступне визначення: «Гострий ревматизм — самостійна нозологічна одиниця, особа хвороба, головною основою якою є спеціальне ураження серцево-сугавної системи, а головною клінічним і анатомічним симптомом — специфічний кардит (ендоміокардит); ураження сугавів не є обов'язковим, і гострий ревматизм може протікати, як з ураженням сугавів, так і без нього», — і запропонував клініко-анатомічну

класифікацію. Єдиний принцип, який повинен бути покладено в основу класифікації — специфічна мікропатологія з ревматическим кардитом во голові, поза якого для нас поки не існує гострого ревматизму:

- Серцево-сугавна система: ендокардит, лабільність міокардіальної діяльності, під час переходяча в міокардіальну інсугієнцію. Лихорадочна реакція — субфебрильна (при відсутності інших уражень).

- Ревматическі полісерозити: перикардит в поєднанні з міокардитом і лихорадкою.

- Поліартрит з лихорадкою.

Таким чином, ревматическе ураження серцево-сугавної системи, ревматический полісерозит (перикардит на першому місці) і поліартрит — це «міцна ревматическа триада», яка складає основу клініко-анатомічної класифікації гострого ревматизму [5].

Головною формою гострого ревматизму є ті клінічні випадки, де існує наявна повна ревматическа триада або виявлена неповна триада, але з поліартритом і ураженням серцево-сугавної системи.

В 1964 г. на спеціальному симпозіумі Всесоюзного антивревматического комітету в Москві була прийнята нова номенклатура і класифікація ревматизму, зробивши ряд важливих доповнень і уточнень в класифікацію, затверджену комітетом в 1956 г. Нова класифікація потребує формулювання визначення хвороби (діагнозу) по чотирьом головному критеріям:

Таблиця 3

Робоча класифікація і номенклатура ревматизму (1990)

Фаза хвороби	Клініко-морфологічна характеристика уражень		Характер течення	Стойність кровообігу, стадія
	Серця	Других систем і органів		
Активна: I, II, III ступінь	Ревмокардит: — первічний* — повертний (без порока клапанів)** — виражений — помірний — слабкий	Поліартрит, поліартралгії	Гостре  Підостре  Затяжне  Непрерывно-рецидивуюче  Латентне	НК 0  НК I  НК IIА  НК IIБ  НК III
		Мала хорея		
		Абдоминальний синдром і інші серозити		
Неактивна	Ревмокардит повертний з пороком серця Порок серця (який) Міокардіосклероз ревматический Без явних серцевих змін	Кольцевидна еритема		
		Ревматическі вузлики		
		Ревматическа пневманія		
		Цереброваскулит		

Примечания:

\* — по возможности уточнить ведущую локализацию поражения сердца (миокардит, эндокардит, перикардит);

\*\* — указать количество перенесенных приступов.

1. Фаза болезни — активная, неактивная.
2. Клинико-анатомическая характеристика поражения — на первом месте поражение сердца, на втором — другие локализации.
3. Характер течения болезни (острый, подострый, затяжной, непрерывно рецидивирующий и латентный).
4. Состояние кровообращения.

В дальнейшем, в начале 1990-х годов, был подготовлен уточненный проект классификации и номенклатуры, в котором основные изменения касались группировки ревмокардита без порока сердца, а также была констатирована возможность полного излечения больного, что было отражено в графе «неактивная фаза — без признаков сердечных изменений» (табл. 3).

Однако по мере практического применения классификации стало очевидным, что клиническо-временной принцип выделения вариантов течения, устанавливаемых при выписке больного из стационара (до 3 месяцев — острое течение, до 6 месяцев — подострое, до 12 месяцев — затяжное и т. д.), утратил значимость как в диагностическом, так и в терапевтическом аспекте. Оправдало себя лишь выделение острого и по началу (лихорадка, полисиндромность), и по прогрессированию течения, что соответствовало понятию ОРЛ. Более строгим стал подход к латентному (т. е. без ОРЛ в анамнезе) формированию порока сердца, поскольку широкое использование ЭхоКГ позволяло часто выявлять пролапс митрального клапана, врожденную патологию хорд. У больных с «латентным ревматизмом» при последующем инструментальном обследовании диагноз последнего нередко отвергался. Более того, было показано, что такая клапанная патология, как латентно сформированный митральный стеноз, ранее считавшийся исходом только ревматического процесса, может наблюдаться и при пер-

вичном антифосфолипидном синдроме.

Предыдущие классификации предусматривали разделение «активной фазы ревматизма» на три степени, различающиеся главным образом по особенностям воспалительного процесса в пораженных органах и системах. При этом клинико-лабораторные данные отражали выраженность экссудативного компонента воспаления и острофазовых белковых реакций. В настоящее время такая градация признана нецелесообразной, учитывая отсутствие жестких, однозначно трактуемых критериев, присущих каждой из степеней активности.

Таким образом, в наступившем XXI веке назрела явная необходимость пересмотра классификации и номенклатуры рассматриваемой нозологической формы (табл. 4). Так, термин ОРЛ (острая ревматическая лихорадка, а не ревматизм) представляется наиболее оправданным, поскольку он направляет внимание врача на выяснение связи с инфекцией, вызванной БГСА, а также необходимости назначения антибиотиков для эрадикации этой инфекции в остром периоде (первичная профилактика) и предотвращения повторных атак (вторичная профилактика).

Ревматическая лихорадка — постинфекционное осложнение А-стрептококкового тонзиллита (ангины) или фарингита в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани, с преимущественной локализацией в сердечно-сосудистой системе (ревмокардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающееся у предрасположенных лиц, главным образом молодого возраста (7—15 лет), в связи с аутоиммунным ответом организма на антигены стрептококка и перекрестной реактивностью со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии).

Таблица 4

Классификация ревматической лихорадки (АРР, 2003)

Клинические варианты	Клинические проявления		Исход	Стадия НК	
	Основные	Дополнительные		КСВ*	НУНА**
Острая ревматическая лихорадка	Кардит	Лихорадка	Выздоровление	0	0
Повторная ревматическая лихорадка	Артрит	Артралгии	Хроническая ревматическая болезнь сердца:	I	I
	Хорея	Абдоминальный синдром	— без порока сердца***	IIА	II
	Кольцевидная эритема	Серозиты	— порок сердца****	III	III
	Ревматические узелки			IV	IV

**Примечания:**

\* — по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко;

\*\* — функциональный класс по НУНА;

\*\*\* — возможно наличие поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок без регургитации, которое уточняется с помощью Эхо-КГ;

\*\*\*\* — при наличии впервые выявленного порока сердца необходимо, по возможности, исключить другие причины его формирования (инфекционный эндокардит, первичный АФС, кальциноз клапанов дегенеративного генеза и др.).

## Критерии Киселя-Джонса, применяемые для диагностики лихорадки (в модификации АРР, 2003)

Большие критерии	Малые критерии	Данные, подтверждающие предшествовавшую А-стрептококковую инфекцию
Кардит Полиартрит Хорея Кольцевидная эритема Подкожные ревматические узелки	Клинические: Артралгия Лихорадка Лабораторные: Повышенные острофазовые белки СОЭ С-реактивный белок Инструментальные: Удлинение интервала PR на ЭКГ Признаки митральной и/или аортальной регургитации при Доплер-ЭхоКГ	Позитивная А-стрептококковая культура, выделенная из зева, или положительный тест быстрого определения А-стрептококкового антигена.  Повышенные или повышающиеся титры противострептококковых антител

В практическом плане очень важны критерии диагностики ревматической лихорадки (табл. 5).

Наличие двух больших критериев или одного большого и двух малых в сочетании с данными, документировано подтверждающими предшествующую инфекцию стрептококками группы А, свидетельствуют о высокой вероятности ОРЛ.

**Кардит** — поражение сердца по типу вальвулита (преимущественно митрального, реже — аортального клапана), проявляющееся органическим сердечным шумом, возможно в сочетании с миоперикардитом. Симптомы ревматического вальвулита: дующий связанный с I тоном систолический шум апикальной локализации (митральная регургитация); низкочастотный мезодиастолический шум в митральной области; высокочастотный убывающий протодиастолический шум, выслушиваемый вдоль левого края грудины (аортальная регургитация). При отсутствии вальвулита ревматическую природу миоперикардита следует трактовать с большой осторожностью.

**Ревматический полиартрит** — мигрирующий полиартрит преимущественно крупных и средних суставов (коленных, голеностопных, реже — локтевых, плечевых, лучезапястных). Преобладающая форма поражения в современных условиях — преходящий олигоартрит и реже — моноартрит. Отличается доброкачественностью и быстрой полной регрессией воспалительных изменений в суставах под влиянием современной противовоспалительной терапии. При стойком симметричном артрите крупных суставов, недостаточном ответе на терапию НПВП и отсутствии четких клинико-инструментальных признаков кардита, следует иметь в виду постстрептококковый реактивный артрит. Артрит после инфекции стрептококками группы С и G не относится к ревматическому, в связи с чем необходимо типирование стрептококка.

**Ревматическая хорея** — поражение нервной системы, характеризующееся пентадой синдромов, наблюдающихся в различных сочетаниях:

- хореические гиперкинезы;
- мышечная гипотония (вплоть до дряблости мышц с имитацией параличей);
- расстройства статики и координации;
- сосудистая дистония;
- психопатологические явления.

**Кольцевидная эритема** — бледно-розовые кольцевидные высыпания диаметром от нескольких миллиметров до 5—10 см с преимущественной локализацией на туловище и проксимальных отделах конечностей (но не на лице); имеет транзиторный мигрирующий характер, не возвышается над уровнем кожи, не сопровождается зудом или индурацией, бледнеет при надавливании, быстро регрессирует без остаточных явлений (пигментаций, шелушения, атрофических изменений).

**Подкожные ревматические узелки** — округлые, малоподвижные, безболезненные, быстро возникающие, различных диаметров на разгибательной поверхности суставов, в области лодыжек, ахилловых сухожилий, остистых отростков позвонков, затылочной области *gallea aroneurotica* с циклом обратного развития от 2 недель до 1 месяца.

#### Выздоровление:

- обратное развитие клинической симптоматики;
- нормализация лабораторных показателей;
- отсутствие остаточных изменений.

**Хроническая ревматическая болезнь сердца** — заболевание, характеризующееся поражением сердечных клапанов в виде поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок или порока сердца (недостаточность и/или фиброз), сформировавшегося после перенесенной ОРЛ.

#### Особые случаи:

- изолированная («чистая») хорея — при исключении других причин (в т. ч. PANDAS или АН-НАС аутоиммунные нейропсихические нару-

- шения, ассоциированные со стрептококком);
- затяжной (поздний) кардит — растянутое во времени (более 2-х месяцев) развитие клинических и инструментальных симптомов вальвулита — при исключении других причин;
  - повторная ОРЛ на фоне хронической ревматической болезни сердца.

В диагностике и дифференциальной диагностике ОРЛ нередко возникают затруднения, связанные с интерпретацией результатов исследований, направленных на подтверждение предшествовавшей развитию заболевания БГСА-инфекции глотки.

Основные положения, позволяющие наиболее верно трактовать полученные данные, заключаются в следующем:

1. Позитивная БГСА-культура, выделенная из зева больного, может быть доказательством, как активной инфекции, так и отражением бессимптомного носительства данного микроба.

2. Негативные результаты микробиологического исследования, как и отрицательные данные теста быстрого определения антигена не исключают активную БГСА-инфекцию.

3. Диагностическая значимость исследований противострептококкового иммунитета повышается при одновременном определении двух типов антител (антистрептолизин-О, антидезоксирибонуклеаза-В), однако следует помнить, что повышение уровня вышеуказанных антител может наблюдаться после глоточных инфекций, вызванных Р-гемолитическими стрептококками группы С или G, не являющимися этиологическими факторами ОРЛ.

4. При позднем кардите или «изолированной хорее» титры противострептококковых антител могут быть нормальными. Повторная атака у больных с ревматическим анамнезом рассматривается как новый эпизод ОРЛ, а не рецидив первого. В этих условиях (особенно на фоне сформированного порока сердца, когда диагностика кардита в значительной степени затруднена), предположительный диагноз повторной ОРЛ может быть поставлен на основании одного «большого» или только «малых» критериев в сочетании с повышенными или повышающимися титрами противострептококковых антител.

Окончательный диагноз возможен лишь после исключения интеркуррентного заболевания и осложнений, связанных с пороками сердца (в первую очередь, инфекционного эндокардита). Хроническая сердечная недостаточность оценивается в соответствии с классификациями Стражеско-Василенко (стадия) и Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (функциональный класс).

Таким образом, представленная классификация ОРЛ направлена на достоверное распознавание болезни, ее раннюю диагностику, а следовательно, и максимально раннее комплексное лечение антибиотиками и противовоспалитель-

ными препаратами с последующим проведением вторичной профилактики.

Как правило, дифференциальный диагноз ОРЛ проводят с инфекционным эндокардитом, ревматическим миокардитом, идиопатическим пролапсом митрального клапана, эндокардитом Либмана-Сакса, постстрептококковым реактивным артритом, синдромом PANDAS и клещевой мигрирующей эритемой.

**Инфекционный эндокардит**, в этиологии которого преобладают зеленящие стрептококки, стафилококки и грам-отрицательные микроорганизмы. В отличие от ОРЛ, при инфекционном эндокардите лихорадочный синдром не купируется полностью только при назначении НПВП; характерны прогрессирующая слабость, анорексия, быстрая потеря массы тела, быстро прогрессирующие деструктивные изменения сердечного клапана (клапанов) и симптомы застойной недостаточности кровообращения; вегетации на клапанах сердца при ЭхоКГ; позитивная гемокультура.

**Неревматический миокардит** чаще имеет вирусную этиологию, характеризуется активным и эмоционально окрашенным характером кардиальных жалоб, отсутствием вальвулита, артрита и выраженных артралгий, диссоциацией клинических и лабораторных параметров, медленной динамикой под влиянием противовоспалительной терапии.

**Идиопатический пролапс митрального клапана**. Большинство больных имеют астенический тип конституции и фенотипические признаки, указывающие на врожденную дисплазию соединительной ткани (воронкообразная деформация грудной клетки, сколиоз грудного отдела позвоночника, синдром гипермобильности суставов, раннее развитие плоскостопия и др.).

**Эндокардит Либмана-Сакса** при СКВ обнаруживается в развернутой стадии заболевания (при наличии других характерных симптомов) и относится к категории признаков высокой активности болезни.

**Постстрептококковый реактивный артрит** может встречаться и у больных среднего возраста, развивается после относительно короткого латентного периода от момента перенесенной БГСА-инфекции глотки, персистирует в течение длительного времени (около 2 месяцев), протекает без кардита и недостаточно оптимально реагирует на терапию противовоспалительными препаратами.

**Синдром PANDAS**. В отличие от классической ревматической хорее, характерна выраженность психиатрических аспектов (сочетание навязчивых мыслей и навязчивых движений), а также значительно более быстрое и полное регрессирование психоневрологической симптоматики только при адекватной противострептококковой терапии.

**Клещевая мигрирующая эритема** — патогномоничный признак ранней стадии лайм-боррелиоза — высыпания (в отличие от кольцевид-

ной эритемы) развиваются на месте укуса клеща, обычно достигают больших размеров (6—20 см в диаметре), часто появляются в области головы и лица (особенно у детей); характерны жжение, зуд и регионарная лимфаденопатия.

#### **Цели лечения ОРЛ:**

- эрадикация БГСА;
- подавление активности воспалительного процесса;
- предупреждение у больных с перенесенным кардитом формирования РПС;
- компенсация застойной сердечной недостаточности у больных РПС.

**Немедикаментозное лечение** ОРЛ включает соблюдение постельного режима на протяжении 2—3 недель после начала болезни и диету, обогащенную белком и витаминами с ограничением углеводов и соли.

**Медикаментозное лечение** ОРЛ включает себя этиотропную и противовоспалительную терапию, а также лечение застойной сердечной недостаточности.

#### Этиотропная (антистрептококковая) терапия

Бензилпенициллин применяют в течение 10 дней у взрослых и подростков по 500 000 — 1 000 000 ЕД 4 раза в сутки внутримышечно, у детей по 100 000 — 150 000 ЕД 4 раза в сутки внутримышечно. В дальнейшем переходят на применение пенициллинов пролонгированного действия в режиме вторичной профилактики. При непереносимости пенициллинов применяют макролиды и линкозамиды.

#### Противовоспалительная терапия

Глюкокортикоиды (ГК) применяют при ОРЛ, протекающей с выраженным кардитом и/или полисерозитами. Преднизолон назначают взрослым и подросткам в дозе 20 мг/сут., детям — 0,7—0,8 мг/кг в один прием утром после еды до достижения терапевтического эффекта (в среднем в течение 2 недель). Затем дозу постепенно снижают (на 2,5 мг каждые 5—7 дней) вплоть до полной отмены. Общая длительность курса составляет 1,5—2 месяца.

Нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (обычно диклофенак) назначают при слабо выраженном вальвулите, ревматическом артрите без вальвулита, минимальной активности процесса (СОЭ < 30 мм/ч), после стихания высокой активности и отмены ГК, при повторной ОРЛ на фоне РПС. Диклофенак назначают взрослым и подросткам по 25—50 мг 3 раза в сутки, детям по 0,7—1,0 мг/кг 3 раза в сутки до нормализации показателей воспалительной активности (в среднем в течение 1,5—2 месяцев). При необходимости курс лечения диклофенаком может быть удлинен до 3—5 месяцев.

#### Лечение застойной сердечной недостаточности

Подходы к терапии застойной сердечной недостаточности у больных ОРЛ и РПС имеют ряд особенностей. В частности, при развитии сердечной декомпенсации как следствия острого вальвулита (что, как правило, бывает только у детей) применение кардиотонических препаратов нецелесообразно, поскольку в этих случаях явный терапевтический эффект может быть достигнут при использовании высоких доз преднизолона (40—60 мг в день). В тоже время больным РПС при застойной сердечной недостаточности и без явных признаков кардита назначение ГК совершенно не оправдано из-за усугубления миокардиодистрофии.

У пациентов с вялотекущим кардитом на фоне РПС при выборе лекарственных средств, применяемых в терапии застойной сердечной недостаточности, следует учитывать их возможное взаимодействие с противовоспалительными препаратами.

Основные группы препаратов, применяемых в лечении застойной сердечной недостаточности у больных ОРЛ и РПС:

- диуретики: петлевые (фуросемид); тиазидные и тиазидоподобные (гидрохлортиазид, индапамид); калийсберегающие (спиронолактон, триамтерен);
- блокаторы кальциевых каналов из группы дигидропиридинов длительного действия (амлодипин);
- бета-адреноблокаторы (карведилол, метопролол, бисопролол);
- сердечные гликозиды (дигоксин).

Дозы и схемы применения вышеуказанных препаратов аналогичны таковым при лечении застойной сердечной недостаточности иной этиологии.

Применение нитратов в комплексном лечении застойной сердечной недостаточности у больных РПС в последнее время значительно снизилось из-за развития толерантности. Нитраты также ухудшают прогноз заболевания у данной категории пациентов.

Вопрос о целесообразности применения ингибиторов АПФ больным ревмокардитом на фоне РПС требует дальнейшего изучения. Известно, что ряд эффектов ингибиторов АПФ при застойной сердечной недостаточности реализуется через активацию синтеза простагландинов и подавления разрушения брадикинина, также обладающего сосудорасширяющей активностью. В то же время основной механизм действия НПВП, являющихся препаратами выбора при повторных атаках ОРЛ, связан с подавлением простагландинов. Следовательно, совместное назначение НПВП и ингибиторов АПФ может привести к ослаблению вазодилатирующего эффекта последних.

**Хирургическое лечение.** Основные показания к хирургическому лечению больных РПС — выраженные клинические проявления порока серд-

ца или его осложнения (застойная сердечная недостаточность III—IV функциональных классов, легочная гипертензия, систолическая дисфункция левого желудочка, стенокардия, фибрилляция предсердий и т.д.). В целом, характер оперативного вмешательства определяется морфологией клапанных изменений и состоянием больного.

**Дальнейшее ведение.** По окончании этиотропного лечения начинается этап вторичной профилактики. Бензатина бензилпенициллин — основное лекарственное средство, применяемое для вторичной профилактики ОРЛ — внутримышечно 1 раз в 3 недели (взрослым и подросткам 2,4 млн ЕД; детям при массе тела менее 25 кг — 600 000 ЕД; детям при массе тела более 25 кг — 1,2 млн ЕД). Длительность вторичной профилактики для каждого пациента устанавливается индивидуально. Как правило, она должна составлять:

- для больных, перенесших ОРЛ без кардита (артрит, хорей) — не менее 5 лет после атаки или до 18-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для больных с излеченным кардитом без порока сердца — не менее 10 лет после атаки или до 25-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для больных со сформированным пороком сердца (в том числе оперированным) — пожизненно.

Наиболее эффективной лекарственной формой бензатина бензилпенициллина является экстенциллин. Исследования, проведенные в Институте ревматологии РАМН, показали, что этот препарат обладает явными фармакокинетическими преимуществами в сравнении с бициллином-5 по основному параметру — длительности поддержания адекватной противострептококковой концентрации бензилпенициллина в сыворотке крови пациентов. Из отечественных препаратов рекомендуется бициллин-1, который назначают в вышеуказанных дозах 1 раз в 7 дней.

В настоящее время бициллин-5 (смесь 1,2 млн ЕД бензатина бензилпенициллина и 300 тыс. ЕД бен-

зилпенициллин прокаина) рассматривается как несоответствующий фармакокинетическим требованиям, предъявляемым к превентивным препаратам, и не является приемлемым для проведения полноценной вторичной профилактики ОРЛ.

Все больные, перенесшие ОРЛ, подлежат диспансерному наблюдению в поликлинике. Необходимо, как минимум, ежегодный контроль показателей воспалительной активности, выраженности клапанной патологии сердца и состояния гемодинамики.

**Прогноз.** Непосредственная угроза жизни в связи с ОРЛ практически отсутствует (за исключением чрезвычайно редких случаев панкардита в детском возрасте). В основном прогноз определяется состоянием сердца (наличие и тяжесть порока, степень застойной сердечной недостаточности). Весьма важны сроки начала терапии, так как при поздно начатом лечении вероятность образования РПС резко увеличивается.

Как видно из представленных данных, клиническая симптоматика не претерпела значительных изменений по сравнению с таковой в 50-е годы XX столетия, когда критерии были описаны А. А. Киселем и Т. D. Jones. Однако, необходимо указать, что ни один диагностический критерий ревматической лихорадки не является строго специфическим. Сохраняются трудности в диагностике, связанные с малой манифестностью кардита. Симптомы, которые уменьшают вероятность диагностики ревматизма: шум в сердце, выявленный в возрасте до 1 года; повреждение новых суставов настало через 1—2 месяца без существенного ухудшения в ранее измененных суставах; три или более атаки артрита или кардита без формирования порока сердца; утренняя скованность в анамнезе; тремор пальцев рук в позе Ромберга; увеличение щитовидной железы.

Таким образом, мы хотели обратить внимание на проблему диагностики ревматизма и еще раз указать место  $\beta$ -гемолитического стрептококка в его возникновении.

## Литература:

1. Анохин В.Н. Современные взгляды на этиологию и патогенез ревматической лихорадки // Российский медицинский журнал. — 1997. - № 4. — С. 4-11.
2. Бенца Т.М. Диагностика и лечение острой ревматической лихорадки // Клиническая антибиотикотерапия. — 2005. - № 3 (35). — С. 16-20.
3. Коваленко В.М. Стан ревматології в Україні: медико-соціальні аспекти та напрямки подальшого розвитку // Український ревматологічний журнал. — 2002. - № 2. — С. 3-8.
4. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭО ТАР — Медна, 2005. — 288 с.
5. Насонова В.А. Ревматическая лихорадка (ревматизм) в XX веке // Терапевтический архив. — 1998. - № 9. — С. 41-44.
6. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. — Москва: Литература, 2003.
7. Ревматичні хвороби в Україні: сучасний стан проблеми і надання медичної допомоги та шляхи покращення. К., 2002, 42 с.
8. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. Под ред. Коваленко В.Н., Шубы Н.М. К., 2002, 214 с.
9. Bisno A.I., Gerber M.A., Cswalthey T.M. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infection Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. — 2002/ - Vol. 35, № 2/ - P. 113-125.
10. Manyamba T, Mayosi B.M. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever // Cochrane Database Syst. Rev. — 2002, № 3. CD002227

# СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Никоненко А. С., Траилин А. В., Никоненко Т. Н., Остапенко Т. И., Поляков Н. Н.  
Запорожская медицинская академия последипломного образования

В обзоре авторы на основании собственного опыта и литературных данных аргументируют необходимость тщательной оценки состояния почечного аллотрансплантата на всех стадиях его жизни. При этом делается акцент на необходимости комплексного подхода к диагностике с применением неинвазивных и инвазивных методов, что будет способствовать продлению срока функционирования почечного аллотрансплантата.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, предсуществующая патология донорской почки, морфологическая диагностика, неинвазивные методы, ранняя и поздняя дисфункция.

Отдаленные результаты трансплантации почки практически не изменились за последние 20 лет, несмотря на значительный прогресс в улучшении кратковременного выживания почечного аллотрансплантата (ПАТ), достигнутый благодаря внедрению более эффективных методов иммуносупрессии. [21]. Причиной этого является хроническое кумулятивное воздействие повреждающих факторов иммунной и неиммунной природы, что ведет к склерозу ПАТ [4, 12, 14] и снижению массы действующих нефронов. Вследствие многообразия повреждающих факторов и их возможных комбинаций, дифференциальная диагностика причины дисфункции ПАТ трудна, особенно в поздние сроки после трансплантации. В этой связи профилактика и ранняя диагностика поражений ПАТ приобретают первостепенное значение. Одним из подходов к решению этих задач является мониторинг состояния ПАТ с применением инвазивных и неинвазивных методов исследования.

## Претрансплантационный этап

Общепринятым методом определения пригодности почки для трансплантации является визуальная оценка трансплантата. Однако некоторые структурные изменения в донорской почке не имеют макроскопических проявлений, и могут быть диагностированы только при микроскопическом исследовании. Поэтому обязательным элементом морфологического мониторинга являются преимплантационные биопсии, которые позволяют оценить состояние донорских почек, и, в случае их пригодности для трансплантации, становятся «биопсией сравнения» для последующих исследований [1, 5, 7, 8, 10].

При заборе почек у донора с небульцимым сердцем часто наблюдаются выраженные ишемические повреждения (ИП). При сочетании ИП с признаками предсуществующей патологии в донорских почках, они не рекомендуются для трансплантации [8]. В Запорожском центре

трансплантации в последние годы большинство почек для пересадки были получены от доноров с бьющимся сердцем, характеризующихся меньшей степенью ИП. Тем не менее, не ИП, а, в основном, предсуществующая патология, оказывает влияние на результаты трансплантации [9].

В нашем трансплантационном центре в рамках программы морфологического мониторинга исследуются биоптаты ПАТ, полученные на донорском и интраоперационном этапах. Это позволяет оценить пригодность почки для трансплантации, а в посттрансплантационном периоде помогает своевременно распознать предсуществующие, возвратные и *de novo* поражения ПАТ [1, 8, 9]. Целью интраоперационных биопсий является оценка степени ишемически-реперфузионного повреждения ПАТ. Кроме того, полученные данные имеют и прогностическое значение.

Начальная функция ПАТ в раннем послеоперационном периоде может значительно варьировать: от немедленной (НФА) до отсроченной (ОФА). В группу ОФА мы относим пациентов, которым проводилась хотя бы одна процедура диализа в первую неделю после трансплантации; в группу с замедленной функцией ПАТ (ЗФА) — пациентов, у которых уровень креатинина крови превышал 600 мкмоль/л на третий день после трансплантации и/или 300 мкмоль/л на седьмой день после трансплантации. Пациенты, у которых функция ПАТ не отвечает вышеуказанным критериям, относятся в группу с НФА.

Установлено, что предсуществующие изменения в донорских почках практически одинаковы у пациентов с ОФА и ЗФА без потребности в диализе (ЗФА без Д) и выражены в большей степени, чем у пациентов с НФА (табл. 1). Кроме того, выявлены морфологические предикторы развития ОФА и ЗФА [9].

Так, в результате анализа показано, что независимым предиктором риска развития ЗФА является клеточность клубочков ( $OR=2,47, 1,23-4,97, p=0,010$ ). Гиперклеточность может иметь место

Таблиця 1

**Сравнительная оценка морфологических изменений  
в донорских почках у реципиентов с НФА, ОФА и ЗФА без Д**

Оцениваемые параметры	НФА (n=55)	ЗФА	
		ЗФА без Д (n=7)	ОФА (n=13)
Тяжесть ИП до реперфузии	2,3±0,6	2,7±0,5	2,3±0,7
Тяжесть ИП после реперфузии	3,0±0,4	3,0±0,0	2,7±0,5
Степень интерстициального фиброза (ИФ)	1,1±0,5	1,8±0,5*	1,3±0,7
Степень атрофии канальцев (АК)	1,2±0,7	1,2±0,5	1,1±0,7
Степень утолщения базальных мембран клубочков (БМ)	1,8±0,9	1,8±0,8	2,6±1,2*
Степень увеличения мезангиального матрикса (ММ)	1,7±0,9	1,8±1,0	2,2±1,1
Клеточность клубочков	0,4±0,5	0,7±0,5	0,8±0,4*
Глобально склерозированные клубочки (%)	3,2	11,9§	6,3
Степень артериосклероза	0,9±1,0	2,8±1,3*	1,0±0,9
Степень артериологиалиноза	0,7±1,0	2,1±1,9	1,8±1,7*

**Достоверность отличий по отношению к группе пациентов с НФА:**

\* — отличия достоверны с использованием U-критерия Манна-Уитни;

§ — отличия достоверны с использованием критерия  $\chi^2$

при воспалительном поражении донорских почек, о чем свидетельствует достоверная связь гиперклеточности с утолщением БМ ( $R=0,56$ ,  $p<0,001$ ) и увеличением ММ ( $R=0,51$ ,  $p<0,001$ ).

Гиперклеточность клубочков может также быть следствием ИП донорской почки, обусловленного длительным агональным периодом. Ранее мы показали присутствие в ПАТ на момент пересадки (рис. 1 а, 1 б) активированных CD45R0 + Т-лимфоцитов и CD68 + моноцитов [5, 6]. Таким образом, можно предположить, что пациенты, у которых отмечается значительная инфильтрация клубочков ПАТ лейкоцитами, имеют более высокий риск развития острого отторжения (ОРО) в ранний послеоперационный период и соответствующее нарушение начальной функции ПАТ. Установлено, что в некоторых случаях ОФА действительно ассоциируется с ОРО, поэтому отдельные центры для предотвращения ОФА используют анти-лимфоцитарную терапию [27]. Эти данные подтверждают необходимость прогнозирования риска нарушения начальной функции ПАТ и отбора пациентов, которые нуждаются в модулировании терапевтической тактики.

Достоверного независимого влияния ни одного из параметров на риск развития ОФА не было установлено, тогда как степень артериосклероза была выявлена в качестве независимого предиктора ЗФА без Д ( $OR=2,80$ ,  $1,12-7,04$ ,  $p=0,025$ ). Эти данные согласуются с наблюдениями [28], в которых отмечено, что уровень креатинина сыворотки в ранние сроки после операции был выше у пациентов с признаками артериосклероза в донорских почках. Таким образом, наши данные свидетельствуют, что начальная функция ПАТ

зависит от исходного состояния донорской почки, что согласуется с данными других исследователей [18, 28].

Нами выработан критерий идентификации пациентов с ЗФА в раннем послеоперационном периоде: уровень креатинина крови  $> 600 \mu\text{mol/l}$  на третий день после трансплантации и/или  $> 300 \mu\text{mol/l}$  на седьмой день после трансплантации, и выявлены гистологические предикторы этого раннего осложнения: гиперклеточность клубочков и артериосклероз.

С целью снижения частоты нарушения функции ПАТ целесообразно непосредственно после изъятия органов (особенно от пожилых доноров) выполнять биопсийное исследование для оценки состояния органа и определения риска нарушения функции ПАТ. Минимизировать риск можно путем сокращения времени холодовой ишемии, подбора оптимальной пары донор-реципиент, применением противоишемической и антирадикальной защиты во время операции, отказом от нефротоксических агентов [16, 27].

Установлено, что почки у пациентов с ЗФА, вне зависимости от потребности в проведении диализа, изначально имеют сходные гистопатологические изменения. Это является одним из объяснений, почему нарушение начальной функции ПАТ, даже не требующее проведения диализа, повышает риск ранних и поздних посттрансплантационных осложнений [16, 27, 30]. Поэтому необходим тщательный мониторинг состояния пациентов с ЗФА (аналогично наблюдению за пациентами с ОФА). В случае выявления ЗФА, что может быть сделано уже на третий день после операции, терапевтическая тактика нуждается в коррекции [16, 20, 27].

### Посттрансплантационный этап

В ранний период после операции необходим тщательный мониторинг состояния ПАТ путем оценки в динамике его азото- и водовыделительной функции и результатов общеклинических исследований, что помогает выделить пациентов с ОФА и ЗФА. Среди причин нарушения ранней функции ПАТ различают: 1) острый канальцевый некроз, 2) острое антитело-опосредованное отторжение (АОО), 3) кортикальный некроз/инфаркт; 4) эндотелиальное повреждение; 5) острую токсичность ингибиторов кальциневрина; 6) тромботическую микроангиопатию, 7) медикаментозный интерстициальный нефрит, 8) молниеносное возвратное заболевание, 9) предрасполагающую патологию [17]. Поэтому точный диагноз может быть выставлен только при проведении биопсийного исследования.

Согласно М. Pascual и соавт. [25], результаты биопсии, выполненной в первые 30 дней после трансплантации, требуют изменения врачебной тактики в 39% случаев, а в срок до одного года — у 56%

пациентов. Целесообразность ранних биопсий объясняется тем фактом, что после первого года морфолог чаще всего имеет дело с неспецифическими изменениями или сочетанием нескольких патологических процессов, что затрудняет диагностику.

Ранние неинвазивные показатели функции ПАТ имеют не только диагностическое, но и прогностическое значение. В частности, при сравнении групп пациентов с разной длительностью функционирования ПАТ: до 1 года, до 2 лет, до 3 лет, до 4 лет и более 4 лет были выявлены достоверные отличия в сроке восстановления азотовыделительной функции (АВФ) после трансплантации ( $p=0,046$ ), скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 6 месяцев ( $p=0,022$ ), концентрации креатинина в сыворотке в 6 месяцев ( $p=0,0004$ ), точной протеинурии (СПУ) в 6 месяцев ( $p=0,020$ ), проценте рефрактерных к терапии стероидами ОРО (табл. 2).

АВФ восстанавливалась быстрее у тех пациентов, аллотрансплантаты которых функционировали более 3 лет.

Таблица 2

#### Клинико-лабораторные данные и результаты гистологического исследования ПАТ

Оцениваемые параметры	Срок функционирования ПАТ				
	до 1 года	до 2 лет	до 3 лет	до 4 лет	Больше 4 лет
Степень интерстициального фиброза	1,5 (0-3)	2 (1-2,5)	1,75 (1-3)	1,5 (1-3)	2 (1-3)
% интерстициального фиброза	21,9 (0-38,8)	22,1 (16,6-45,8)	32,5 (16,0-42,1)	30,3 (15,8-34,3)	19,1 (11,3-2,4)
% гломерулосклероза	2,4 (0-10)	4,5 (0-21,6)	9,5 (2,9-36,7)*	10,1 (5,1-23,8)*	31,7 (1,0-7,5)*
Степень артериосклероза	3,5 (0-4)	3 (2-4)	3,5 (0-4)	3 (2-4)	4 (1,75-4)
Степень артериологиперплазии	1,5 (0-4)	1 (0-3)	1 (0-4)	2 (0,5-3)	2,5 (0-3,25)
Количество совпадений по HLA	2 (1-4)	1,5 (1-2,5)	2,5 (1-3,5)	1,5 (1-2)	2 (1-2)
Кросс-матч (%)	5 (0-10)	0 (0-0)	0 (0-10)	0 (0-5)	0 (0-5)
День восстановления АВФ	20 (10-25)	21 (16-32)	25 (18-32)	12 (11-23)	10 (9-17)
Раннее ОРО (количество эпизодов на 1 пациента)	0,63	0,91	0,63	0,75	0,33
Позднее ОРО (количество эпизодов на 1 пациента)	0,25	0,09	0,13	0,25	0,11
% рефрактерных ОРО	50	30,8	16,7	10	11,1
% пациентов с инфекционными осложнениями	50	45,5	37,5	25	22,2
Возраст реципиента	38 (26-46)	37 (31-45)	30 (25-40)	32 (24-42)	41 (39-45)
Креатинин в 6 месяцев (мкмоль/л)	134 (109-140)	167 (97-240)	120 (57-172)	84 (60-125)*	102 (78-121)*
СПУ в 6 месяцев (мг)	89 (36-153)	198 (96-298)*	89 (52-150)	52 (39-65)	64 (38-65)
СКФ в 6 месяцев (мл/мин)	62 (46-86)	64 (52-77)	82 (67-89)	87 (74-91)*	87 (78-90)*

\* —  $p < 0,05$  по отношению к группе «до 1 года».



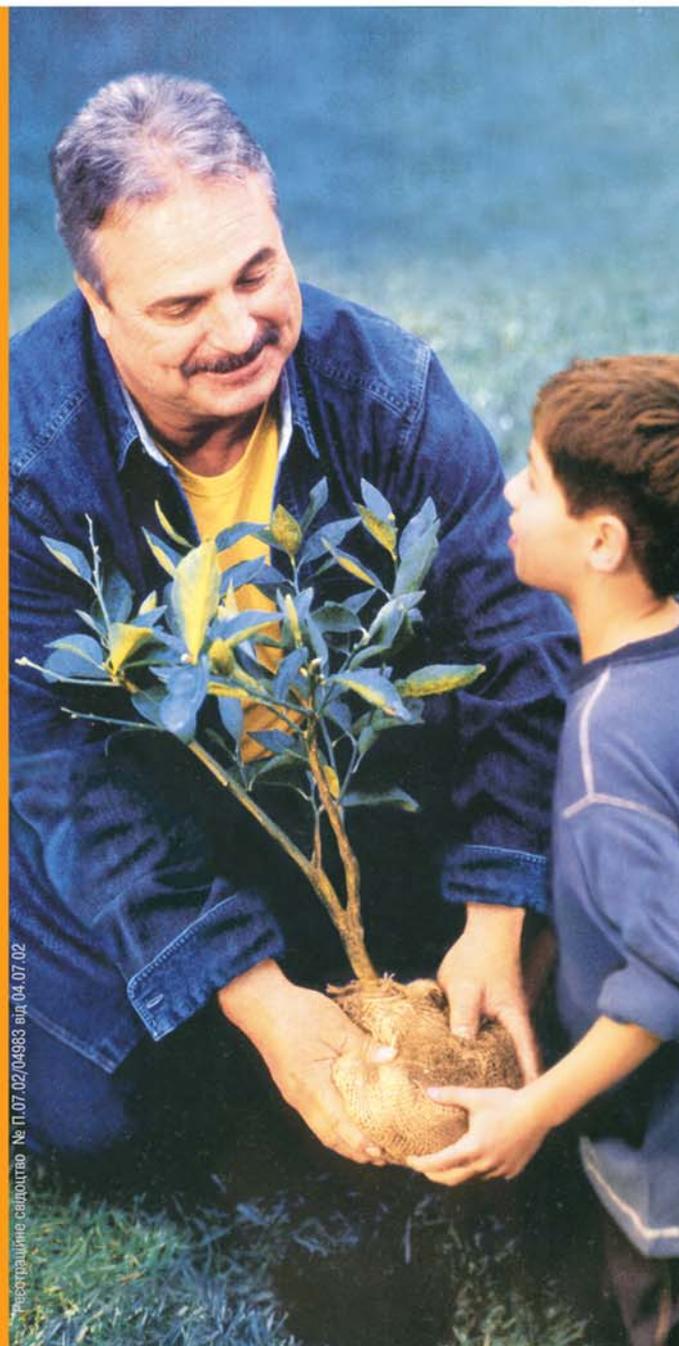
# СеллСепт

мофетилу мікофенолат

Прогнозована  
ефективність  
і безпечність  
підтверджена більше,  
ніж 10-річним досвідом

[www.CELLCEPT.com.ua](http://www.CELLCEPT.com.ua)

«ГАРЯЧА ЛІНІЯ»  
**8-800-50-454-50**  
(дзвінки по Україні безкоштовні)



Регістраційне свідоцтво № П.07.02/04983 від 04.07.02

**ПРЕДСТАВНИЦТВО КОМПАНІЇ «ХОФФМАН-ЛА РОШ ЛТД.» в УКРАЇНІ**  
м. Київ, пер. Музейний, 2-Б, 2-й поверх  
[www.roche.com.ua](http://www.roche.com.ua)

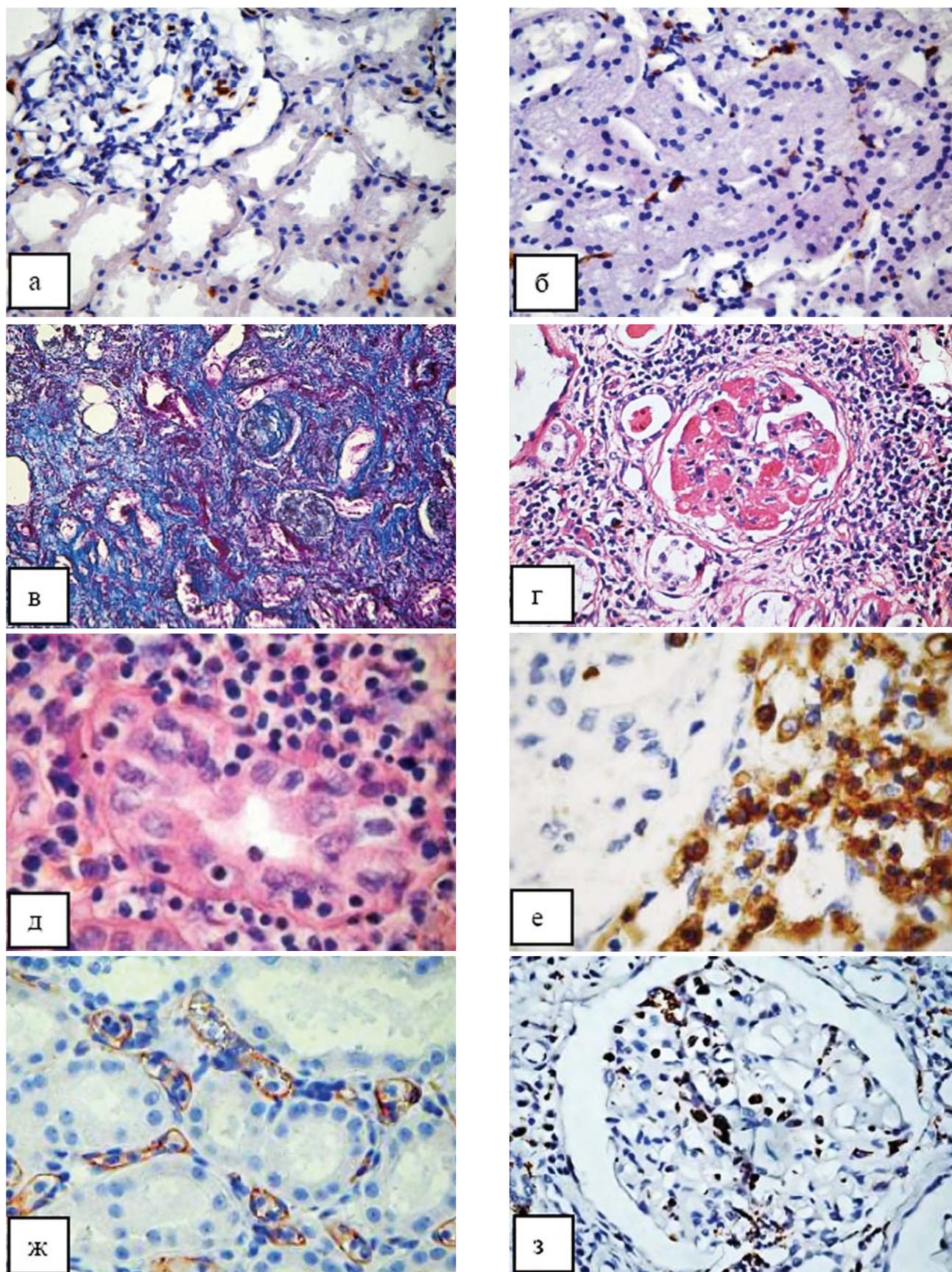


Рис. 1. Морфологические находки в ПАТ

а — CD45R0+ лимфоциты, б — CD68 + моноциты в имплантационных биопсиях. x 450; в — проявления хронической дисфункции ПАТ: ГС, ИФ, канальцевая атрофия, окраска по Массону. x 200; г — фибриноидный некроз клубочков при остром АОО, окраска гематоксилин-эозином. x 450; д — тубулит- при Т-клеточно-опосредованном отторжении, окраска гематоксилин-эозином. x 800; е — CD45R0+ лимфоциты при Т-клеточно-опосредованном отторжении. x 800; ж — депозиты C4d-компонента комплемента в перитубулярных капиллярах при АОО. x 600. з — CD68+ моноциты при АОО. x 800.

У пациентов с более длительным функционированием ПАТ креатинин и СПУ в шесть месяцев были наименьшими, а СКФ, напротив, — наибольшей. Таким образом, наши результаты подтверждают литературные данные о том, что функция ПАТ в первый год после трансплантации, и ее индикаторы — сывороточный креатинин и СКФ, являются важными параметрами, влияющими на долговременное выживание ПАТ [17].

Рефрактерные к терапии ОРО также реже отмечались среди пациентов с более длительным функционированием ПАТ, однако лишь между группами «до 1 года» и «до 4 лет» отличия приближались к достоверным ( $p=0,058$ ).

Известно, что риск развития несостоятельности ПАТ достоверно выше у пациентов, которые перенесли ОРО [15], а стероидорезистентное ОРО достоверно повышает степень ИФ в ПАТ [22].

Морфологическим субстратом хронической дисфункции ПАТ является нефросклероз (рис. 1 в на цветной вставке). Наши данные свидетельствуют, что с увеличением срока жизни ПАТ, процент гломерулосклероза (ГС) также достоверно возрастает ( $R=0,67$ ,  $p=0,0002$ ), а процент ИФ имеет тенденцию к увеличению (табл. 2).

В поиске патогенетических механизмов развития ГС, была проанализирована взаимосвязь процента ГС и склероза стромы и установлено, что процент ГС не коррелирует со степенью ИФ/КА. Анализ взаимосвязи хронических изменений сосудов ПАТ и ГС позволил установить, что процент ГС позитивно коррелировал со степенью артериологиалиноза ( $R=0,33$ ,  $p=0,02$ ), но не с интимальным фиброзом. Таким образом, нами показано, что артериологиалиноз — это единственный морфологический признак, который позитивно коррелирует с процентом ГС. Эта находка позволяет полагать, что ведущую роль в склерозировании клубочков играют нефротоксичность циклоспорина А и артериальная гипертензия, ключевым морфологическим признаком которых является артериологиалиноз [29]. Клинико-лабораторные характеристики не коррелировали с процентом ГС, а с процентом ИФ позитивно коррелировала только СПУ в шесть месяцев ( $R=0,42$ ,  $p<0,05$ ).

Протеинурия может приводить к повреждению канальцев и склерозу интерстиция. Механизм этого явления, по-видимому, связан с необходимостью усиления эндоцитоза профильтрованного белка. Однако, параллельно с увеличением реабсорбции белка, в клетках канальцевого эпителия усиливается экспрессия провоспалительных и фиброгенных (эндотелин-1, TGF-бета-1, TGF-бета-3) молекул [26]. Эти данные объясняют, почему протеинурия достоверно снижает выживание ПАТ и пациентов [18]. Поэтому ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, снижающие протеинурию, способствуют улучшению выживания ПАТ [2, 18].

Основной задачей мониторинга в первые недели и месяцы после трансплантации является

ранняя диагностика ОРО, дифференциальная диагностика ее типов (что возможно только при биопсийном исследовании), прогнозирование исхода ОРО и отдаленных результатов трансплантации. Тип ОРО, а также ее характеристики могут помочь в прогнозировании развития хронического отторжения ПАТ (ХРО), а своевременное и правильное лечение ОРО снижают риск развития этого осложнения [23].

Нами была проанализирована структура ОРО у пациентов Запорожского центра трансплантации. В 49,1% случаев было выявлено изолированное острое АОО (рис. 1 г на цветной вставке), а в 33,3% случаев оно сочеталось с острым Т-клеточно-опосредованным отторжением. Изолированное Т-клеточно-опосредованное отторжение имело место у 17,6% реципиентов (рис. 1 д на цветной вставке).

Столь высокий процент случаев острого АОО, по-видимому, объясняется более тяжелым его клиническим течением, что являлось основанием для биопсии/трансплантатэктомии, в то время как изолированное Т-клеточно-опосредованное отторжение у ряда пациентов могло протекать субклинически. Наши данные согласуются с результатами S. Mauiyuedi и соавт. [24]. По данным его группы, острое АОО является причиной несостоятельности ПАТ в первый год после операции в 75% случаев. Важность ранней диагностики острого АОО объясняется не только более тяжелым его течением и худшим прогнозом, но и иными подходами к терапии [27]. Таким пациентам, в отличие от терапии отторжения, опосредованного Т-лимфоцитами, показаны плазмаферез, введение иммуноглобулинов, антител к антигенам В-лимфоцитов, спленэктомия, иммуноадсорбция [11, 27].

Для повышения диагностической ценности биопсийного исследования, полученный материал должен детально анализироваться. Для этого во многих центрах рутинным является анализ срезов биоптатов ПАТ с использованием стандартного гистологического окрашивания, иммуногистохимических методов с последующей световой, флуоресцентной и электронной микроскопией. Помимо микроскопии рутинно окрашенных срезов, мы используем для диагностики ОРО и дифференциальной диагностики ее вариантов выявление в срезах Т-лимфоцитов, моноцитов, С4d-компонента комплемента.

При остром Т-клеточно-опосредованном отторжении в инфильтратах можно выявить преобладание активированных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов (рис. 1е на цветной вставке), а также NK-клетки и CD68+ моноциты/макрофаги [5, 31]. Такой подход, применяемый в комплексе с оценкой состояния ПАТ согласно Banff-97-классификации [29], позволяет повысить качество диагностики ОРО.

Наиболее достоверным иммуногистохимическим доказательством острого АОО является обнаружение депозитов С4d на базальных мембранах и эндотелии перитубулярных или гломерулярных капилляров (рис. 1ж на цветной вставке). Также для этой формы ОРО характерен в 50% нейтрофильный и моноцитарный гломерулит (рис. 1з на цветной вставке). Обнаружение С4d имеет и прогностическое значение. Их присутствие в протокольных биопсиях даже у реципиентов с нормальной гистологией указывает на более высокий риск ОРО в течение года после трансплантации и является предиктором поздней дисфункции ПАТ [11, 13, 24].

Кардинальным морфологическим проявлением поздней дисфункции ПАТ являются тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз. По данным R. Colvin, такая картина выявляется у 30% пациентов с поздней дисфункцией ПАТ [14]. Установлено, что степень интерстициального фиброза коррелирует с функцией ПАТ и с отдаленным прогнозом [12].

Рутинно для выявления степени интерстициального фиброза используется окраска гистологических срезов по Массону (рис. 1 в на цветной вставке) с последующей оценкой его степени в баллах [29]. Однако, при использовании системы анализа изображения можно точно определить процент площади ткани, пораженной фиброзом, и таким образом повысить качество диагностики фиброза (табл. 2).

Далее мы проанализировали корреляцию клиничко-лабораторных данных пациентов с результатами полуколичественной и количественной оценки степени ИФ. Данные оценки степени ИФ в баллах не коррелировали ни с одним клиничко-лабораторным параметром, характеризующим состояние реципиента, тогда как данные количественной оценки коррелировали с величиной СПУ в шесть месяцев ( $R=0,42, p<0,05$ ).

При дифференциальной диагностике причины хронической дисфункции ПАТ она про-

водится между 1) обструкцией мочеточника; 2) стенозом почечной артерии; 3) возвратным или *de novo* гломерулонефритом; 4) инфекцией; 5) нефротоксичностью; 6) поздним/возвратным ОРО; 7) нарушением режима иммуносупрессии; 8) ятрогенией; 9) хроническим активным антитело-опосредованным или Т-клеточно-опосредованным отторжением; 10) хронической гипертензией [3]. Поэтому точный диагноз устанавливается только по результатам гистологического исследования биоптатов. Но и в этом случае морфолог часто встречается с затруднениями, связанными с сочетаниями вышеперечисленных патологических процессов.

Внедрение метода окраски гистологических срезов резорцин-фуксином позволяет визуализировать эластические волокна в стенке артерии. Наличие разрывов внутренней эластичной мембраны артерии свидетельствует о хроническом отторжении ПАТ, а наличие нескольких слоев внутренней эластичной мембраны артерии свидетельствует о гипертензивной нефропатии аллотрансплантата [3].

Повысить качество диагностики форм поздней дисфункции ПАТ можно путем сочетания окрашивания гистологических срезов биоптатов согласно рекомендациям Banff-классификации [29], с иммуногистохимическим окрашиванием для выявления активированных CD45R0+Т-лимфоцитов и CD68+ моноцитов/макрофагов [6]. В большинстве случаев поздней дисфункции изучаемые показатели достоверно увеличивались по сравнению с донорским этапом (рис. 2).

Количество Т-лимфоцитов при артериальной гипертензии было наименьшим по сравнению с другими группами ( $p<0,001$ ), а в группе ХРО в сочетании с ОРО было достоверно большим, чем в группе ХРО в сочетании с хроническим интерстициальным нефритом (ХИН) ( $p<0,05$ ). Количество моноцитов в группе ХИН достоверно превышало этот показатель в группах ХРО, ХРО+ХИН, ХРО+ОРО.

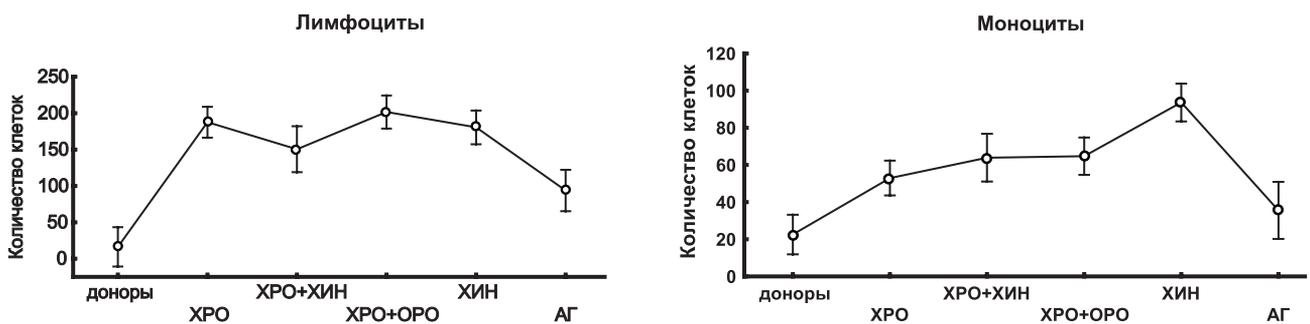


Рис. 2. Количество CD45R0+ Т-лимфоцитов и CD68+ моноцитов/макрофагов в поле зрения микроскопа при вариантах хронической дисфункции ПАТ

## Заключення

Таким образом, собственные данные и результаты проведенного анализа литературы свидетельствуют о важной диагностической и прогностической роли мониторинга состояния ПАТ. Учитывая высокий уровень финансовых затрат при возврате на диализ и выполнения ретрансплантации, такой подход является экономически обоснованным.

Следует отметить, что возможности гистологических методов в прогнозировании, оценке риска, наблюдении за динамикой патологических процессов в ПАТ ограничены. Поэтому оптимальным подходом является сочетанное применение инвазивных и неинвазивных методов для мониторинга состояния ПАТ.

## Литература

1. Никоненко Т.Н. Клініко-морфологічний моніторинг трансплантованих нирок // Мистецтво лікування.- 2005.- №8.- С. 34-35.
2. Остапенко Т.И., Гриценко С.Н., Никоненко Т.Н. Влияние ингибиторов АПФ на течение хронической трансплантационной нефропатии // Актуальні питання медичної науки та практики: зб. наук. ст.-Запоріжжя.- 2006.- Вип.69.- С.312-318.
3. Пат. 30712. Україна, МПК (2006) G01N3350. Спосіб визначення форми патології ниркового алотрансплантату / Никоненко Т.М., Траїлін А.В.; заявник та патентовласник Запорізька медична академія післядипломної освіти.- u2007 12090; заявл. 01.11.2007; опубл. 11.03.2008, Бюл № 5.
4. Траїлін А.В. Актуальные проблемы поздней дисфункции почечного аллотрансплантата // Нефрология и диализ.- 2008.- Т 10, № 1.- С.30-34.
5. Траїлін А.В., Никоненко Т.Н. Использование иммунофенотипирования мононуклеаров в комплексной диагностике острой реакции отторжения почечного аллотрансплантата. В кн.: Морфологічний стан тканин і органів у нормі та при моделюванні патологічних процесів. - 2006. с. 144-147. Матеріали науково-практичної конф., 30-31 травня 2006 р., Тернопіль.
6. Траїлін А.В., Никоненко Т.Н. Иммунофенотипирование лейкоцитов в комплексной диагностике поздней дисфункции почечного аллотрансплантата // Український морфологічний альманах.- 2006.- Т.4, №4.- С.91-95
7. Траїлін А.В., Никоненко Т.Н. Морфологический и молекулярно-генетический мониторинг трансплантированной почки – путь к увеличению срока ее выживания // Український медичний часопис.- 2007, Т 57, №1.- С.81-87.
8. Траїлін А.В., Никоненко Т.Н., Остапенко Т.И. Прогнозирование дисфункции почечного трансплантата на основании морфологического исследования донорской почки // Актуальні питання медичної науки та практики: зб. наук. ст.-Запоріжжя.- 2006, № 69.- С. 284-288.
9. Траїлін А.В., Никоненко Т.Н., Остапенко Т.И., Никоненко А.С. Предсуществующая патология донорской почки как фактор риска нарушения начальной функции почечного аллотрансплантата // Український морфологічний альманах.- 2008.- Т. 6, №2.- С.45-48.
10. Bohmig GA, Regele H, Horl WH. Protocol biopsies after kidney transplantation // Transpl. Int.- 2005.- V. 18, N.2.- P. 131-139.
11. Bohmig G.A., Wahrmann M., Regele H., et al. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial // Am. J. Transplant.- 2007.- V. 7, № 1.- P. 117-121.
12. Chapman J.R., O'Connell P.J., Nankivell B.J. Chronic Renal Allograft Dysfunction // J. Am. Soc. Nephrol.- 2005.- V. 16.- P. 3015-3026.
13. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis // J. Am. Soc. Nephrol.- 2007.- V. 18, № 4.- P. 1046-1056.
14. Colvin R.B. Chronic Allograft Nephropathy // N. Engl. J. of Med.- 2003.- V. 349.- P. 2288-2290.
15. First M.R. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients // Nephrol. Dial. Transplant.- 2003.- V. 18, Suppl. 1.- P. i3-i6.
16. Halloran P.F. and Hunsicker L.G. Delayed Graft Function: State of the Art // Am. J. of Transplant.- 2001.- N. 1.- P. 115-120.
17. Hariharan S., McBride M., Cherikh W.S., et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival // Kidney Int.- 2002.- V. 62.- P. 311-318.
18. Jevnikar A.M. and Mannon R.B. Late Kidney Allograft Loss: What We Know about It, and What We Can Do about It // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.- 2008.- V.3.- P. S56-S67.
19. Lopes J.A., Moreso F., Riera L., et al. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: Comparison of Banff criteria to a morphometric approach // Kidney International.- 2005.- Vol. 67.- P. 1595-1600.
20. McCune T.R., Wombolt D.G., Whelan T.V., et al. Vasodilatation vs. immunotherapy to prevent delayed graft function: delayed graft function as an indication of immune activation // Int. Immunopharmacol.- 2005.- Vol. 5.- P. 85-92.
21. Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Srinivas T.R., Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent years // Am. J. Transplant.- 2004.- V. 4.- P. 378-383.
22. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L., et al. The natural history of chronic allograft nephropathy // N. Engl. J. Med. - 2003.- V. 349.- P. 2326-2333.
23. Matas A.J., Gillingham K.J., Payne W.D. et al. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival // Transplantat.- 1994.- V. 57.- P. 857-859.
24. Mauyiyedi S., Crespo M., Collins B.A. et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification // J. Am. Soc. Nephrol. -2002.- V. 13.- P. 779-787.
25. Pascual M., Vallhonrat H., Cosimi A.B., et al. The clinical usefulness of the renal allograft biopsy in the cyclosporine era: a prospective study // Transplant.- 1999.- V. 67, N. 5.- P. 737-741.

26. Perico N., Abbate M. and Remuzzi G. More on Renal Disease Progression: Is Interstitial Inflammation Truly Protective? // J. Am. Soc. Nephrol.- 2007.- V. 18.- P. 1630-1632.
27. Perico N., Cattaneo D., Sayegh M.H, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation // Lancet.- 2004.- Vol. 364.- P. 1814-1827.
28. Pokorný E., Vtka S., Chadimova M., et al. Adverse effect of donor arteriolosclerosis on graft outcome after renal transplantation // Nephrol. Dial. Transplant.- 2000.- Vol.15.- P. 705-710.
29. Racusen L.C., Solez K, Colvin R.B, et al. The Banff97 working classification of renal allograft pathology // Kidney Int.- 1999.- V. 55, N. 2.- P. 713-723.
30. Shoskes D.A. and Halloran P.F. Delayed Graft Function In Renal Transplantation: Etiology, Management and long-term Significance // The J. of Urol.- 1996.- V. 155.- P. 1831-1840.
31. Veronese F.V., Noronha I.L., Manfro R.C., et al. Prevalence and immunohistochemical findings of subclinical kidney allograft rejection and its association with graft outcome // Clin. Transplant.- 2004.- V. 18, N.4.- P. 357-364.

## СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ОЦІНКИ СТАНУ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТУ

*Никоненко О. С., Траїлін А. В., Никоненко Т. М., Остапенко Т. І., Поляков М. М.  
Запорізька медична академія післядипломної освіти*

В огляді автори на підставі власного досвіду та літературних даних аргументують необхідність ретельної оцінки стану ниркового алотрансплантату на всіх стадіях його життя. При цьому робиться акцент на необхідності комплексного підходу до діагностики із застосуванням неінвазивних і інвазивних методів, що сприятиме продовженню строку функціонування ниркового алотрансплантату.

**Ключові слова:** трансплантація нирки, передіснуюча патологія донорської нирки, морфологічна діагностика, неінвазивні методи, рання й пізня дисфункція.

## MODERN APPROACH TO THE ESTIMATION OF THE KIDNEY ALLOGRAFT STATE

*Nikonenko A. S., Trailin A. V., Nikonenko T. N., Ostapenko T. I., Polyakov N. N.  
Zaporizhzhya medical academy of postgraduate education*

In the review authors on the basis of own experience and literature data argue the necessity of careful estimation of the kidney allograft state at all stages of its life. An accent is thus done on the necessity of the complex diagnostics with the use of noninvasive and invasive methods, that will contribute to the improving of long-time kidney allograft survival.

**Keywords:** kidney transplantation, pre-existent pathology of donor kidney, morphological diagnostics, noninvasive methods, early and late allograft dysfunction.

# ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ВАЗАПРОСТАН» В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Мишалов В. Г., Черняк В. А.*

*Национальный медицинский университет им. акад. А. А. Богомольца, Украина, Киев*

В работе изложен механизм действия препарата «Вазаппростан», проведена оценка возможности его применения у больных с ишемией нижних конечностей различного генеза, а также показаны результаты собственного исследования по лечению больных с II-III-а стадиями ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза.

**Ключевые слова:** ишемия нижних конечностей, Вазаппростан.

Частота окклюзивных заболеваний артерий нижних конечностей может достигать 23%, из которых в 20—40% случаев развивается тяжелая ишемия нижних конечностей [14]. Прогноз у этой категории больных в значительной мере зависит от своевременного качественного консервативного лечения. Эти пациенты являются наиболее тяжелым контингентом больных с облитерирующими заболеваниями артериальной системы, поскольку много вопросов их лечения до сих пор остаются далекими от решения, а сами результаты лечения оставляют желать лучшего. В то же время, донныне выполнено мало исследований относительно результатов и методик консервативного лечения. [1—4, 6, 7, 9, 13, 17, 18].

## **Биологические возможности «Вазаппростана» и история его применения в клинике**

ПГЕ1 (окисленный метаболит полиненасыщенной жирной кислоты — дигомо-гамма-линоленовой кислоты, являющейся составной частью фосфолипидов клеточной мембраны) — это эндогенное вещество с высокой биологической активностью. ПГЕ1, также как кинины, участвует в снабжении энергией работающих скелетных мышц (возможно, что кинины действуют путем запуска синтеза простагландинов). ПГЕ1 специфически связывается с мембранами эритроцитов, тимоцитов, мембранами мозгового слоя надпочечников, желтого тела, матки и печени.

Биотрансформация ПГЕ1 происходит, в основном, в легких. Он имеет исключительно короткий период жизни (несколько секунд), поэтому его действие осуществляется только во время инфузии. Однако, регулируя и модифицируя процессы синтеза других гормонов и медиаторов, ПГЕ1 оказывает пролонгированное действие [5].

Первая лицензия на промышленный выпуск ПГЕ1 была получена в 1979 году в Японии, однако широкое применение ПГЕ1 в клинической практике стало возможным только после получения его стабильной формы — препарата «Ва-

заппростан». В состав препарата входит ПГЕ1 (альпростадил по международной классификации INN) в смеси с альфа-циклодекстрином. Первоначально основным обоснованием применения этого препарата для лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий конечностей явилось снижение функциональной активности тромбоцитов. Однако в последующем были выявлены многие другие стороны действия «Вазаппростана», обуславливающие, в частности его пролонгированный эффект. Учитывая механизмы действия «Вазаппростана», можно сказать, что разработка лекарственных средств на основе использования биологического эффекта простагландинов является новым принципом фармакотерапии данных заболеваний.

## **Механизм действия «Вазаппростана»**

**Антиоксидантное действие.** Достаточно быстро наступающее терапевтическое действие ПГЕ1 у больных с тяжелыми стадиями артериальной недостаточности конечностей обусловлено в первую очередь ингибированием высвобождения свободных радикалов кислорода (супероксидов — кислород атомарный или ионный с незавершенной валентной связью) и лизосомальных ферментов из активированных в условиях ишемии лейкоцитов (нейтрофилов). Результатом является снижение повреждающего действия этих субстанций на ткани, в первую очередь на эндотелий. В значительной степени данный эффект обусловлен уменьшением адгезии нейтрофилов к сосудистой стенке. При этом происходит 2—3-кратное увеличение циклической АМФ, что также способствует улучшению метаболических процессов.

**Действие на тромбоциты.** Схематично действие вещества на тромбоциты можно представить в виде следующей последовательности: подавление активации тромбоцитов путем уменьшения количества ионов свободного кальция в тромбоцитах, понижение агрегации тромбоцитов, подавление скопления тромбоцитов на

поврежденной стенке сосуда, путем ослабления адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным тканям, уменьшение образования тромбов.

ПГЕ1 является мощным блокатором активизации тромбоцитов, вызываемой АДФ, тромбином или коллагеном *in vivo* и *in vitro*. В результате снижается агрегация тромбоцитов и особенно их адгезия к эндотелию. Снижение агрегации обусловлено, в частности, торможением синтеза тромбосана, уменьшением количества ионов кальция, а также блокадой активации протеинкиназы С.

ПГЕ1 уменьшает также выделение из тромбоцитов бета-тромбоглобулина, серотонина и АДФ. Следствием этих процессов является снижение риска пристеночного тромбообразования. «Вазапостан» также оказывает системное влияние на гемостаз путем активации тромболизиса (через стимуляцию активатора плазминогена).

**Действие на нейтрофилы.** Ишемия всегда сопровождается воспалением, а ключевым моментом в любом воспалении является активация полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов, которые после своей активизации начинают продуцировать токсические метаболиты.

ПГЕ1 является мощным супрессором стимулированной дегрануляции и опосредованного рецепторами выделения клетками лейкотриена. Таким образом, ПГЕ1 подавляет активацию нейтрофилов и адгезии к эндотелиальным клеткам. За счет этого нивелируется эффект повреждения тканей.

**Действие на систему гемостаза.** Под действием «Вазапостана» в системе гемостаза происходят двухфазные изменения. В первые сутки лечения отмечается усиление антикоагуляционного потенциала крови и активации фибринолиза. Гипокоагуляционный сдвиг, сопровождающийся повышением уровня плазминогена и плазмина, происходит на фоне выраженной активации калликреин-кининовой системы. В дальнейшем наблюдалась стабилизация изменений в основных звеньях гемостаза одновременно со стабильным снижением агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Показатели вязкости крови при этом практически не изменялись.

Зафиксирована также сбалансированная активация вазорегуляторных систем и снижение коэффициента тромбосан-простаглицлин (особенно в начале лечения). Под влиянием простагландинов на фибробластовые культуры клеток человека происходит стимуляция фибринолитической активности, причем ПГЕ1 обладает наиболее выраженным эффектом.

**Действие на функцию транспорта кислорода и тканевое дыхание.** Основной функцией системы кровообращения в организме человека является функция транспорта кислорода. Данный эффект реализуется посредством эритроцитов. Способность эритроцитов доставлять кислород в периферические ткани во многом определяется возможностью эритроцитов к деформации,

уменьшению их агрегации и снижению вязкости крови. Воздействие на это свойство эритроцитов тем более важно у больных с нарушенным магистральным притоком крови, поскольку следствием этих процессов является интенсификация транскапиллярного обмена и улучшение биодоступности кислорода и глюкозы.

Доказано значительное повышение напряжения кислорода в тканях, как в мышцах, так и в поверхностных тканях. При этом в ишемизированных тканях уменьшается метаболический ацидоз, что видно по значительному снижению артерио-венозной разницы по лактату и пирувату.

Конечной целью любого воздействия на орган, является увеличение его способности адаптироваться к изменению метаболизма. Наиболее простым способом оценки ишемического метаболизма является оценка показателя концентрации лактата крови. Под воздействием ПГЕ1 происходит снижение лактатного ацидоза. Следует отметить, что существует гипотеза, согласно которой именно лактатный ацидоз вызывает сильные боли в ишемизированной конечности.

Улучшению кровообращения в микроциркуляторной зоне способствует, по-видимому, также расширение артериол, прекапиллярных сфинктеров и посткапиллярных венул (это, однако, не дает основания считать «Вазапостан» спазмолитиком, поскольку данный механизм его действия является далеко не главным).

Применение ПГЕ1 в дозе 0,03 мкг/кг/мин при внутриаартериальном введении увеличивает утилизацию глюкозы мышечной тканью. Кроме того, «Вазапостан» повышает уровень белков в мышцах и тормозит процессы их расщепления, повышает чувствительность к инсулину, благоприятно влияет на метаболизм аминокислот, способствует более активному окислению глюкозы.

**Действие на атерогенез.** Экспериментальные исследования показали, что у кроликов с искусственно вызванной гиперхолестеринемией применение ПГЕ1 уменьшало содержание холестерина в стенке артерии на 30%. В целом ПГЕ1 подавляет митотическую активность и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры, подавляет синтез ДНК, коллагена и глюкозамина, подавляет биосинтез холестерина. ПГЕ1 влияет на липидный обмен, способствуя увеличению захвата холестерина, липопротеидов низкой плотности соответствующими рецепторами в печени. При этом увеличивается содержание антиатерогенных липопротеидов высокой плотности. За счет этих процессов достигается антиатеросклеротический эффект.

**Действие на эндотелий.** По современным представлениям, эндотелий — это более, чем просто барьер или фильтр, это активный эндокринный орган, самый большой в организме по протяженности и площади, диффузно расположенный во всех органах и тканях. Эндотелий синтезирует

субстанції, важні для контролю свертывания крови, регуляції судинного тону́са і артеріального тиску, фільтраційної функції нирок, скоротливої активності серця, метаболічного забезпечення мозку. Він контролює переміщення води, іонів, продуктів метаболізму із судинного русла і в судинне русло, реагує на механічне вплив течії рідини, артеріальний тиск і відповідне напруження, створюване м'язовим шаром судини, активно взаємодіє з циркулюючими формованими елементами крові, а також чутливий до хімічних і анатомічних пошкоджень, які можуть призводити до підвищеної агрегації і адгезії циркулюючих клітин, розвитку тромбозу, осіданню ліпідних конгломератів.

Весьма важним є вплив ПГЕ1 на ендотеліоцити. Во багато це діяння опосередковано за рахунок зниження адгезії нейтрофілів і тромбоцитів до ендотелію (див. вище), але є і виражене безпосереднє вплив за рахунок підвищення продукції простагліцину, виробки оксиду азоту (NO — вазорелаксуючий фактор) і подавлення виробки тромбоксану. Крім того, активізується виробка ендогенного гепарину.

Важне достоїнство препарату — його пролонгований ефект, зберігаючий в теченні 6—9 місяців, причому у ряду хворих процес клінічного покращення продовжується після припинення курсу лікування «Вазапостаном». Це обумовлено активацією функцій ендотелію, зокрема антитромботичної функції, зменшенням адгезії клітин крові до судинної стінки, удлиненням періоду напіврозпаду тромбоцитів, збільшенням фібринолітичної активності крові.

**Діяння на системну макрорегіодинаміку.** Значно підвищує вимоги до застосування лікарських засобів у хворих периферическими артеріопатіями наявність у них супутньої ішемічної хвороби серця. «Вазапостан» (при дотриманні рекомендованої схеми введення) знижує системний артеріальний тиск і діастолічний тиск в лівій шлуночці серця і збільшує його скоротливість. Маючи антиадреналічне діяння, препарат збільшує коронарний кровотік, знижує кількість норадреналіну і тим самим зменшує його позитивний інотропний і хронотропний ефект. Проведені дослідження дали підстави рекомендувати даний препарат хворим похилого віку з важкою супутньою патологією. В цілому ефект можна охарактеризувати, як зниження артеріального тиску і підвищення серцевого викиду. Ефект пояснюється зменшенням периферического опору, наступаючого як наслідок розширення артерій, прекапі-

лярних сфинктерів і посткапілярних венул. Обмеженням для застосування «Вазапостану» є тільки перші шість місяців після перенесеного інфаркту міокарда.

Таким чином, «Вазапостан» сприятливо впливає практично на всі основні ланки патогенезу ішемії, а також на ряд важливих компонентів атерогенезу. Отримання такого ж багаточинного впливу при лікуванні хворих з захворюваннями периферических артерій було б можливим тільки при застосуванні 3—4 препаратів різного механізму дії [11, 15, 16].

### **Возможности применения «Вазапостану» при ишемии конечностей различного генеза**

**Облитерирующий тромбангиит.** В настоящее время существует большое количество методик консервативного и оперативного лечения облитерирующего тромбангиита. При этом необходимо отметить, что в связи с неизвестностью этиологии данного заболевания, большинство лечебных мероприятий имеет только патогенетическую направленность. В целом, консервативные и хирургические методы лечения могут прямо или косвенно воздействовать на состояние сосудистой стенки, улучшая при этом условия макро- и микроциркуляции, или корректировать вторичные изменения реологических свойств крови и тканевые метаболические расстройства.

Редкие методы лечения совмещают в себе данные основных звеньев воздействия, и в большинстве случаев для повышения эффективности лечения существует необходимость сочетанного использования нескольких разнонаправленных методик. Широкое применение в лечении пациентов с облитерирующим тромбангиитом находят синтетические аналоги простагландинов — простагліцину (PGI 2) и простагліцину-E1 (PGE 1) — «Вазапостан».

Терапевтическая активность «Вазапостану» обусловлена влиянием на различные, как правило, вторичные патогенетические звенья облитерирующего тромбангиита и прежде всего на гиперагрегацию тромбоцитов (Ambrosioni E., Degli-Esposti D., 1993; Diehm C., Stammier F., 1996; Hildebrand M., 1997). Кроме того, простагліцины способны подавлять активность нейтрофилов, препятствуя их адгезии к эндотелиальным клеткам, улучшать реологические свойства крови путем увеличения деформируемости эритроцитов и повышения фибринолитической активности системы гемостаза (Kury P. G. et al., 1974; O'Flaherty J. T. et al., 1979; Crutchley D. J. et al., 1982). Немаловажным является и подавляющее влияние «Вазапостану» на пролиферативную активность гладко-мышечных клеток артериальной стенки (Sinzinger H. et al., 1986).

Такое многокомпонентное влияние препаратов простагліцинового ряда на судинное

русло приводит к существенному улучшению микроциркуляции у пациентов с облитерирующим тромбангиитом, что позволило ряду авторов считать данные средства препаратами выбора в консервативном лечении рассматриваемого заболевания (Grant S.M., Goa K.L., 1992; Ambrosioni E., Degli-Esposti D., 1993; Heidrich H. et al., 1994). Н. Heidrich и соавт. (1994) при внутривенном применении «Вазапостана» в течение шести недель у пациентов с облитерирующим тромбангиитом с явлениями критической ишемии наблюдали положительное влияние в виде купирования болей и ликвидации некрозов в 75% случаев. О высокой эффективности простагландинов при критической ишемии у пациентов с облитерирующим тромбангиитом свидетельствуют результаты лечения, проведенного J. N. Friessinger и соавт. (1990). Проводимое в течение 3—4 недель лечение позволило полностью ликвидировать боли в покое и заживить язвенные дефекты в 63% и 35% случаев соответственно, а шестимесячный курс лечения привел к положительному эффекту в 88% случаев. А. В. Чупин (1999) сообщает о купировании явлений критической ишемии у пациентов с облитерирующим тромбангиитом на фоне лечения «Вазапостаном» в 58% случаев при поражении берцово-стопного сегмента и в 48% случаев при проксимальном (бедренно-подколенный сегмент) типе поражения. Положительная динамика подтверждалась не только клиническими признаками регрессии ишемии, но и увеличением напряжения кислорода в тканях стопы и голени по данным транскутанного мониторинга.

Важно отметить, что препараты простагландинового ряда целесообразно использовать как в режиме предоперационной подготовки, так и в случае невыполнимости реконструктивной операции на сосудах (Дрюк Н. Ф. и др., 1994; Ambrosioni E., Degli-Esposti D., 1993; Poggesi L., Comeglio M., 1993). В последнем случае применение простагландинов существенно снижает вероятность потери конечности и снижает уровень ампутации, если таковая неизбежна.

Кроме описанных выше антиагрегантного и позитивного реологического влияний, простагландины обладают нормальным физиологическим вазодилатирующим влиянием на артериолы (Kawasaki A. et al., 1979; Grant S. M., Goa K. L., 1992; Poggesi L., Comeglio M., 1993). Однако вазодилатирующий эффект на более крупные, в том числе магистральные артерии, судя по данным литературы, является спорным (Kusaba A. et al., 1991; Kowal Gierczak B. et al., 1990).

Таким образом, положительное влияние простагландинов на течение ишемии при тромбангиите является достаточно очевидным, однако не следует забывать о часто наблюдаемых во время лечения побочных эффектах — гипотонии, тахикардии, головной боли, ангинальных болях, тошноте, рвоте, абдоминальных болях и диарее,

встречаемых в 16—70% случаев (Ambrosioni E., Degli-Esposti D., 1993; Poggesi L., Comeglio M., 1993; Miyachi Y., 1994).

### **Критическая ишемия нижних конечностей (III—IV ст. по международной классификации)**

Лечение «Вазапостаном» у пациентов с критической ишемией целесообразно в качестве предоперационной подготовки воспринимающего сосудистого русла предполагаемой операции, после проведения реконструктивных сосудистых операций для улучшения результатов лечения и в случае, когда по каким-либо причинам невозможное выполнение сосудистой реконструкции [12].

Сначала преимущество отдавалось внутриартериальному введению простагландина E1, поскольку был известен факт скорой инактивации препарата в легких; потом стало известно, что после временного инактивирования активного вещества в организме вновь образуется его активный аналог. В дальнейшем в одном из испытаний было доказано преимущество внутривенного введения «Вазапостана» у пациентов с ишемией III-B степени. В настоящее время наиболее часто используемое дозирование — 60 мкг (от 20 мкг до 80 мкг в сутки) в сутки на протяжении 10 дней; возможно продолжение курса до 30 и больше дней. Препарат растворяется в 150—200 мл физраствора и вводится внутривенно не менее 2 часов. Более быстрая инфузия при критической ишемии недопустима.

В отечественных публикациях нет сведений о проведении рандомизированных исследований простаноида при критической ишемии. В работах российских исследователей (Покровский А. В. и соавт., 1996), посвященных лечению критической ишемии, сообщается о 91,4% хороших и удовлетворительных результатов у 170 пациентов, но у половины этих пациентов «Вазапостан» использовался в качестве предоперационной подготовки. Авторы отмечают, что препарат наиболее эффективен при поражении артерий ниже паховой связки, при транскутанном напряжении кислорода более 5—10 мм рт. ст., хотя существуют и противоположные мнения.

В «Management of Peripheral Arterial Disease. TASC», опубликованному в 2000 году, приводятся результаты 13 рандомизированных открытых или двойных слепых клинических исследований, которые сравнивают результаты лечения критической ишемии аналогами простагландина E1 («Вазапостан») с плацебо или пентоксифилином. Суточное дозирование «Вазапостана» колебалось от 20 мкг до 80 мкг. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составляло 2748 человек. Длительность терапии варьировала от 2 до 4 недель, препараты вводились внутривенно или внутриартериально. Конечными точками исследования были: уменьшение болей, сниже-

# Уникальный препарат для лечения заболеваний сосудов

---



## Эффективность, доказанная временем

*Весь мировой опыт эффективного медикаментозного лечения критической ишемии конечностей основан на применении Вазaproстана.*

*(Более 200 рандомизированных исследований, более 140 000 пациентов)*



**SCHWARZ**  
P H A R M A

Представительство UCB SCHWARZ PHARMA  
г. Киев, 04112, ул. Дегтярёвская, 62  
Тел/факс: +380 (44) 492-94-74, 492-94-75  
e-mail: office@schwarzpharma.com.ua

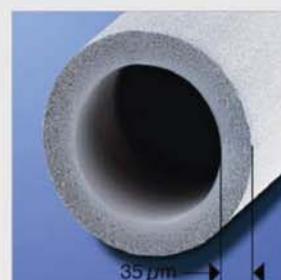
# FX-class



## Діалізатори FX-класу

### ■ Концепція високої ефективності:

- ▶ Високоєфективне видалення молекул середнього класу
- ▶ Безпрецедентний рівень біосумісності
- ▶ Покращення якості та тривалості життя пацієнтів



### ■ Комбінація технологічних переваг:

- ▶ Мембрана Helixon® — виготовлена з застосуванням нано-технологій
- ▶ Висока здатність затримки токсинів
- ▶ 3-D звивиста структура волокон
- ▶ Оптимізована будова корпусу, застосування технології «potting»
- ▶ Рівномірний розподіл діалізату
- ▶ Бездоганна чистота – стерилізація парюю методом «in-line»



### ■ Діалізатори представлені у всіх класах:

- ▶ Низькопоточні
- ▶ Середньопоточні
- ▶ Високопоточні
- ▶ Діалізатори для гемодіафільтрації



**FXclass**



**Fresenius Medical Care**

ние потребления анальгетиков, ускорения заживления трофических язв. Только два испытания не получили статистически значимых отличий в группах, в остальных исследованиях после применения простагландинов отмечено уменьшение болевого синдрома и ускорение заживления язв. Пациенты лучше реагировали на длительное лечение (4 недели). В целом, можно констатировать, что «Вазапостан» хорошо применять при отсутствии возможностей оперативного лечения, а также в качестве предоперационной подготовки; при рецидивах ишемии на фоне тромбозов трансплантатов. Препарат фактически является альтернативой ампутации, и потому целесообразно его широкое использование в лечении критической ишемии нижних конечностей. Следует учитывать, что эффекты от введения препарата нивелируются в сроки от 6 месяцев до 2 лет после проведенной терапии, потому при рецидивах ишемии рекомендуются повторные курсы лечения.

### **Докритическая ишемия нижних конечностей (II ст. по международной классификации)**

В литературе отсутствуют данные о завершённых крупномасштабных клинических исследованиях по применению «Вазапостана» для лечения больных с докритической ишемией. Поэтому нами было проведено открытое мультицентровое трехмесячное сравнительное двойное исследование эффективности «Вазапостана» у больных, страдающих болями покоя в нижних конечностях с высокими показателями плече-лодыжечного индекса и с перемежающейся хромотой в нижних конечностях атеросклеротического генеза.

Первичным заданием была оценка возможности использования «Вазапостана» у больных II—III-A стадий ишемии нижних конечностей. Вторичным заданием была оценка возможности препарата уменьшать выраженность болевого синдрома в состоянии покоя, увеличивать дистанцию ходьбы, улучшать гемодинамические показатели в ишемизированных нижних конечностях. Период времени исследования составлял три месяца.

Критерии включения: 1) пациенты старше 55 лет мужского и женского пола, 2) пациенты с клинической картиной болей покоя и перемежающейся хромотой, без отеков и трофических изменений (II—III-A стадий ишемии нижних конечностей), которые в течение последних 3-х месяцев не получали вазоактивные препараты и с анамнезом заболевания не меньше 3-х недель.

Критерии исключения: 1) пациенты, которым показана реваскуляризация, 2) пациенты, которые не отказываются от показанной реваскуляризации, 3) пациенты, которые не подписали информированное согласие, и те, которые не желают выполнять требования протокола, 4) наличие сахарного диабета, 5) сопутствующие трофические изменения, остеомиелит в т. ч. с поражениями

глубоких фасций, сухожилий, костей и суставов.

Оценка эффективности: 1. Улучшение показателей гемодинамики путем изучения сегментарного давления на голени и микроциркуляции (лазерная флоуметрия), 2. Увеличение дистанции ходьбы, 3. Уменьшение интенсивности боли покоя.

В исследование вошли 125 пациентов, которые лечились «Вазапостаном» (группа А) по схеме: 2 ампулы 2 раза в день, разводя их в 50—250 мл физиологического раствора, либо по 3 ампулы (60 мкг алпростадилла) 1 раз в день в таком же разведении. При этом соблюдали продолжительность инфузии (три часа). При наличии нарушения функции почек начинали с 1 ампулы 2 раза в день (двухчасовые инфузии), затем, через несколько дней, переходили на обычную дозу. Объем жидкости для разведения зависел от наличия и выраженности сердечной недостаточности. 125 пациентов, которые лечились по стандартным схемам с использованием других препаратов вошли в группу Б.

Период лечения составил 20 суток, время исследования — 90 суток. Средний возраст пациентов составил  $71 \pm 4$  год, соотношение мужчин и женщин — 14/1. Уровень боли оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ). В исследование включали пациентов при показателе ВАШ более чем 2 см (в покое). В исследование не брали пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, диспепсией, острым коронарным синдромом.

Результаты исследования свидетельствовали о существенном уменьшении болевого синдрома у пациентов группы А: на 57,1% среди пациентов II ст., на 38,5% среди пациентов III-A ст. В то же время у пациентов группы Б наблюдалось прогрессивное увеличение величины болевого синдрома: на 33,0% у пациентов с II-A ст., на 21,7% у пациентов с III-A ст.

Динамика ишемического отека [8] также свидетельствовала о большей эффективности лечения среди пациентов группы А, в которой зафиксировано уменьшение разницы объемов между пораженными и контралатеральными конечностями на  $9,4 \pm 0,2$  см<sup>3</sup>. У пациентов группы Б это уменьшение было на  $2,6 \pm 0,1$  см<sup>3</sup>, то есть в 3,6 раз меньше, чем соответствующий показатель среди пациентов группы А.

Динамика показателей регионарной гемодинамики свидетельствовала о их улучшении у пациентов группы А с III-A ст. ишемии. У этих больных ЛПИ на ЗББА увеличился на 32,5%, ЛПИ на АТС увеличился на 28,2%, ПОК в дистальных отделах голени увеличился на 11,2%. Среди больных группы Б, напротив, наблюдалось ухудшение показателей регионарной гемодинамики, что выразилось в уменьшении ЛПИ на ЗББА на 25,9%, ЛПИ на АТС на 17,6% и ПОК в дистальных отделах голени на 8,3%.

Было зафіксовано також удешевлення показателів регіонарної гемодинаміки у пацієнтів групи А с ІІ-А ст. ішемії. У цих хворих ЛПІ на ЗББА збільшився на 28,6%, ЛПІ на АТС збільшився на 25,9%, ПОК в дистальних відділах голени збільшився на 16,7%. Показателі перфузії на великому пальці стопи в порівнянні з здоровою кінцівкою за даними лазерної флоуметрії свідчували про удешевлення показателів мікроциркуляції в середньому на 25,8% в порівнянні з здоровою кінцівкою. Серед хворих групи В, навпаки, спостерігалося погіршення показателів регіонарної гемодинаміки, що виразилося в зменшенні ЛПІ на ЗББА на 31,9%, ЛПІ на АТС на 19,6% і ПОК в дистальних відділах голени на 10,0%. Сумарна оцінка показателів регіонарної гемодинаміки між пацієнтами с ІІ і ІІ-А ст. свідчувала про більший діапазон розходжень у хворих с більш важкою ішемією.

При опросі пацієнтів також вивчали їх особисте ставлення до ефективності лікування. Всі хворі з групи А відзначали позитивну динаміку, починаючи з десятого дня від початку лікування, особливо при ІІ-А ст.

### Висновки

1. Незважаючи на впровадження сучасних рентген-ендоваскулярних і мікросудинних способів лікування, нових фармакотерапевтичних препаратів тенденція до зменшення кількості ампутацій кінцівок, інвалідизації і летальності при цій патології не прослідковується. Щорічний рівень числа високих ампутацій з приводу атеросклерозу артерій нижніх кінцівок навіть в економічно розвинутих країнах зберігається стабільним.

2. «Вазапостан» впливає практично на всі ланки патогенезу ХОЗАНК. Використання «Вазапостана» слід відносити до засобів патогномонічної терапії.

3. Лікування «Вазапостаном» у пацієнтів з критичною ішемією цілорозумно як передопераційна підготовка приймаючого судинного русла передбачуваної операції, після проведення реконструктивних судинних операцій для удешевлення результатів лікування. «Вазапостан» є методом вибору лікування ХКІНК при неможливості провести встановлювальну операцію. В даному випадку його використання може бути дійсною альтернативою ампутації.

4. Приймаючи увагу клінічні дані, отримані в ході проведеного дослідження (зменшення болювого синдрому на 38,5—57,1%, зменшення різниці об'ємів між ураженими і контралатеральними кінцівками на  $9,4 \pm 0,2$  см<sup>3</sup>), і результати інструментальних методів діагностики (збільшення ЛПІ на ЗББА на 19,6—32,5%, на АТС на 14,6—28,2%, ПОК в дистальних відділах голени на 11,1—17,4%), необхідно визнати, що «Вазапостан» є ефективним лікувальним препаратом у пацієнтів, страждаючих важкими формами ішемії нижніх кінцівок.

5. Препарат Вазапостан може бути показаним для широкого використання у хворих не тільки з критичною ішемією кінцівки ІІ—ІІІ ст., але і при оклюзійних захворюваннях артерій нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу на стадії перемежованої хромоти, облітеруючому тромбангіїті, ендартеріїті і синдромі Рейно.

### Література

1. Бабенков Г.Д., Хунов Ю.А., Кириченко Б.Б., Соляник Ф.Т., Чайка О.О., Мірошніченко П.В., Шаповалов Н.А., Долгополов В.В. Опыт лікування гнійно-некротических ускладнень синдрому діабетическої стопи. Клінічна хірургія. 2004 № 4-5 с.66.
2. Бізд Дж.Д. Ампутація або реконструкція при критическій ішемії // Ангіологія і судинна хірургія. - 1998. - Т. 1 - №4 - С.72-82.
3. Бондарь М.В., Лисянський М.С., Слупський А.А., Волошин С.В., Настенко А.В. Коррекція дисфункції судинного ендотелія як ведуче напрямлення профілактики і інтенсивної терапії поліорганної недостатності. СЕРЦЕ І СУДИНИ, №1 (Додаток), 2005 с.17-20.
4. Володось С.Н. Субінтимальна ангиопластика – сучасний малоінвазивний метод лікування хворих с критическій ішемією нижніх кінцівок // Серце і судини. - 2005. - № 3. - С.100-104.
5. Вазапостан. Інструкція для медичного застосування препарату. Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 192 від 17.05.01. Реєстраційне посвідчення № П05,01/03109.
6. Затевахин І.І., Цицишвілі М.Ш., Степанов Н.В., Золкин В.Н. Облітеруючі захворювання аорти і артерій нижніх кінцівок РМЖ, Том 9 № 3-4, 2001.
7. Іващенко В.В., Колкін Я.Г., Ковальчук В.С., Балацький Е.Р., Іващенко А.В. 15-літній досвід використання внутріартеріальної терапії у пацієнтів с цукровим діабетом і ураженнями нижніх кінцівок. Серце і судини, №1 (Додаток), 2005 с.67-69.
8. Мішалов В.Г., Осадчий О.І., Маркулан Л.Ю., Бейчук С.В., Коваль Б.М. Спосіб визначення об'єму нижніх кінцівок Патент України № 5280, Бюлетень промислової власності №8, С. 76. Рішення про видачу патента України від 15.02.05 по заявці № 20040907916.
9. Dairnan R.L. Taylor L.M. et al. Basic data related to infrapopliteal revascularization procedures. // Ann. Vase. Surg. - 1990. - Vol.4. - p. 309-312.
10. Fichelle J.M., Marzelle J. et al. Infrapopliteal polytetrafluoroethylene and composite bypass: factors influencing patency. // Ann. Vase. Surg. - 1995. - Vol.9(2). - p. 187-196.
11. Hepp W, von Bary S, Corovic D, Diehm C, Muhe E, Rudofsky G, Scheffler P, Trubestein G, Vogelpohl M. Therapeutic efficacy of intravenous prostaglandin E1 versus

- pentoxifylline in patients with intermittent claudication. In: Diehm C, Sinzinger H, Rogatti E, eds. Prostaglandin EI: New Aspects of Pharmacology, Metabolism and Clinical Efficacy. Heidelberg, Germany: Springer Verlag; 1991:101-108.
12. Heidrich H., Cachovan M., Creutzig A., Rieger H., Trampisch H. J. Guidelines for therapeutic studies in Fontaine's stages II-IV peripheral arterial occlusive disease. *Vasa*. 1995;24:114-119.
  13. Kalb A., Carlsson R., Nilsson E. Major amputations In a defined population: incidence, mortality and results of the treatment. // *Br. J. Surg.* - 1989. - Vol. 76.(3) - p.308-310.
  14. Management of Peripheral Arterial Disease. TransAtlantic Inter-Society Consensus. // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2000. - Vol. 19 (Suppl.A).
  15. Rudofsky G. Intravenöse PGE1-Infusionsbehandlung bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IIb. In: Heidrich H, Bohme H, Rogatti W, eds. Prostaglandin EI: Wirkungen und therapeutische Wirksamkeit. Berlin, Germany: Springer Verlag; 1988:103-111.
  16. Sinzinger H. Prostaglandins in ischaemic peripheral vascular disease. In: Therapeutic Applications of Prostaglandins. Vane J, O'Grady J, eds. London, UK: Edward Arnold; 1993:209-218.
  17. Stirnemann P., Milnarić Z., Oesch A., Kirchof B., Althaus U. Major lower extremity amputation In patients with peripheral arterial Insufficiency with special reference to the transgenicular amputation. // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* - 1987. - Vol.28(2). - p. 152-158.
  18. The Diabetic Foot. Proceeding of the First International Symposium on the Diabetic Foot. - Netherlands. May. 1991.

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПОТЕНЗИИ

*Корнеева С. П.*

*Запорожский Центр трансплантации и хронического гемодиализа*

Смертность пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, в 10—20 раз выше показателей смертности общей популяции. В 40% случаев летальный исход обусловлен сердечно-сосудистыми причинами. Самым неблагоприятным фактором являются интрадиализная гипотензия (ИДГ), а также значительная и быстрая потеря объема циркулирующей крови за счет ультрафильтрации. Для профилактики ИДГ следует ограничить употребление соли и отказаться от приема пищи во время гемодиализа. Врачу необходимо оценить сухой вес больного, использовать бикарбонатный буфер для гемодиализа, холодный диализирующий раствор (36,5°C), уменьшить дозы или отменить антигипертензивные препараты в день диализа. Замена стандартного гемодиализа фильтрационными методиками, использование контроля объема крови во время процедуры диализа, замена низкокальциевого и низкомагниевого диализата на диализат с содержанием кальция 1,5 ммоль/л и магния 0,75 ммоль/л улучшает гемодинамическую стабильность пациента.

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, интрадиализная гипотензия.

Смертность пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в 10—20 раз выше смертности общей популяции. В 40% случаев летальный исход наступает по сердечно-сосудистым причинам. В процессе проведения процедуры гемодиализа на организм пациента влияют многие неблагоприятные факторы: быстрое снижение осмолярности крови, значительное уменьшение объема циркулирующей жидкости, уменьшение концентрации калия плазмы. Все это может осложнить проведение процедуры гемодиализа, но самым неблагоприятным фактором является значительная и быстрая потеря объема циркулирующей жидкости за счет ультрафильтрации. Интрадиализная гипотензия (ИДГ), которая развивается в процессе ультрафильтрации, является прогностически неблагоприятным признаком.

Снижение систолического артериального давления более чем на 40 мм рт. ст. и диастолического давления более чем на 10 мм рт. ст. во время гемодиализа связано с увеличением двухлетней летальности до 30% [1].

Под синдромом гипотензии большинство исследователей понимают относительное или абсолютное снижение артериального давления. В соответствии с рекомендациями K/DOQI, под интрадиализной гипотензией (ИДГ) подразумевают снижение систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. и (или) снижение более чем на 10 мм среднего артериального давления (САД), что приводит к появлению клинических симптомов и требует вмешательства персонала.

Встречаемость ИДГ достигает 20%; в различных исследуемых группах — от 6 до 27%. В тоже время чувствительность к ИДГ у пациентов индивидуальна: 10% пациентов страдают от этого часто, 13% — редко. Многие исследователи

оценивают ИДГ как причину миокардиальной и церебральной ишемии. При падении АД обнаруживается значительное повышение уровней креатинкиназы и тропонина I в течение 44 часов после ИДГ. В продолжительных исследованиях было установлено, что частые ИДГ вызывают атрофию лобных долей головного мозга. В группе из 20 пациентов с неокклюзионной мезентериальной ишемией, всем эпизодам предшествовала ИДГ [2].

ИДГ мешает клиренсу токсических веществ на диализе вследствие централизации кровообращения и из-за преждевременного прекращения процедуры диализа. Это также негативно влияет на продолжительность выживания артерио-венозной фистулы.

Остается неясным, является ли ИДГ причинным фактором, приводящим к неблагоприятным исходам, или это маркер сопутствующего заболевания, повышающего чувствительность к гипотензии. Результаты нескольких крупных исследований позволяют определить потенциальные факторы риска ИДГ [3]. Так, в группе из 958 пациентов из 11 диализных центров 96 пациентов с частыми эпизодами ИДГ сравнивались со 130 пациентами с редкими эпизодами ИДГ. Пациенты с частыми эпизодами ИДГ были старше, среди них было больше женщин, чаще встречались сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, гиперфосфатемия, у них же чаще применялись нитраты. В мультивариантном анализе именно возраст, диагноз, гиперфосфатемия и применение нитратов оценены как независимые факторы риска ИДГ.

Во время процедуры гемодиализа в сочетании с ультрафильтрацией наблюдается снижение объема циркулирующей крови, зависящее от скорости ультрафильтрации и скорости восполнения кровеносного русла из интерстиция. Скорость

восполнения зависит от степени гидратации интерстициального пространства, концентрации натрия в диализате, венозного тонуса, проницаемости капилляров, концентрации белка. Кроме того, восполнение объема плазмы зависит от индивидуальных особенностей пациента.

По законам физиологии, снижение объема крови вначале ведет к повышению периферического сосудистого сопротивления вследствие констрикции артериол, поддержанию сердечного выброса благодаря повышению ЧСС и контрактильности сердечной мышцы, сокращению объема венозного русла. Здоровые люди могут перенести потерю до 20% объема циркулирующей крови до появления гипотензии. Однако у диализных пациентов ИДГ встречаются при значительно меньших потерях циркулирующего объема крови. Это происходит потому, что нормальный ответ сердечно-сосудистой системы у гемодиализных пациентов поврежден вследствие наличия систолической и диастолической дисфункции, повышающей риск интрадиализной гипотензии. Снижение АД значительнее у пациентов с систолической дисфункцией миокарда, чем у пациентов с нормальной систолической функцией. В тоже время у пациентов, подверженных ИДГ, левожелудочковая гипертрофия значительно более выражена [4, 5, 6]. Сердечная аритмия также может повышать чувствительность диализных пациентов к гипотензии. Такие факторы, как диализный буфер, концентрация кальция в диализате влияют на контрактильность миокарда. У пациентов с сахарным диабетом наличие автономной нейропатии может нарушать нормальный ответ на уменьшение объема крови (ускорение ЧСС), такие пациенты более подвержены эпизодам ИДГ.

У диализных пациентов нарушается нормальная реакция резистентных сосудов и вен на снижение ОЦК, что нарушает венозный возврат. Этому есть объяснение: например, индукция выработки цитокинов, бионесовместимость диализной мембраны, использование ацетата в качестве диализного буфера, повышение продукции оксида азота или недостаточное повышение концентрации вазопрессоров (вазопрессина).

Эффект «перегрева» диализирующим раствором может стать причиной неадекватного сосудистого ответа на гипотензию.

Таким образом, ИДГ может встречаться как результат уменьшения объема циркулирующей крови, нарушения кардиального ответа, нарушения контрактильности артериол и вен, а также зависит от индивидуальных особенностей пациента и его лечебной программы. Предупреждение и лечение ИДГ основано на воздействии на один или более патогенетических факторов.

Неправильная оценка сухого веса пациента ведет к гиповолемии или к гипергидратации. Обычно вначале диализной процедуры больные

нормо- или гипергидратированы, а в конце процедуры — значительно дегидратированы. У дегидратированных пациентов интерстициальный объем сокращен, что препятствует наполнению сосудистого русла при ультрафильтрации. С другой стороны, переоценка сухого веса в сторону гипергидратации и уменьшение объема ультрафильтрации, приводит к гипертензии и риску кардиодилатации и отека легких.

Для оценки сухого веса используются результаты физического обследования больного, но оно не всегда способно дать точное заключение. В таких случаях необходимы дополнительные методы исследования. Кардиоторакальный индекс может помочь оценить гипергидратацию, но не является инструментом предупреждения ИДГ. Измерение диаметра нижней полой вены при эхокардиоскопическом исследовании коррелирует с объемом крови и давлением в правом предсердии и способно помочь предвидеть гемодинамические изменения во время диализа. Биоимпедансный анализ очень чувствителен в определении жидкостного баланса организма. С помощью векторного биоимпедансного метода возможно выявить склонных к гипотензии пациентов. При установке сухого веса ориентиром может стать диаметр нижней полой вены, измеренный через два часа после процедуры гемодиализа: он должен быть равен  $8 \text{ mm/m}^2$  для нормоволемичных пациентов.

Данные нескольких исследований подтверждают, что пациенты, чей сухой вес установлен с помощью объективных методов, имеют лучшее качество жизни. Однако метод измерения диаметра нижней полой вены зависит от оператора, и результаты его трудно интерпретировать у пациентов с ожирением, трикуспидальной недостаточностью, перикардальным выпотом, с поликистозной болезнью. Кроме того, необходимо помнить, что время измерения должно быть стандартизировано. Было показано, что существование сердечной патологии с систолической дисфункцией может способствовать ИДГ, так как при уменьшении объема крови физиологический ответ, заключающийся в повышении контрактильности миокарда, нарушен. Диастолическая дисфункция повышает чувствительность пациентов к изменениям преднагрузки и, таким образом, и к гипо-, и к гипергидратации. Было обнаружено, что у пациентов, склонных к гипотензии, диастолическое наполнение нарушено [4,5]. Возможно, трудности оценки диастолической дисфункции у диализных пациентов связаны с тем, что показатели, которые используются для оценки, зависимы от преднагрузки. Диастолическая дисфункция зависит от наличия левожелудочковой гипертрофии, но может быть связана с миокардиальной ишемией или фиброзом. Наличие суправентрикулярной аритмии также нарушает наполнение желудочков сердца

и может быть особенно очевидно у пациентов с систолической и диастолической дисфункцией. Эхокардиоскопия, как простой и неинвазивный метод, применяется для начального кардиально-го обследования.

Таким образом, систолическая и диастолическая дисфункция сердца повышает риск развития ИДГ. Применяемые для определения «сухого» веса эхокардиоскопические параметры оценки диастолической дисфункции должны быть стандартизированы по времени, так как они зависимы от преднагрузки.

Большие междуализные прибавки сухого веса ведут к развитию ИДГ из-за высокой скорости ультрафильтрации. Ограничение соли в диете ведет к уменьшению междуализных наборов веса и улучшению контроля АД на диализе, так как сухость во рту и осмотическая жажда возникает вследствие злоупотребления солью. Количество случаев ИДГ снижается с 22% до 7% при диетическом ограничении соли до 6 г/сут NaCl [7]. У диабетических пациентов гипергликемия может приводить к жажде и повышенным междуализным прибавкам в весе. Таким пациентам рекомендуется выполнять более жесткий контроль гликемии.

Прием пищи во время диализной процедуры может вызывать дилатацию спланхнотических сосудов и провоцировать ИДГ. Таким пациентам рекомендуется принимать только легкую пищу до диализа.

Профилирование ультрафильтрации, когда в начале терапии скорость ультрафильтрации максимальна, а затем она снижается линейно, или используются пульсовые максимумы скорости ультрафильтрации попеременно с ее отсутствием, применяется некоторыми исследователями. Однако убедительных данных в пользу линейного профиля, как средства борьбы с ИДГ, нет. Известно, что пульсовый профиль ультрафильтрации провоцирует появление ИДГ.

Различные исследования подтвердили влияние автоматического контроля объема крови на уменьшение частоты ИДГ, но немногие диализные аппараты оснащены таким модулем, и этот метод не применяется повсеместно. Большинство исследователей считает, что проводимость диализного раствора на уровне 14,0 mS/cm способствует стабильности АД во время процедуры.

Концентрация натрия в диализате играет важную роль в наполнении кровеносного русла из интерстициального пространства. При концентрации натрия в диализате, превышающей концентрацию в крови, поток жидкости направлен из интерстициального пространства в сосудистое русло, а при низкой концентрации натрия в диализирующем растворе жидкость будет перемещаться из кровеносного русла в интерстиций, приводя к синдрому неравновесия между внутри- и внеклеточными секторами. Снижение случаев

ИДГ отмечается при лечении диализирующим раствором с нормальной концентрацией натрия (138—140 mmol/l) по сравнению с низкой концентрацией (135 mmol/l). Высокая концентрация натрия (144 mmol/l) приводит к усилению жажды и увеличению междуализных прибавок веса. Использование профильного снижения натрия в диализате не показало своего преимущества в снижении случаев ИДГ по сравнению с применением постоянной концентрации 143 mmol/l. Кроме того, не была доказана разница влияния профилирования натрия, применения высокой концентрации натрия и использования холодного диализата на число случаев ИДГ. Все методики одинаково эффективны. Следует отметить более высокую эффективность сочетания профилирования натрия с профилированием скорости ультрафильтрации.

Ацетатный буфер, применявшийся в прошлом в диализной терапии, приводил к вазодилатации и кардиодепрессивным эффектам. Применение бикарбонатного буфера улучшило гемодинамическую стабильность, но алкалоз во время процедуры диализа может вызвать снижение сывороточного ионизированного кальция. Изменения концентрации ионизированного кальция могут изменять контрактильность миокарда во время диализа. Изменения среднего артериального давления зависят от концентрации кальция. Однако высокая концентрация кальция имеет побочное влияние на жесткость артериальной стенки и сердечную релаксацию. Она может способствовать диастолической дисфункции и вызывать кальцификацию сосудов. Рутинно рекомендуется применять низкокальциевый концентрат в связи с его меньшим влиянием на сосудистую кальцификацию. Уменьшение случаев гипотензии отмечается при использовании концентрации бикарбоната 32 mmol/l и концентрации кальция 1,50 mmol/l [8].

Другие компоненты диализата тоже могут влиять на уровень артериального давления во время диализа. У пациентов, склонных к ИДГ, низкое содержание магния (0,25 mmol/l) в диализате, особенно в сочетании с низким кальцием, провоцирует эпизоды гипотензии.

Для профилактики ИДГ оказалось эффективным снижение температуры диализата. Механизм повышения внутренней температуры тела пациента при температуре диализата 37° С до конца не изучен. Возможно, это происходит от уменьшения потерь тепла из-за спазма периферических сосудов кожи, нормального ответа на ультрафильтрацию. Однако снижение температуры диализата до 35°С приводит к появлению озноба и ухудшению восполнения сосудистого русла из интерстиция вследствие сосудистого спазма, поэтому температура диализирующего раствора с целью профилактики ИДГ не должна снижаться менее 36,5° С.

Проведенные исследования подтверждают уменьшение частоты ИДГ и уменьшение риска смерти при использовании конвективных методик. Считается, что реактивность резистентных сосудов во время гемофильтрации выше, чем во время стандартного гемодиализа [9]. Некоторые исследования подтверждают различное влияние гемофильтрации и гемодиализа на баланс натрия [10, 11] Во время фильтрации потери тепла выше, в том числе через дополнительную магистраль.

Поскольку реактивность резистентных сосудов при ультрафильтрации выше, чем при диализе, возможно для профилактики ИДГ проводить последовательно изолированную ультрафильтрацию, а затем изоводемический диализ, так как при сочетании этих процедур гемодинамические преимущества ультрафильтрации исчезают. Увеличением времени продолжительности процедуры гемодиализа можно снизить скорость ультрафильтрации и добиться более плавного снижения объема циркулирующей крови. При скорости ультрафильтрации <11 мл/кг/ч количество случаев ИДГ было на 30% меньше, чем при более высокой скорости ультрафильтрации. Смертность среди этих больных была меньше. Среди пациентов, которые получают гемодиализ в течение 8 часов 3 раза в неделю, случаи ИДГ очень редки. При более частом проведении гемодиализа (шесть раз в неделю по 2 часа) снижается объем удаляемой жидкости и достигается не только устранение эпизодов ИДГ, но и уменьшение массы левого желудочка [12]. Перитонеальный диализ вследствие своего постоянного механизма действия удаляет избыточный объем жидкости постепенно в течение суток, в отличие от интермиттирующего гемодиализа. Больным, страдающим частыми ИДГ, можно рекомендовать перевод на этот постоянный вид лечения.

Использование антигипертензивных препаратов должно быть ограничено при достижении сухого веса. В день диализного лечения больному не следует принимать эти препараты. Однако бывают ситуации, когда больной должен принимать блокаторы кальциевых каналов, блокаторы рецепторов ангиотензина или ингибиторы АПФ из-за предшествующего сердечного заболевания. Есть данные, что прием ингибиторов АПФ

вызывает ортостатические коллапсы по окончании процедуры гемодиализа. Дозу этих препаратов в день диализа следует уменьшить. Не рекомендуется во время гемодиализа использовать нитраты из-за их вазодилатирующего эффекта. У гемодиализных пациентов уровень L-карнитина в крови снижен вследствие сниженной продукции его почками и увеличения удаления при процедуре гемодиализа. L-карнитин улучшает сократительную функцию миокарда на гемодиализе и его гемодинамическую стабильность, что подтверждено рядом исследований [13]. Пациентам с частыми эпизодами ИДГ рекомендовано вводить 20 мг L-карнитина на кг веса каждую процедуру гемодиализа.

Для лечения ИДГ используется позиция Тренделенбурга, которая способствует централизации циркулирующего объема крови. Остановка процесса ультрафильтрации также сберегает кровяной объем. При отсутствии эффекта от этих мероприятий рекомендуется инфузировать физиологический раствор натрия хлорида, 5% р-р глюкозы или гипертонические растворы, коллоиды. Гидроксиэтилкрахмал накапливается при почечной недостаточности и его введение не рекомендуется диализным пациентам, но переливание 100 мл 10% раствора считается безопасным.

Таким образом, для профилактики ИДГ в первую очередь следует ограничить употребление соли и отказаться от приема пищи во время гемодиализа. Врачу необходимо переоценить сухой вес больного, использовать бикарбонатный буфер для гемодиализа, холодный диализирующий раствор (36,5° С) и уменьшить дозы антигипертензивных препаратов или отменить их в день диализа. Необходимо использовать объективные методы для оценки сухого веса и функции сердца. Замена стандартного гемодиализа фильтрационными методиками, использование контроля объема крови во время процедуры диализа, замена низкокальциевого и низкомагниевого диализата на диализат с содержанием кальция 1,5 ммоль/л и магния 0,75 ммоль/л улучшает гемодинамическую стабильность пациента. Рекомендуется также использовать L-карнитин во время гемодиализа, а также заменить метод интермиттирующего гемодиализа перитонеальным диализом.

## Литература

1. Tisler A, Akocsi K, Borbas B et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2601–2605.
2. Ori Y, Chagnac A, Schwartz A et al. Non-occlusive mesenteric ischemia in chronically dialyzed patients: a disease with multiple risk factors. *Nephron Clin Pract* 2005; 101: c87–c. 93.
3. Tisler et al. Comparison of dialysis and clinical characteristics of patients with frequent and occasional hemodialysis-associated hypotension. *Kidney Blood Press Res* 2002; 25: 97–102.
4. Ritz E, Rambausek M, Mall G, Ruffmann K, Mandelbaum A. Cardiac changes in uraemia and their possible relationship to cardiovascular instability on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 [Suppl 1]: 93–97;
5. van der Sande FM, Mulder AW, Hoorntje SJ et al. The hemodynamic effect of different ultrafiltration rates in patients with cardiac failure and patients without cardiac failure: comparison between isolated ultrafiltration and

- ultrafiltration with dialysis. *Clin Nephrol* 1998; 50: 301–308;
6. Leunissen KM, Cheriex EC, Janssen J et al. Influence of left ventricular function on changes in plasma volume during acetate and bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 99–103.
  7. Ozkahya M, Toz H, Qzerkan F, Duman S, Ok E, Basci A, Mees EJ. Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 2002; 15: 655–660.
  8. Gabutti L, Ross V, Duchini F, Mombelli G, Marone C. Does bicarbonate transfer have relevant hemodynamic consequences in standard hemodialysis? *Blood Purif* 2005; 23: 365–372.
  9. Baldamus CA, Ernst W, Frei U, Koch KM. Sympathetic and hemodynamic response to volume removal during different forms of renal replacement therapy. *Nephron* 1982; 31: 324–332.
  10. Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C. Removal of small and middle molecules by convective techniques. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 2]: 37–44
  11. Maggiore Q, Pizzarelli F, Sisca S, Zoccali C, Parlongo S, Nicolò F, Creazzo G. Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; 28: 523–527.
  12. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G et al. Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 371–376.
  13. Riley S, Rutherford S, Rutherford PA. Low carnitine levels in hemodialysis patients: relationship with functional activity status and intra-dialytic hypotension. *Clin Nephrol* 1997; 48: 392–393; Ahmad S, Robertson HT, Golper TA, et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int* 1990; 38: 912–8.

## ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ НИРКОВУ НЕДОСТАТНІСТЬ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ ІНТРАДІАЛІЗНОЇ ГІПОТЕНЗІЇ

**Корнеєва С. П.**

*Запорізький Центр трансплантації і хронічного гемодіалізу*

Смертність пацієнтів, які знаходяться на програмному гемодіалізі у 10-20 разів перевищує смертність загальної популяції. У 40% випадків смерть настає через серцево-судинні причини. Самим несприятливим фактором є значна та швидка втрата об'єму циркулюючої рідини за рахунок ультрафільтрації та інтрадіалізна гіпотензія (ІДГ). Для профілактики ІДГ необхідно зменшити використання солі та відмовитись від приймання їжі впродовж діалізу. Лікаря слід перерахувати суху вагу хворого, використовувати лужний буфер для гемодіалізу, прохолодний діалізуючий розчин 36,5°C та зменшити дози антигіпертензивних препаратів. Заміна стандартного гемодіалізу фільтраційними методами, використання контролю об'єму крові на процедурі, діалізату зі змістом кальцію 1,5 ммоль/л та магнію 0,75 ммоль/л покращує гемодинамічну стабільність пацієнта.

**Ключові слова:** хронічна ниркова недостатність, інтрадіалізна гіпотензія.

## TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEYS INSUFFICIENCY AND HIGH RISK OF INTRA-DIALYSIS HYPOTENSION

**Korneyeva S.P.**

*Zaporizhzhya center of transplantation and chronic haemodialysis*

During haemodialysis combined with ultrafiltration, a decline in circulating blood volume usually occurs. In order to control inter-dialytic weight gain and reduce the risk of IDH, dietary salt intake should be assessed and not exceed 6 g/day. Food intake during or just before dialysis should be avoided in patients with frequent episodes of IDH. Bicarbonate dialysis should be used to prevent IDH. The use of a dialysate calcium concentration of 1.50 mmol/l should be considered in patients with frequent episodes of IDH. In patients with frequent episodes of IDH 0.75 mmol/l magnesium dialysate and 1.5 calcium should be recommended. Cool temperature dialysis and temperature controlled feedback are effective in preventing IDH. In patients with frequent episodes of IDH, antihypertensive agents shouldn't be given. A treatment change to peritoneal dialysis and perform on-line hemofiltration, on-line hemodiafiltration should be considered in patients who remain refractory to interventions for the prevention of IDH

**Key words:** Chronic kidneys insufficiency, intra-dialysis hypotension.

## ПРОМЕТЕУС – СИСТЕМА ПОДДЕРЖАНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ АДСОРБЦИЕЙ И ДИАЛИЗОМ В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА И ОСТРОГО ТУБУЛЯРНОГО НЕКРОЗА

*Гриценко С. Н., Костыненко Т. В.  
Запорожский центр трансплантации*

Синдром острой печеночно-почечной недостаточности является сложным и тяжелым состоянием, требующим особого внимания, умения и квалификации медицинского персонала, а также применения современных технологий в лечении. В статье описана новая технология для экстракорпорального поддержания функции печени и почек.

**Ключевые слова:** печеночно-почечная недостаточность, искусственная печень, экстракорпоральная детоксикация крови.

Проблема оказания неотложной помощи при поражениях печени остается высоко актуальной. Особенно сложным и требующим применения современных технологий является синдром острой печеночно-почечной недостаточности. Множество заболеваний, которые при своем прогрессировании могут вызвать тяжелейшее поражение одновременно печени и почек требуют особого внимания, умения и квалификации медицинского персонала, ургентного применения новейших высоких технологий — «здесь и сейчас».

При печеночной недостаточности в крови больного накапливаются токсические вещества, что определяет клиническую картину и тяжесть состояния пациента. Кроме того, развивается острая почечная недостаточность (ОПН) с накоплением уремических токсинов. Перед врачом в этой ситуации остро стоит вопрос: каким образом одномоментно заместить и дезинтоксикационную функцию печени, и функцию почек? Сегодня на этот сложный вопрос мы получили ответ — применение системы ПРОМЕТЕУС (PROMETHEUS).

Разработанная учеными компании FRESenius совместно с Danube University Krems технология PROMETHEUS является уникальной системой для экстракорпорального поддержания функции печени и почек.

Аппарат 4008H-PROMETHEUS (производства немецкой фирмы FRESenius) — это комбинированная система диализа и селективных сорбционных технологий. Аппарат обеспечивает замещение детоксикационной функции печени и облегчает возможность регенерации гепатоцитов.

В аппарате использована one-line технология выделения собственного альбумина из плазмы пациента, его очищение — детоксикация методом прямой адсорбции и возвращение в кровоток. Экстракорпоральная детоксикация на си-

стеме PROMETHEUS не требует использование донорского альбумина и может успешно применяться для лечения печеночной, почечной и полиорганной недостаточности.

Такой сложный симптомокомплекс как гепаторенальная недостаточность возникает не ежедневно и, тем более, не несколько раз в сутки. Поэтому производители системы PROMETHEUS обеспечили возможность работы этого аппарата в автономном режиме диализа.

Система PROMETHEUS обеспечивает экстракорпоральную очистку крови путем high-flux гемодиализа, сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (FPSA) в режиме one-line, так как в диализный аппарат 4008H производства Fresenius Medical Care вмонтирован интегрированный модуль для сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (FPSA). Аппарат может работать в двух режимах: только для проведения гемодиализа («искусственная почка») и для поддержания функции печени (FPSA) с одновременным гемодиализом («искусственная печень»).

Экстракорпоральная детоксикация крови в режиме «искусственная печень» основана на одновременном включении двух контуров: гемодиализного и альбуминового.

Методика проведения процедуры с использованием системы PROMETHEUS осуществляется следующим образом:

1. Диализный контур: в гемодиализный контур с high-flux диализатором последовательно подключается мембранный альбуминовый фильтр AlbuFlow (перед диализатором);

2. Контур FPSA: к альбуминовому фильтру посредством магистралей присоединяется последовательно два адсорбера prometh 01 и prometh 02, создавая отдельный альбуминовый контур непрерывного движения плазмы.

Таким образом, кровь от пациента, попадая на мембранный альбуминовый фильтр, сепарируется. При этом в крови удерживаются клетки и крупные молекулы. Выделенный в FPSA-контур альбумин перфузируется через два адсорбера (prometh 01 и prometh 02), где связанные с альбумином токсины захватываются в процессе прямого контакта с высокоселективным адсорбирующим материалом адсорберов. Затем освобожденный от токсинов альбумин возвращается обратно в кровь пациента через входной порт альбуминового фильтра. Далее кровь пациента движется по диализному контуру, попадая в диализатор, где в процессе гемодиализа через высокопроницаемую полисульфоновую high-flux мембрану эффективно удаляются водорастворимые токсины (аммиак, креатинин, мочеви́на, прямой билирубин). После диализатора кровь возвращается к пациенту.

Одновременно в процессе этой процедуры работают два контура: в течение 4—8 часов в режиме

one-line: кровь одновременно освобождается как от водорастворимых, так и связанных с альбумином (непрямой билирубин, желчные кислоты, бензодиазепины, индолы, фенолы и др.) веществ.

Все материалы системы PROMETHEUS обладают высокой биосовместимостью и не вызывают какой-либо реакции со стороны организма пациента.

Мембрана фильтра AlbuFlow из волокон Fresenius Polysulfone проницаема для альбумина и веществ, связанных с ним, но надежно удерживает крупные молекулы иммунной и коагуляционной систем в контуре крови.

В процессе шестичасовой процедуры FPSA обеспечивается достоверно высокий клиренс билирубина: общего — 38%, конъюгированного — 56%, неконъюгированного — 16%.

Таким образом, использование аппарата PROMETHEUS обеспечивает поддержку детоксикационной функции печени, тем самым, облегчая возможность регенерации клеток печени.

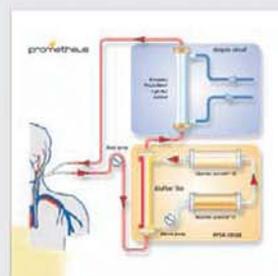
# prometheus®

Регенерація печінки  
завдяки екстракорпоральній  
детоксикації



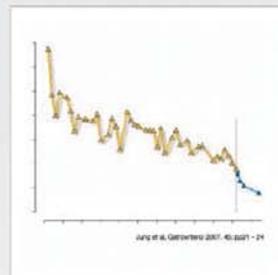
## ■ Терапевтична система prometheus® :

- ▶ Комбінація діалізу та адсорбції: високоефективне видалення водорозчинних та пов'язаних з альбуміном токсинів



## ■ Галузі застосування:

- ▶ «Міст» до трансплантації
- ▶ Інтоксикація (отруєння грибами, медикаментами)
- ▶ Гостра печінкова недостатність при хронічній печінковій недостатності
- ▶ Гепато-ренальний синдром
- ▶ Печінкова енцефалопатія
- ▶ pruritus intolerabilis



## ■ Переваги:

- ▶ немає необхідності в донорському альбуміні
- ▶ можливість використання системи prometheus® як апарату для проведення гемодіалізу



prometheus®



Fresenius Medical Care

# multiFiltrate

Багатофункціональна система  
для замісної ниркової  
та плазма терапії



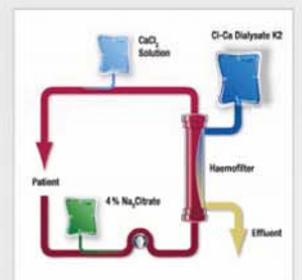
## ■ multiFiltrate — можливість використання широкого спектру терапевтичних методик:

- ▶ CVVH (безперервна вено-венозна гемо- фільтрація)
- ▶ CVVHD (безперервний вено-венозний гемодіаліз)
- ▶ CVVHDF (безперервна вено-венозна гемодіафільтрація)
- ▶ HV-CVVH (безперервна високо- об`ємна вено-венозна гемофільтрація)
- ▶ Безперервна нирко-замісна терапія – методики застосування в педіатрії
- ▶ MPS (мембранний плазмаферез)
- ▶ HP (гемоперфузія)
- ▶ SCUF (ізолювана повільна ультрафільтрація)



## ■ Переваги застосування multiFiltrate:

- ▶ Легкість та оперативність у користуванні
- ▶ Висока надійність та точність балансувальної системи
- ▶ Доступність інтерфейсу користувача
- ▶ Наявність CF-маркування – надійний захист від електричного шоку, можливість використання у пацієнтів з центральними венозними катетерами



multiFiltrate



Fresenius Medical Care

# Правила для оформлення статей до журналу ЗМАПО «Сучасні медичні технології»

**СТАТТІ** публікуються українською чи російською мовами. Публікація для авторів безкоштовна. Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури, при цьому не менше 50 % з них — не більш як п'ятирічної давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, кожне обсягом до однієї друкованої сторінки;
- 3—7 ключових слів чи словосполучень трьома мовами;
- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі, а також додаткові номери телефонів, що забезпечать оперативний зв'язок редакції з авторами.

Також вказують назву установи, в якій працюють автори, місто. Якщо авторів декілька і вони працюють в різних закладах, необхідно значками 1, 2, 3 персоніфікувати їх.

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

Стаття надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подається обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та у електронному вигляді. Файл називається за прізвищем першого автора латинськими літерами (наприклад: Ivanov.doc) і пересилається електронною поштою на адресу редакції: mmtzmaro@gmail.com. Електронна та друкована версії мають бути аналогічними.

Текст набирають в редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою «Times New Roman», 14 пунктів, без табуляторів, переноси в словах відсутні. Для виділення змістової частини можна використовувати форматування (Bold) та (Italic) і не бажано використовувати Caps Lock. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210x297 мм (формат А4), орієнтація книжкова. Інтервал між рядками — півтора, вирівнювання по ширині, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, з ним в одному файлі.

**ТАБЛИЦІ** слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.» та нумеруються за порядком їхнього згадування в статті.

**ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ** виконуються у чорно-білому форматі засобами Microsoft Word. Якщо вони зроблені у іншій програмі, слід вставляти їх у документ Microsoft Word як малюнки.

**ФОТОГРАФІЇ**, ехограми, малюнки подаються в електронному вигляді. При цьому надписи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Якщо ілюстрації скануються з паперу, то з роздільною здатністю не менше 300 dpi і збережені у форматі JPEG. Всі електронні зображення розміщені у документі Microsoft Word дублюються окремими файлами, які додаються до файлу статті. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад [Табл. 1], [Рис.2].

**МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ** повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові і нарядкові літери та цифри.

**СТРУКТУРА** основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, у тому числі дисертаційних, і вміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним

обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку (Постанова Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України»).

**РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ**, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Якщо стаття містить опис досліджень за участю пацієнтів, зазначте, чи відповідала методика їхнього проведення Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Повідомте, чи методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у ваших дослідженнях, узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України.

**БІБЛІОГРАФІЧНИЙ ОПИС** літературних джерел до статті додається за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ДОСТ 7.1-84). Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ДОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Списки літератури складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською

мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Посилання на статті із журналу оформлюються так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша і остання), на яких вміщено статтю.

Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок.

Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляються аналогічно.

**ВСІ СТАТТІ**, що надійшли в редакцію, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності, стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся передрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертаються.

Не приймаються до друку вже опубліковані статті чи надіслані в інші видання.

Автори несуть відповідальність за добір, достовірність та викладення фактів у статтях.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

**Статті надсилати за адресою:**

Редакція журналу «Сучасні медичні технології»  
бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя 69096  
Тел./факс: 8 (061) 289-80-82  
E-mail: mmtzmapo@gmail.com  
Сайт: www.mmt.zmapo.zp.ua

# ЗАПОРОЖСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ



## Непрерывное профессиональное развитие для врачей всех специальностей

- интернатура
- специализация
- курсы повышения квалификации
- клиническая ординатура
- аспирантура
- магистратура
- стажировка

Обучение в Запорожской медицинской академии последипломного образования — это усовершенствование профессиональных знаний и овладение новыми медицинскими технологиями в условиях благоприятного учебного климата и безупречной коллегиальности компетентных преподавателей.

Подробная информация на сайте академии  
[www.zmaro.zp.ua](http://www.zmaro.zp.ua)



Когда жизнь Вашего пациента под угрозой, выберите для него наиболее эффективные препараты



**ИЗОКЕТ®** раствор

изосорбида динитрат

0,1% раствор в ампулах по 10 мл №10

Превосходит препараты  
нитроглицерина по эффективности,  
безопасности и удобству применения

**SCHWARZ**  
PHARMA

