УДК 613/614

СОВРЕМЕННАЯ МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА¹, Мария Ильинична ЛОСЕВА ¹, Ирина Николаевна НЕЧУНАЕВА², Любовь Анатольевна ШПАГИНА², Людмила Михайловна МАСЛОВА², Игорь Борисович КОВЫНЕВ¹, Наталия Валерьевна СКВОРЦОВА¹, Анна Сергеевна ЛЯМКИНА¹, Людмила Николаевна ГРИЦАЙ¹

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

 2 ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 2, Городской гематологический центр 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

В последние годы достигнуты успехи в лечении больных с системными заболеваниями крови, что обусловлено достижениями в молекулярной биологии, иммунологии, биохимии, генетике, генной инженерии и других фундаментальных науках. В работе отмечена важность системного подхода при организации специализированной гематологической медицинской помощи, включающего разработку маршрутизации пациентов, внедрение порядков и стандартов оказания специализированной гематологической помощи, что позволило достичь высокого качества выявления заболеваний крови, диагностики и лечения, а также снизить смертность больных от гемобластозов.

Ключевые слова: гематология, специализированная гематологическая помощь, этапная система лечения, маршрутизация, высокотехнологичная медицинская помощь.

Прогресс, достигнутый в гематологии за последние десятилетия, способствовал существенному улучшению результатов лечения больных системными заболеваниями крови и обусловлен успехами молекулярной биологии, иммунологии, биохимии, генетики, генной инженерии и других фундаментальных наук [1, 3, 14]. Важное значение в повышении эффективности оказания специализированной, в том числе и высокотехнологичной, медицинской помощи имеет и ее рациональная организация, включающая в себя систему этапного лечения [5, 16]. Благодаря этапности в организации гематологической помощи создается оптимальный вариант функционально-организационной структуры специализированной службы, и при этом предполагается обеспечение единой медицинской доктрины ведения больных с заболеваниями системы крови [4, 15].

Развитие гематологии на базе многопрофильного стационара, формирование амбулаторно-поликлинического гематологического приема, подготовка высококвалифицированных кадров, развитие научных направлений и организация специализированных лабораторий позволяют

Поспелова Т.И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: post_gem@mail.ru

Лосева М.И. – д.м.н., проф.

Нечунаева И.Н. – к.м.н., зав. отделением гематологии, e-mail: post_gem@mail.ru

Шпагина $J.A. - \partial.м.н.$, проф., главный врач, e-mail: mail@muzmkb2.ru

Маслова Л.М. – зав. городским консультативным кабинетом, врач высшей квалификационной категории, e-mail: post_gem@mail.ru

Ковынев И.Б. – д.м.н., проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: post gem@mail.ru

Скворцова Н.В. – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: nata sk78@mail.ru

Лямкина A.C. – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: post gem@mail.ru

Грицай Л.Н. – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: post_gem@mail.ru

выйти на передовые позиции в решении фундаментальных и клинических задач, что способствует достижению высокого качества диагностики и лечения, своевременному выявлению опухолевых и неопухолевых заболеваний системы крови, снижению смертности больных от гемобластозов.

Рост заболеваемости и смертности населения от гемобластозов делает актуальным постоянное усовершенствование системы этапного лечения, включая разработку маршрутизации пациентов, внедрение порядков и стандартов оказания специализированной гематологической помощи. Целью данной работы явился анализ структуры и организации гематологической помощи жителям г. Новосибирска.

Гематологическая служба г. Новосибирска создана в сентябре 1964 г., когда на базе многопрофильной больницы было выделено 15 коек для больных гематологического профиля. В 1990 г. расширен коечный фонд до 30 коек, организован поликлинический прием гематологических больных в 2 смены, открыты иммунологическая, цитологическая лаборатории и лаборатория гемостаза. Формирование и дальнейшее развитие гематологической службы проходило в соответствии с приказами МЗ СССР, МЗ РФ, а также приказами Управления здравоохранения мэрии г. Новосибирска [2, 5, 6, 10-13]. Этими регламентирующими документами было определено создание Городского гематологического центра, сети гематологических кабинетов, разработаны методические рекомендации по организации оказания гематологической помощи жителям города Новосибирска, а также утверждены штатные нормативы для стационарного и амбулаторных звеньев. С декабря 2012 г. специализированная гематологическая помощь оказывается на основании приказа МЗ РФ от 15.11.2012 № 930н «Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю "гематология"» [7].

В настоящее время гематологическая служба г. Новосибирска представлена Городским гематологическим центром, объединяющим отделение гематологии на 70 стационарных коек, городской консультативный прием на четыре врачебных приема и межрайонные гематологические кабинеты в четырех крупнейших поликлиниках города, а также специализированные лаборатории — цитоморфологическую, молекулярно-генетическую, гемостаза и атеротромбоза, центр иммуноморфологической диагностики опухолей.

С целью совершенствования и оптимизации лечебно-диагностической помощи населению в условиях современного здравоохранения сотрудники Городского гематологического центра

разработали маршрутизацию пациентов с системными заболеваниями крови, включающую в себя несколько этапов: участковый врач (терапевт) — межрайонный специализированный кабинет — врач-специалист городского гематологического кабинета — специализированное отделение стационара с круглосуточным пребыванием. Определены задачи каждого этапа по выявлению пациентов с заболеваниями крови, а также объемы диагностических и лечебных мероприятий, разработана программная реабилитация больных онкогематологическими заболеваниями.

Первым этапом в маршрутизации является участковый терапевт, который направляет пациентов с подозрением на системное заболевание крови на консультацию к межрайонному гематологу с целью проведения первичного объема диагностики и верификации диагноза. В обязанности врача амбулаторно-поликлинического учреждения также входит коррекция геморрагического синдрома, лечение инфекционно-воспалительных осложнений у больных с установленным диагнозом гематологического заболевания, купирование болевого синдрома.

Вторым этапом оказания специализированной помощи является межрайонный гематологический кабинет, который создан с целью усиления амбулаторно-поликлинического звена гематологической службы в связи с ростом заболеваемости гемобластозами, анемиями, нарушениями гемостаза и наличием разнообразных «масок» со стороны крови, развивающихся при различных заболеваниях, а также диагностическими ошибками и поздней диагностикой некоторых опухолевых заболеваний. Межрайонные кабинеты находятся в крупнейших районных поликлиниках города и призваны обеспечить населению доступность квалифицированной гематологической помощи, улучшить раннюю диагностику опухолевых заболеваний крови.

Межрайонный гематолог проводит диагностику и лечение железодефицитных анемий, вторичных анемий (при опухолевых процессах, хронических воспалительных заболеваниях), лейкопений, выполняет обследование и диагностику лимфаденопатий; по рекомендации Гематологического центра, после определения тактики ведения больного, проводит монохимиотерапию больным с хроническим лимфолейкозом, лимфомами, хроническим миелолейкозом; осуществляет динамическое наблюдение за больными онкогематологическими заболеваниями в период между курсовой полихимиотерапией и лучевой терапией, а также консультирует больных в лечебно-профилактических учреждениях района и на дому для решения вопросов о госпитализации

и обеспечении лечебно-диагностической помошью.

Ежегодно межрайонный гематолог консультирует до 4500 пациентов, из них около 1800 первичных. Диспансерная группа составляет до 500 человек и представлена лицами с анемиями (железодефицитными, гемолитическими, полидефицитными, В12-дефицитными анемиями легкой и средней степени тяжести в период клинико-гематологической ремиссии), лейкопениями, нарушениями гемостаза, миелодиспластическим синдромом, хроническими лимфо- и миелопролиферативными заболеваниями.

В задачи межрайонных кабинетов входит также проведение амбулаторных реабилитационных программ пациентам с гемобластозами после курсовой полихимиотерапии, социальная адаптация инвалидов, решение вопросов обеспеченности лекарственными препаратами по поводу сопутствующей терапевтической патологии.

Центральным звеном амбулаторно-поликлинической помощи больным с патологией крови являются городские консультативные гематологические кабинеты, расположенные на базе Городского гематологического центра. Задачи гематологических кабинетов: окончательное уточнение и постановка диагноза с проведением необходимых лабораторных и инструментальных методов исследования; проведение стандартных курсов поли- и монохимиотерапии; диспансерное наблюдение за больными; рестадирование; отбор больных для стационарного обследования и лечения, в том числе и для оказания высокотехнологичной медицинской помощи; выездные консультации больных в другие лечебно-профилактические учреждения города; проведение экспертизы временной нетрудоспособности консультируемых больных; социальная адаптация - направление на медико-социальную экспертизу; определение реабилитационной программы осложнений, возникающих после полихимиотерапии; проведение анализа случаев поздней диагностики и расхождений диагнозов лечебно-профилактических учреждений, направивших больных на консультацию, и диагнозов, установленных врачом-гематологом кабинета.

На этом этапе осуществляется следующий объем диагностики болезней крови: клинико-лабораторные исследования, стернальная пункция, трепанобиопсия, выполняются иммуноцито- и гистохимическое исследование опухолевого субстрата, цитогенетическое исследование, проточная цитофлуориметрия.

В городском консультативном кабинете врачебной комиссией осуществляется отбор пациентов для оказания высокотехнологичной медицин-

ской помощи в условиях специализированного стационара, формируются пакеты документов на формулярную комиссию Министерства здравоохранения Новосибирской области для выделения финансирования на лекарственные препараты, не входящие в территориальную программу.

В течение года гематологическим консультативным кабинетом осуществляется до 18 000 консультаций в год, из них более 6000 — для первичных пациентов. Число посещений в динамике с 2005 г. выросло в 1,2 раза (с 14 000 до 18 000), первичных больных — с 4000 до 6000. В различных лечебно-профилактических учреждениях города консультируется около 1500 больных. Расхождение клинических диагнозов между поликлиниками города и гематологическим кабинетом составляет около 18 %, необоснованных консультаций — около 10 %, что свидетельствует о недостаточном уровне знаний врачей общей практики в области гематологии.

Диспансерная группа больных системными заболеваниями крови представлена преимущественно пациентами с онкогематологическими заболеваниями системы крови (лимфомой Ходжкина, неходжкинскими злокачественными лимфомами, хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой, острыми лейкозами, хроническим миелолейкозом, истинной полицитемией, первичном миелофиброзом, миелодиспластическим синдромом) – 70,2 %. Неонкологические заболевания (патология тромбоцитарного звена, нарушения гемостаза, анемии различного генеза) составляют 29,8 %.

Врачи-гематологи консультативных нетов выполняют большую работу по выписке льготных препаратов в рамках дополнительного лекарственного обеспечения и по программе «7 нозологий» для пациентов из всех районов г. Новосибирска. Льготное обеспечение дорогостоящими лекарственными препаратами получают пациенты, страдающие хроническим миелолейкозом, неходжкинской злокачественной лимфомой, хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой, гемофилией и болезнью Гоше. Отпуск медикаментов осуществляется в одной аптеке, что позволяет контролировать выписку рецептов и «уходимость» препарата. Данный принцип работы Гематологического центра позволяет эффективно проводить наблюдение за больными, планировать потребность в дорогостоящих лекарственных средствах, контролировать выписку рецептов и эффективность проводимой терапии, а также при необходимости вовремя изменять тактику ведения больного.

Следующим этапом является гематологическое отделение с круглосуточным пребыванием,

где оказывается специализированная медицинская помощь, в том числе и высокотехнологичная, гематологическим больным из всех районов г. Новосибирска. В структуре отделения выделен блок асептических палат с ламинарным потоком обеззараживания воздуха. В лечебно-диагностическом процессе отделение использует возможности многопрофильного лечебного учреждения, на базе которого расположен Центр, имеющего необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов. В лечебнодиагностическом процессе принимают участие и смежные отделения, которые помогают в трансфузионной поддержке, бактериологических исследованиях, проведении компьютерной томографии, в цитоморфологической, гистологической, молекулярно-генетической и иммуноморфологической диагностике опухолей крови.

Основными функциями отделения являются: оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи больным с заболеваниями крови; диагностика заболеваний крови с использованием специальных манипуляций (пункция и трепанобиопсия костного мозга, люмбальная пункция, пункционная биопсия лимфоузлов и других органов и тканей); использование стандартной и высокодозной химиотерапии, иммуносупрессивной терапии, иммунотерапии; переливание компонентов крови и кровезаменителей и применение других методов лечения в рамках специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи; лечение осложнений, возникших в процессе лечения; подготовка больных к трансплантации костного мозга с последующим переводом в отделение трансплантации костного мозга Федерального центра; внедрение новых технологий диагностики и лечения; диагностика и коррекция различных анемических состояний; ведение медицинских гематологических регистров, предусматривающее сбор и введение данных, контроль за своевременностью их внесения; статистическая работа, заболеваемости, распространенности, смертности от заболеваний системы крови, изучение их динамики и разработка мер по профилактике заболеваний крови; участие в организации и проведении школ здоровья для больных с заболеваниями крови, кроветворных органов, злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей; участие в экспертизе трудоспособности, направление больных с признаками стойкой утраты трудоспособности для освидетельствования в учреждения медико-социальной экспертизы; иные функции в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Таким образом, представленная маршрутизация пациентов позволяет приблизить оказание
специализированной гематологической помощи к населению, обеспечивает преемственность
между амбулаторным и стационарным этапами,
способствуя своевременной диагностике заболеваний крови и проведению программного лечения онкогематологических больных. Кроме
этого, возможно оценить качество оказания специализированной гематологической помощи на
каждом этапе и провести достоверный статистический учет пациентов с системными заболеваниями крови.

С 2013 г. в отделении оказывается высокотехнологичная медицинская помощь по разделам «гематология» и «онкология» как за счет средств Федерального бюджета, так и за счет средств обязательного медицинского страхования, функционируют койки дневного пребывания в стационаре. В 2013 г. высокотехнологичную медицинскую помощь (ВМП) по «онкологии» получили 130 пациентов, по «гематологии» – 20 пациентов. Методы терапии определялись приказами МЗ РФ [8, 9]. Среди пациентов, получивших ВМП, преобладали пациенты с неходжкинскими злокачественными лимфомами (53,1 %), лимфомой Ходжкина (33,8 %), количество больных с острым лейкозом составило 7,7 %, множественной миеломой – 2,3 %, хроническим лимфолейкозом – 3,1 %. Средний возраст – 44,3 года. С 2014 г. количество квот увеличено до 184, из них 64 квоты за счет средств обязательного медицинского страхования. Следует отметить, что увеличение числа квот по ВМП значительно повышает нагрузку на медицинский персонал гематологических кабинетов и круглосуточного стационара, в связи с чем следует пересмотреть ее нормативы.

Ежегодно специализированная гематологическая помощь оказывается более 1500 пациентам. страдающим системными заболеваниями крови. В структуре заболеваний гематологического отделения преобладает онкологическая группа больных - 82-85 %. Наибольшее число среди госпитализированных больных составляют пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями (72-74 %), острые лейкозы регистрируются в 11-14 % случаев, реже госпитализируются пациенты с миелопролиферативными заболеваниями и множественной миеломой (8-9 %), миелодиспластическим синдромом (5-6 %). Средняя длительность пребывания на гематологической койке составила в 2013 г. 13,8 дня, что соответствует показателям прошлых лет и несколько ниже среднероссийского (15 дней). Снижение числа койкодней обусловлено использованием на амбулаторном этапе эффективных лечебно-диа-гностических мероприятий.

С каждым годом отмечается рост числа проводимых курсов полихимиотерапии (с 953 в 2005 г. до 1150 в 2014 г.). Кроме того, изменился и их качественный состав за счет увеличения в 1,8 раза протоколов II линии терапии. В то же время повышенная химиотерапевтическая активность требовала увеличения и гемотрансфузионной активности. Взаимодействие с Центром крови г. Новосибирска позволяет обеспечить всех нуждающихся пациентов компонентами крови. Так, количество переливаемой тромбомассы с 2005 г. увеличилось на 70 % (с 4500 до 6386 доз), при этом в последние годы активно используется афферезный тромбоконцентрат (до 480 доз), что способствует быстрой коррекции показателей крови и снижает летальность от геморрагического синдрома. Также в 1,2 раза возросло число переливаемых отмытых и индивидуально подобранных по фенотипу эритроцитов. Существенное улучшение снабжения гематологического отделения крови компонентами крови позволяет выполнять стандарты оказания специализированной, в том числе и высокотехнологичной, медицинской помощи, требующие массивной гемотрансфузионной поддержки, что играет важную роль в улучшении результатов лечения и качества жизни больных с системными заболеваниями крови.

Большое значение в работе гематологической службы играет компьютерная база, созданная в 1990 г. и позволяющая в динамике анализировать состояние и клинико-лабораторные показатели больных, проводить статистическую обработку историй болезни.

С 2000 г. в Городском гематологическом центре осуществляется химиотерапия с использованием моноклональных антител, аналогов нуклеозидов, ингибиторов тирозинкиназ и протеасом, факторов свертывания крови, что, безусловно, улучшило результаты лечения больных.

Среди госпитализированных в гематологическое отделение больных неходжкинскими злокачественными лимфомами преобладают пациенты с диффузными В-крупноклеточными лимфомами (ДВККЛ) — 40,3 %. В результате проведенного лечения с использованием ритуксимаба (моноклонального анти-CD20 антитела) в сочетании с курсами полихимиотерапии в группе ДВККЛ в І линии терапии общий ответ достигнут у 83,4 % пациентов, во ІІ линии терапии — у 61,4 %. Расчетная медиана выживаемости на курсовой полихимиотерапии в сочетании с ритуксимабом у пациентов с ДВККЛ не достигнута, 5-летняя общая выживаемость составила 70 %, тогда как в

группе больных, получавших полихимиотерапию без ритуксимаба, расчетная медиана выживаемости равнялась 3,2 года.

За последние 5 лет существенно снизилось число госпитализаций больных с миелопролиферативными заболеваниями, что связано с проведением им в амбулаторных условиях лечения ингибиторами тирозинкиназ I и II поколения, уменьшилось количество пациентов с бластными кризами хронического миелолейкоза и в настоящее время результаты лечения данной группы сопоставимы с результатами ведущих клиник страны.

Значительно улучшились результаты лечения и выживаемость у пациентов, страдающих множественной миеломой, благодаря включению в химиотерапевтические программы бортезомиба (ингибитора протеасом опухолевых клеток). На терапии I линии общий ответ составил 76,9 %, на терапии II—III линии – 50 %. На фоне терапии ингибиторами протеасом расчетная медиана выживаемости не достигнута, а общая 5-летняя выживаемость составила 8,7 года у 90 % пациентов, тогда как в группе больных, получавших стандартную химиотерапию – 2,1 года, а 3-летняя общая выживаемость – 15 %.

За последние годы в 7 раз сократилось число госпитализаций пациентов с гемофилией (со 106 в 2005 г. до 15 в 2013 г.), что связано с введением факторов свертывания крови в амбулаторных условиях, получаемых по программе «7 нозологий». В 2009 г. 8 больным из 13 нуждающихся было проведено эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов в условиях Гематологического научного центра, что значительно улучшило качество жизни пациентов данной категории.

В отделении гематологии с 2011 г. функционирует кабинет психологической разгрузки для пациентов, где проводится арттерапия, лепка, сеансы релаксации с визуализацией образа болезни и выделением типов психогенных реакций на болезнь, типов отношений к болезни, что позволяет улучшить психоэмоциональное состояние пациентов.

Немаловажное значение имеют и реабилитационные мероприятия, разработанные на основе проведенного комплексного исследования у больных гемобластозами (острый лейкоз, лимфома Ходжкина и неходжкинские злокачественные лимфомы) в отдаленный период клинико-гематологической ремиссии. Показано, что токсичность и длительность химиолучевого лечения может приводить к тяжелым осложнениям со стороны различных органов и систем у больных гемобластозами, снижая трудоспособность и

качество их жизни, при этом частота и тяжесть патологии коррелирует с числом курсов химиотерапии, наличием сопутствующей вирусно-бактериальной инфекции и возрастом пациентов. Это явилось основанием для разработки сотрудниками Городского гематологического центра программ реабилитации больных, получивших химиолучевую терапию. С 1996 г. внедрены в практику и активно используются современные технологии лечения отдаленных последствий химиолучевой терапии и реабилитация пациентов, излеченных от онкогематологических заболеваний, что повышает результативность восстановительной терапии и приводит к улучшению состояния здоровья и качества их жизни. За эту работу коллектив Городского гематологического центра в 2014 г. стал победителем конкурса «Врач года-2014» Новосибирской области в номинации «За создание нового направления в медицине».

Кадровый состав Городского гематологического центра представлен высококвалифицированными сотрудниками как среди врачебного состава, так и среди среднего медицинского персонала. Более 50 % сотрудников имеют высшую квалификационную категорию и степень кандидата и доктора медицинских наук, что позволяет осуществлять диагностику и лечение гематологических больных на уровне российских и европейских стандартов.

Неотьемлемой частью профессионального роста врача-гематолога является его участие в научных исследованиях. Врачами Центра под руководством сотрудников кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета развиваются следующие научные направления: изучение механизмов развития минимальной резидуальной болезни у больных гемобластозами и путей ее преодоления; определение роли процессов апоптоза в возникновении рецидивов лейкозов и лимфом; оценка влияния типов метаболизма на переносимость полихимиотерапии и ее эффективность у больных гемобластозами; выявление особенностей вторичного миелодиспластического синдрома при гемобластозах; оценка качества жизни больных лимфомами и лейкозами; изучение особенностей анемического синдрома при лимфопролиферативных заболеваниях и его коррекция эритропоэтинами.

Большое значение в деятельности гематологического центра принадлежит обучению врачей, что осуществляется путем проведения ежегодных городских и межрегиональных научно-практических конференций с привлечением ведущих специалистов из гематологического и онкологического центров г. Москвы, повышения квалификации специалистов на факультете усовершенствования врачей Новосибирского государственного медицинского университета, проведения дней гематолога, гематологических обществ, на которых разбираются актуальные проблемы гематологии, интересные клинические случаи, материалы конференций и съездов гематологов, предоставляется информация о новых лекарственных препаратах.

Созданы и ежегодно проводятся школы для больных хроническим миелолейкозом, множественной миеломой и гемофилией, на которых рассматриваются причины и факторы риска развития данных заболеваний, клинические проявления и лечение их, обсуждаются социальные проблемы, побочные эффекты проводимой терапии, даются ответы на все интересующие пациентов вопросы.

В настоящее время в Городском гематологическом центре ведутся регистры гематологических больных с различными нозологиями (хронический миелолейкоз, множественная миелома, острый лейкоз, гемофилия, болезнь Гоше, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, иммунная тромбоцитопения), что позволяет осуществлять более динамичное наблюдение за больными и служит основой для планирования лекарственного обеспечения пациентов данной категории. В этой связи целесообразно выделить ставку врача-методиста для работы с регистрами. Создано общество онкогематологических больных, способствующее социальной реабилитации гематологических пациентов.

Таким образом, сформированная структурная организация специализированной гематологической помощи в условиях крупного промышленного центра, разработанная система маршрутизации пациентов с внедрением порядков и стандартов оказания специализированной гематологической помощи, в том числе и высокотехнологичной, приближают оказание медицинской помощи к населению, обеспечивают преемственность между амбулаторным и стационарным звеньями, способствуя эффективному выявлению заболеваний крови, своевременному проведению диагностических мероприятий, программному лечению, снижению смертности больных от гемобластозов, а также повышению эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий, направленных на скорейшее восстановление трудоспособности и социальной реабилитации гематологических больных и увеличению их общей выживаемости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Жигулева Л.Ю., Абдулкадыров К.М. Организация специализированной медицинской помощи лицам с заболеваниями системы крови в Санкт-Петербурге // Клин. онкогематология. 2012. 7. (1). 1–9.
- 2. Информационное письмо Главного управления здравоохранения мэрии г. Новосибирска № 972/1-6 от 16.11.2009 г. «О порядке организации гематологической помощи в городе Новосибирске».
- 3. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Ред. М.А. Волкова. М.: Медицина, 2007. 1120.
- 4. *Муртазин З.Я.* Организация центров специализированной медицинской помощи в субъекте Федерации. Уфа: Иммунопрепарат, 2002. 168 с.
- 5. Поспелова Т.И., Шпагина Л.А., Нечунаева И.Н., Ковынев И.Б. История развития гематологической службы г. Новосибирска // Бюл. СО РАМН. 2013. 33. (1). 90–98.
- 6. Приказ комитета по здравоохранению мэрии г. Новосибирска № 26 от 17.01.1995 «О дальнейшем развитии и укреплении гематологической службы г. Новосибирска».
- 7. Приказ Министерства здравоохранения Российской федерации от 15.11.2012 № 930н «Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю "гематология"».
- 8. Приказ Министерства здравоохранения Российской федерации от 29.12.2012 № 1629н

- «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи».
- 9. Приказ Министерства здравоохранения Российской федерации от 10.12.2013 № 916н «О перечне видов высокотехнологичной медицинской помоши».
- 10. Приказ Министерства здравоохранения СССР № 824 от 16 ноября 1988 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию качества медицинской помощи больным с заболеваниями системы крови».
- 11. Приказ отдела здравоохранения исполнительного комитета Городского совета народных депутатов № 175 от 24.10.1990 «О создании городского гематологического научно-практического центра».
- 12. Приказ Управления здравоохранения мэрии г. Новосибирска № 186 от 28.05.1997 «Об укреплении поликлинического звена городской гематологической службы и открытии районных гематологических кабинетов в г. Новосибирске».
- 13. Приказ Управления здравоохранения мэрии г. Новосибирска № 28 от 15.01.2002 «О реорганизации городского гематологического научно-практического центра».
- 14. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1 / Ред. А.И. Воробьев. М.: Ньюдиамед, 2005. 225–233.
- 15. *Харакоз О.С.* Научное обоснование организации центров специализированного амбулаторного лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
- 16. *Щепин О.П., Медик В.А.* Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 592 с.

MODERN MODEL OF FOCUSED HEMATOLOGIC CARE ORGANIZATION

Tatyana Ivanovna POSPELOVA¹, Mariya Iljinichna LOSEVA¹, Irina Nikolaevna NECHUNAEVA², Lyubov Anatolyevna SHPAGINA², Lyudmila Mikhaylovna MASLOVA², Igor Borisovich KOVYNEV¹, Nataliya Valer`evna SKVORTSOVA¹, Anna Sergeevna LYAMKINA¹, Lyudmila Nikolaevna GRITSAI¹

In recent years the progress in the treatment of patients with systemic diseases of the blood has been made due to advances in molecular biology, immunology, biochemistry, genetics, genetic engineering, and other basic sciences. The importance of systematic approach to the organization of specialized hematology care, including development of the routing of patients, implementing orders and standards providing specialized hematologic care has been specified. It has allowed achieving high quality detection of blood diseases, diagnosis and treatment, as well as reducing the mortality of patients with hematological malignancies.

Key words: hematology, hematology specialized assistance-stage treatment system, routing, high-tech medical care.

Pospelova T.I. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of therapy, hematology and blood transfusion, e-mail: post_gem@mail.ru

Loseva M.I. – doctor of medical sciences, professor

Nechunaeva I.N. – candidate of medical sciences, head of the department of hematology, e-mail: post_gem@mail.ru

Shpagina L.A. – doctor of medical sciences, professor, head physician, e-mail:mail@muzmkb2.ru

Maslova L.M. – head of the city advisory office, doctor of the highest qualification, e-mail: post_gem@mail.ru

Kovynev I.B. – doctor of medical sciences, professor of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post gem@mail.ru

Skvortsova N.V. – candidate of medical sciences, assistant of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: nata sk78@mail.ru

Lyamkina A.S. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for therapy, haematology and transfusiology, e-mail: anna lyam@mail.ru

Gritsay L.N. – candidate of medical sciences, assistant professor of department of therapy, hematology and blood transfusion, e-mail: dub 31@mail.ru

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

² City Hospital № 2, City Center for Hematology 630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-2 И 9 В ПЛАЗМЕ АСПИРАТОВ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Инна Федоровна ЛЕСНИЧЕНКО, Сергей Васильевич ГРИЦАЕВ, Иван Иванович КОСТРОМА

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Цель исследования — определить концентрации ММП-2 и ММП-9 в плазме аспиратов костного мозга больных острым миелоидным лейкозом для оценки эффективности специфической терапии. Материал и методы: исследована концентрация ММП-2 и ММП-9 у 76 больных, 32 из которых находились в состоянии полной ремиссии, а 44 вне ее, с помощью иммуноферментного анализа. Результаты и обсуждение. Установлено, что концентрации ММП-2 и ММП-9 при постановке диагноза ниже, чем в полной ремиссии (p = 0,0001). Они увеличивались при полной ремиссии и снижались при рецидиве. Таким образом, концентрации ММП-2 и ММП-9 представляют собой перспективный маркер при оценке объема лейкозной массы в процессе лечения.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа-2, матриксная металлопротеиназа-9, острый миелоидный лейкоз.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство эндопептидаз, которые при совместном действии расщепляют все компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Наряду с этим ММП принимают участие в преобразовании регуляторных протеинов, включая цитокины, факторы роста и их рецепторы [1, 2, 4]. В физиологических условиях ММП участвуют во многих процессах организма: в заживлении ран, ангиогенезе, органном морфогенезе, апоптозе, костном ремоделировании, гемопоэзе, развитии плаценты и др. Кроме того, ММП вовлечены в патогенез широкого спектра заболеваний: воспалительных заболеваний суставов, атеросклероза, нейродегенеративных заболеваний, ишемического повреждения миокарда, эмфиземы легких и др. [1, 4, 8].

Установлено, что ММП участвуют на разных этапах развития опухоли (ангиогенезе, росте опухоли, метастазировании) и задействованы в механизмах, которые позволяют опухолевым клеткам избегать иммунного надзора и апоптоза [1, 3, 4]. В настоящее время экспрессия ММП активно исследуется при солидных опухолях. Показано, что ее повышение ассоциировано с низкой дифференцировкой опухолевых клеток, их высокой инвазивностью, метастатической активностью. Выявлена сопряженность гиперэкспрессии ММП

с ухудшением выживаемости больных. Данный факт позволяет рассматривать экспрессию ММП как прогностический маркер неблагоприятного течения ряда солидных опухолей [1, 3, 4].

Среди ММП наибольшее внимание онкогематологов привлекают желатиназы – ММП-2 и ММП-9, основными субстратами которых являются денатурированный коллаген (желатин) и нативный коллаген IV типа. Указанные субстраты представляют собой основные компоненты базальной мембраны, которая является основным препятствием на пути распространения диссеминирующих опухолевых клеток [4, 8]. Предпринимались попытки изучить прогностическую ценность экспрессии ММП-2 и ММП-9 у больных онкогематологическими заболеваниями: острым лимфобластным и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), миелодиспластическим синдромом, хроническом лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами [1, 4, 5, 8]. Однако полученные результаты немногочисленны и противоречивы, что не позволяет сделать заключение о сопряженности экспрессии ММП с объемом лейкозной массы и ответом на проводимую терапию, длительностью полной ремиссии (ПР) и вероятностью прогрессии. Целью настоящей работы явилось сравнительное исследование концентрации ММП-2

Лесниченко И.Ф. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории биохимии, e-mail: RNIIHT@mail.ru **Грицаев С.В.** – д.м.н., главный научный сотрудник клинического отдела гематологии, e-mail: gritsaevsv@mail.ru

Кострома И.И. – младший научный сотрудник клинического отдела гематологии, e-mail: RNIIHT@mail.ru

и ММП-9 в плазме аспиратов костного мозга (ПАКМ) больных ОМЛ и определение клинического значения этого показателя как перспективного маркера оценки эффективности специфической терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОЛЫ

Проведено исследование уровня ММП-2 и ММП-9 в ПАКМ 76 больных ОМЛ (37 мужчин и 39 женщин в возрасте от 17 до 73 лет, медиана 38 лет). Диагноз ОМЛ устанавливали по критериям классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Заготовку биологических образцов и инициацию цитостатической терапии осуществляли после подписания больными информированного согласия. Образцы ПАКМ получали до начала цитостатической терапии, аликвоты замораживали при -25 °C и хранили до анализа. Содержание ММП-2 и ММП-9 в ПАКМ больных ОМЛ определяли с помощью иммуноферментных тест-систем «Human MMP-9 (total) immunoassay» и «Human MMP-2 (total) immunoassay» (R&D System, США) и ИФА-анализатора «Biotek EL808» (США).

Среди обследованных были 32 человека, у которых на момент исследования в костно-мозговом пунктате количество бластных клеток составляло менее 5 %, данная группа обозначена как «ПР». В число остальных 44 пациентов с активной стадией ОМЛ, в костно-мозговом пунктате которых количество бластных клеток превышало 5 %, входили лица с вновь выявленным ОМЛ, рецидивом, а также резистентными формами заболевания. Данная группа обозначена как «вне ПР».

В индукционный период больным назначался стандартный курс химиотерапии «7+3». Консолидирующие курсы включали цитарабин в дозе более 1 г/м²/введение. При отсутствии ответа на индукционные курсы применялся курс терапии «НАМ». Вариант противорецидивной терапии определялся сроками развития рецидива: при ремиссии длительностью более 12 мес. назначался курс «7+3», при продолжительности ремиссии менее 12 мес. – курс «НАМ». Резистентность верифицировали при отсутствии ПР на два последовательных курса «7+3».

У трех больных проведено исследование содержания ММП-2 и ММП-9 в ПАКМ в ходе лечения. Интервалы между сроками заготовки образцов ПАКМ составляли от 3 до 6 мес.

Общую выживаемость определяли как период жизни от даты постановки диагноза ОМЛ до смерти, независимо от ее причины. При ее расчете учитывались результаты наблюдений за больными в течение не менее 3 мес.

Результаты исследования были проверены на нормальность распределения с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Поскольку распределение полученных результатов отличалось от нормального, для вычисления статистической значимости различий между исследованными выборками применяли непараметрический критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа выявлено различие в концентрации ММП-2 и ММП-9 в ПАКМ больных ОМЛ в ПР и вне ПР. Так, содержание ММП-9 в ПР составило 391,00 \pm \pm 51,19 нг/мл. При этом разброс показателей был в широком диапазоне — от 4,40 до 1556,12 нг/мл. В то же время концентрация ММП-9 у больных вне ПР была значимо ниже — 51,88 \pm 21,56 нг/мл (p=0,0001), а разброс показателей находился в более узком диапазоне, от 97,43 до 170,7 нг/мл.

У трех больных, у которых с момента диагностики ОМЛ был инициирован лабораторный мониторинг, выявлен факт повышения концентрации ММП-9 в ПАКМ в 1,5–5,0 раза по сравнению с исходными показателями. Напротив, при рецидиве заболевания концентрация ММП-9 снижалась (см. рисунок).

Ранее установлено, что в ПАКМ больных ОМЛ при постановке диагноза уровень ММП-9 значительно ниже, чем у здоровых лиц. При достижении ПР концентрация ММП-9 достигает нормальных величин и вновь снижается при рецидиве заболевания [7]. Полученные в настоящей работе результаты совместно с данными литературы позволяют рассматривать уровень ММП-9 в ПАКМ как суррогатный маркер при оценке качества ответа на химиотерапию больных ОМЛ.

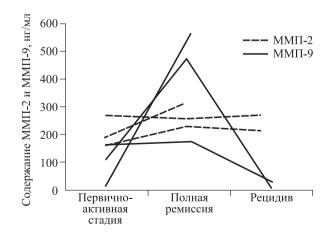


Рис. Содержание ММП-2 и ММП-9 в ПАКМ больных ОМЛ в первично-активной стадии, при ПР и реиидиве

При изучении образцов ПАКМ также было установлено различие в концентрации ММП-2 в разные периоды лечения больных ОМЛ. Так, уровень ММП-2 в ПАКМ больных ОМЛ в ПР составлял $263 \pm 8,37$ нг/мл (от 76,44 до 380,74 нг/мл). У больных вне ПР концентрация ММП-2 была ниже и равнялась $220,80 \pm 8,10$ нг/мл (от 92,43 до 328,95 нг/мл). Выявленное различие было статистически значимым (p=0,0001).

Изменение уровня ММП-2 в ПАКМ в процессе лечения оценено у тех же трех больных, у которых исследована и концентрация ММП-9. Оказалось, что у двух пациентов при достижении ПР концентрация ММП-2 повышалась (максимально в 2 раза) по сравнению со значениями при постановке диагноза, а у одного — практически не изменялась (см. рисунок).

Сведения о содержании ММП-2 в ПАКМ у больных ОМЛ в литературе противоречивы. По мнению одних авторов, уровень ММП-2 практически не изменяется при проведении противолейкозной терапии [7]. Однако в других исследованиях было продемонстрировано, что концентрация ММП-2 до начала химиотерапии была значимо ниже показателей контрольной группы и группы больных с ПР [6]. Собственные данные свидетельствуют о разных сценариях изменения уровня ММП-2 при наблюдении за больными ОМЛ, что, вероятно, обусловлено разным объемом клеток патологического клона. Данный факт требует дальнейшего накопления клинического материала.

ММП-2 может продуцироваться в межклеточную среду как бластными, так и стромальными клетками [1, 4, 8]. Возможно, что уменьшение содержания ММП-2, имеющее место при диагностике и рецидиве ОМЛ, отчасти обусловлено замещением клеток стромы миелобластами. Вместе с тем не исключено, что низкая концентрация ММП-2 связана с ее повышенной утилизацией вследствие усиления ангиогенеза, который наблюдается у больных ОМЛ [4, 6, 8].

При анализе возможных корреляционных связей не выявлено ассоциации уровня ММП-2 и ММП-9 в ПАКМ, определяемого при диагностике ОМЛ, с возрастом больных, количеством бластных клеток в костном мозге и морфологическим вариантом ОМЛ. Не обнаружено также корреляции концентрации ММП-2 и ММП-9 с общей выживаемостью больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящей работе результаты позволяют сделать вывод о том, что изменения концентрации ММП-2 и ММП-9 в ПАКМ на разных этапах лечения больных ОМЛ ассоцированы с качеством ответа на химиотерапию. Концентрации ММП-2 и ММП-9 представляют собой перспективные маркеры при оценке объема лейкозной массы. Мониторинг уровня ММП-2 и ММП-9 может быть полезен при оценке ответа в процессе терапии ОМЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Гайдамака Н.В., Паровичникова Е.Н., Завалишина Л.Э. и др. Значимость матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в норме, онкологии и онкогематологии // Терапевт. арх. 2009. 81. (7). 91–96.
- 2. Ганусевич И.И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. І. Характеристика ММП, регуляция их активности, прогностическое значение // Онкология. 2010. 12. (1). 10–22.
- 3. Ганусевич И.И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях II. Участие ММП в ангиогенезе, инвазии и метастазировании опухолей // Онкология. 2010. 12. (1). 108–117.
- 4. Лесниченко И.Ф., Грицаев С.В., Капустин С.И. Матриксные металлопротеиназы: характеристика, роль в лейкозогенезе и прогностическое значение // Вопр. онкологии. 2011. 57. (3). 286–294.
- 5. Лесниченко И.Ф., Грицаев С.В., Сергеев А.Н., Кострома И.И. Активность матриксных металлопротеиназ ММП-2 и ММП-9 в плазме аспиратов костного мозга больных острым миелоидным лейкозом // Биомед. химия. 2013. 59. (5). 578–584.
- 6. *Aref S., Osman E., Omer N. et al.* Prognostic relevance of circulating matrix metalloproteinase-2 in acute myeloid leucaemia patients // Hematol. Oncol. 2007. 25. 121–126.
- 7. Lin L., Lin D., Cyang C. et al. Marrow matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue Inhibitors of MMP in acute leukaemia: potential role of MMP-9 as a surrogate marcer to monitor leukaemic status in patients with acute myelogenous leukaemia // Br. J. Haematol. 2002. 117. 835–841.
- 8. Yu X.F., Han Z.C. Matrix metalloproteinases in bone marrow: roles of gelatinases in physiological hematopoiesis and hematopoietic malignancies // Histol. Histopatol. 2006. 21. 519–531.

MATRIXS METALLOPROTEINASES-2 AND 9 IN PLASMA OF BONE MARROW ASPIRATES OF PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Inna Federovna LESNICHENKO, Sergey Vasiljevich GRITSAEV, Ivan Ivanovich KOSTROMA

Institute of Hematology and Transfusiology 191024, St. Petersburg, 2-nd Sovetskaja str., 16

Aim. To determine MMP-2 and MMP-2 levels in aspirate's plasma of bone marrow of patients with acute myeloid leukemia and to evaluate their prognostic significance. Methods. The level of MMP-2 and MMP-9 were studied in 76 patients (32 in complete remission ad 44 in non complete remission). ELISA kits (R&D systems) were used. Results and discussion. The level of MMP-2 and MMP-9 at the period of AML diagnosis was lower than in complete remission (p = 0.0001). The level increased in complete remission and decreased in relapse. Conclusion. The level of MMP-2 and MMP-9 are perspective markers to determine the volume of residual disease during the treatment of patients with acute myeloid leukemia.

Key words: matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, acute myeloid leukemia.

Lesnichenko I.F. – candidate of biological sciences, researcher of biochemical laboratory, e-mail: RNIIHT@mail.ru

Gritsaev S.V. – doctor of medical sciences, chief researcher of clinical department for hematology, e-mail: gritsaevsv@mail.ru

Kostroma I.I. – junior researcher of clinical department for hematology, e-mail: RNIIHT@mail.ru

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ, ГЕМОБЛАСТОЗАХ И НЕГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОПУХОЛЯХ

Наталья Левоновна ВАРТАНЯН¹, Станислав Семенович БЕССМЕЛЬЦЕВ², Наталья Юрьевна СЕМЕНОВА², Виктор Иванович РУГАЛЬ²

¹ ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава России 197758 г. Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 70

² ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

В обзоре проанализированы результаты изучения мезенхимальных стромальных клеток (МСК) при апластической анемии (АА), гемобластозах и негематологических опухолях. Приведены данные, свидетельствующие о вовлечении гемопоэтической ниши в патологический процесс при АА и гемобластозах, а также факты, подтверждающие, что элементы микроокружения могут быть первопричиной возникновения гематологических заболеваний. Проведен анализ результатов изучения влияния МСК на рост и метастазирование опухолей, отмечена противоречивость полученых данных. Показано, что МСК могут оказывать как стимулирующий, так и ингибирующий эффект, обсуждаются возможные механизмы, лежащие в основе этих процессов. Делается вывод, что более глубокое понимание биологии МСК и их роли в возникновении и прогрессировании различных патологических состояний может стать основой для разработки новых программ лечения гематологических и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, апластическая анемия, гемобластозы, канцерогенез, гемопоэтическая ниша, строма костного мозга.

Жизнедеятельность нормальных и опухолевых стволовых клеток большинства органов и тканей поддерживается и регулируется особой клеточной популяцией, обозначаемой как мезенхимальные стромальные клетки (МСК). Вследствие этого исследование механизмов, определяющих самоподдержание, пролиферацию, дифференцировку и злокачественную трансформацию различных типов стволовых клеток, включает в себя оценку состояния МСК. Указанная клеточная популяция обладает рядом характерных свойств. Это фибробластоподобная морфология, адгезивность, быстрый рост в культуре in vitro, способность к самоподдержанию и дифференцировке в клетки тканей мезодермального происхождения, а в определенных условиях - в ткани экто- и эндодермального происхождения. Важным биологическим свойством МСК является их иммунорегуляторная активность, обу-

словленная способностью к продукции широкого спектра цитокинов и ростовых факторов, а также способность к направленной миграции.

Одна из важнейших функций МСК в организме - участие в формировании стромального микроокружения костного мозга. Костный мозг состоит из различных типов соединительной ткани, связанных общим мезенхимным происхождением. К ним относятся кроветворная и стромальная ткани, каждая из которых поддерживается собственными стволовыми клетками. Нормальное кроветворение осуществляется в тесной взаимосвязи со стромальным микроокружением [4]. МСК костного мозга являются предшественниками клеток негемопоэтического ряда, принимающих участие в формировании ниши стволовых кроветворных клеток (СКК). Термин «ниша стволовой клетки» был впервые предложен в 1978 г. Р. Скофилдом для обозначения микроокружения

Вартанян Н.Л. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории гибридомной технологии, e-mail: nvartanian@mail.ru

Бессмельцев С.С. – д.м.н., проф., зам. директора по научно-исследовательской работе,

 $e\hbox{-}mail\hbox{:} bs shem@hotmail.com$

Семенова Н.Ю. — биолог, младший научный сотрудник лаборатории по изучению лейкозов, e-mail: bloodscience@mail.ru

Ругаль В.И. – д.м.н., проф., руководитель лаборатории по изучению лейкозов

БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН, ТОМ 34, № 6, 2014

стволовой клетки, необходимого для поддержания ее жизнедеятельности и являющегося связующим звеном контроля и регуляции между клеткой и целостным организмом [49].

Клетки стромы костного мозга являются потомками МСК: фибробластами, адипоцитами, ретикулярными, эндотелиальными, гладкомышечными клетками, остеобластами/остеоцитами, хондроцитами и теноцитами [4, 6, 50]. Они продуцируют экстрацеллюлярный матрикс, адгезивные молекулы, регуляторные факторы, цитокины и другие субстанции. Таким образом, МСК играют важнейшую роль в создании соответствующего микроокружения, необходимого для созревания и дифференцировки СКК.

Несмотря на то что значение микроокружения в патогенезе гематологических заболеваний – давно признанный факт, механизм этого явления до сих пор не ясен и активно изучается. Не менее пристальное внимание уделяется роли МСК в канцерогенезе. Вовлечение МСК в опухолевый патогенез продемонстрировано при меланоме, раке яичников, гепатоцеллюлярной карциноме, раке молочной железы. Наряду с раскрытием механизмов канцерогенеза интенсивные исследования МСК в последние годы обусловлены также и тем, что с их использованием в клинике связаны надежды на возможность репарации различных поврежденных органов и тканей. Способность МСК к иммуномодуляции также находит применение при лечении ряда заболеваний.

Таким образом, данные о свойствах и функции МСК при заболеваниях представляют существенный как теоретический, так и практический интерес. С одной стороны, МСК, обладая столь разнообразным спектром свойств, оказывают влияние на многие процессы, происходящие в организме, и нарушение их функционирования может служить одной из причин возникновения ряда патологий. С другой стороны, при решении вопроса о целесообразности клинического использования аутологичного клеточного материала неизбежно встает вопрос о сохранности функциональной компетентности МСК.

Апластическая анемия. Единое мнение о функционировании МСК при апластической анемии (АА) пока не сложилось. Известно, что при патогенезе этого заболевания, наряду с генетическим дефектом СКК, важная роль отводится иммунным нарушениям и состоянию стромального окружения.

В большинстве работ отмечено существенное снижение пролиферативной активности, нарушение функции поддержания гемопэза, а также снижение синтеза фактора стволовых клеток (stem cell factor, SCF) МСК больных АА, причем нару-

шение функций МСК коррелировало с тяжестью заболевания [8, 59, 61]. Однако по данным других исследователей, функциональная полноценность стромальных клеток при AA, а также при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (заболевании, ассоциированном с AA) сохранена [31].

Определение числа стромальных фибробластных колониеобразующих единиц (КОЕ-Ф) является универсальным и широко используемым методом оценки функционального статуса кроветворного микроокружения. Л.П. Герасимова и соавт. показали, что количество КОЕ-Ф, а также площадь образуемых колоний у разных больных АА могут широко варьировать [2]. Авторы заключили, что у части больных, преимущественно с тяжелой АА, предшественники МСК находятся в активированном состоянии, что проявляется увеличением их концентрации (число КОЕ-Ф) и размера образуемых колоний.

Функциональная активность МСК реализуется через продукцию широкого спектра растворимых медиаторов (цитокинов, хемокинов, ростовых факторов, молекул внеклеточного матрикса и др.). При этом имеются данные как о нарушенной, так и о сохранной цитокинсекреторной функции МСК при АА [31, 59].

Показано, что МСК, выделенные из костного мозга больных АА, обладают функциональным потенциалом для поддержания кроветворения (через продукцию G-CSF, GM-CFS, EPO, IL-6) и стимуляции репаративных процессов (VEGF, IGF-1, FGF-basic). Эти факты в совокупности с клиническими данными о неэффективности терапии рекомбинантными цитокинами не позволяют связать нарушения гемопоэза при АА с дефицитом ростовых гемопоэтических факторов. С другой стороны, МСК больных отличаются повышенным уровнем секреции хемокинов подсемейств СХС (IL-8) и СС (МСР-1, МІР-1β), а также IL-2 и IL-17, что существенно влияет на состав и функциональные свойства клеток микроокружения кроветворной ниши. Так, IL-2 и IL-17 могут усиливать пролиферацию активированных Т-клеток, в том числе аутореактивных клонов Т-лимфоцитов СD8+ [5].

В последнее время появились данные о количественных и функциональных нарушениях различных популяций регуляторных супрессорных Т-клеток при АА. Показано, что активная фаза заболевания характеризуется количественным дефицитом Т-клеток CD4+CD25+FoxP3+ [8]. Известно, что МСК, выделенные из нормального костного мозга, способствуют генерации регуляторных клеток, не исключено, что у больных АА эта функция нарушена. Высказано предположение, что в патогенезе АА важную роль играет

срыв иммунологической толерантности к определенным антигенам СКК и гемопоэтических предшественников с последующей клональной экспансией аутореактивных Т-лимфоцитов на фоне несостоятельности механизмов негативного контроля, в том числе со стороны стромальных клеток кроветворной ниши [59].

О вовлечении гемопоэтической ниши в патологический процесс при АА свидетельствуют данные об изменении нишеобразующих структур костного мозга в трепанобиоптатах подвздошной кости больных генуинной АА [3, 5]. Как известно, идиопатическая (генуинная) АА – заболевание, при котором в качестве основных патогенетических факторов рассматриваются дефекты СКК, иммунные нарушения и патологические перестройки микроокружения. Интерес к роли изменений стромального микроокружения в развитии АА резко возрос в последние годы. Это прежде всего связано с результатами исследований, в которых показано, что строма костного мозга формирует анатомические территории ниши, обеспечивающие самоподдержание СКК на протяжении всей жизни организма, определяющие их развитие в миелоидном и лимфоидном направлении и регулирующие пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических предшественников. Ключевыми структурами ниши являются эндостальные стромальные клетки костной ткани и микрососуды костного мозга. Установлено, что нарушения ниши способны приводить к изменению развития СКК и быть причиной их малигнизации. В костной ткани больных АА обращало на себя внимание увеличение количества остеоцитов в единице площади костных трабекул (более чем в 1,5 раза по сравнению с показателями здоровых лиц, 5.9 ± 0.2 и 3.3 ± 0.1 соответственно). Одновременно обнаруживалось снижение содержания коллагена I типа в трабекулярной кости. При исследовании стромальных элементов эндостальных зон установлено преобладание популяции выстилающих поверхность трабекул клеток, которые характеризовались уплощенными, вытянутыми ядрами с плотным хроматином. В некоторых участках эндостальных зон с наличием кроветворных клеток морфология выстилающих костные балки стромальных клеток изменялась. В них выявились укрупненные ядра, зачастую с хорошо очерченными ядрышками. Анализ микрососудов с использованием антител к CD34 и CD31 свидетельствовал о резком снижении количества сосудов микроциркуляторного русла костного мозга при АА. Отчетливо обнаруживалось уменьшение плотности микрососудов в эндостальных участках. В этих же зонах выявлены изменения содержания коллагена IV типа [3].

Регуляторный эффект стромальной ниши на развитие СКК осуществляется путем прямых контактов клеток ниши с кроветворными предшественниками, посредством наработки регуляторных факторов, цитокинов, молекул адгезии, экстрацеллюлярного матрикса и других факторов. У больных АА перестройка стромальной ниши может приводить к изменению сигнальных путей, регулирующих развитие СКК, которые обусловлены нарушением одного или нескольких указанных звеньев взаимосвязи «стромальная ниша – СКК». В раскрытии причин развития идиопатической АА дальнейшие исследования ниши перспективны, и с большой долей вероятности можно полагать, что генуинная АА – это заболевание, обусловленное дефектом гемопоэтической ниши.

Злокачественные заболевания системы крови. При сравнительном анализе количественного содержания МСК костного мозга лиц, страдающих болезнью Ходжкина (лимфогранулематозом), неходжкинскими лимфомами (НХЛ), острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и множественной миеломой (ММ), на фоне проведения современных программ полихимиотерапии показано, что у 70 % больных количество КОЕ-Ф снижено. Обращает на себя внимание факт, что как в группе здоровых доноров, так и особенно в группе больных гемобластозами авторы наблюдали выраженную вариабельность этого параметра на уровне индивидуальных значений [6]. Статистически значимое уменьшение числа КОЕ-Ф наблюдали при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), ОЛЛ и ММ как у первичных, так и у уже получавших лечение больных [1, 12-14]. При этом авторы отмечали, что количество клоногенных предшественников МСК у больных гемобластозами варьировало от полного отсутствия КОЕ-Ф до уровня значений контроля. Существенное снижение концентрации КОЕ-Ф было обнаружено у больных хроническим миелолейкозом (в 2,5-3 раза), эссенциальной тромбоцитемией (более чем в 5 раз), миелодиспластическим синдромом (МДС) (от 1,5 до 5 раз). Кроме того, было показано, что у МСК больных гемобластозами и МДС нарушена функция поддержания гемопоэза

Сравнительная морфометрическая оценка показала, что в популяции МСК больных гемобластозами обнаруживается тенденция к увеличению доли мелких клеток, обладающих наибольшей способностью к делению/самоподдержанию [50]. Увеличение числа относительно мелких клеток среди культивируемых МСК носит, очевидно, компенсаторный характер в связи со снижением числа КОЕ-Ф.

Изучение супрессорного влияния МСК на пролиферацию Т-лимфоцитов показало, что иммуносупрессорная активность МСК больных гемобластозами и МДС существенно снижена [36]. Исследования Z.G. Zhao и соавт. [63] сообщают о нарушении иммуносупрессии Т-лимфоцитов МСК больных ОМЛ, но не больных ОЛЛ. МСК этой группы больных отличаются некоторыми особенностями, в частности, уменьшением количества клеток CD105+CD90+, в то время как МСК со сниженным числом клеток CD90+, как показано D. Campioni и соавт. [12], проявляют менее выраженное иммуносупрессорное действие на пролиферацию Т-лимфоцитов, стимулированных фитогемагглютинином или аллоантигенами. В ряде случаев МСК больных, особенно при низких клеточных концентрациях, не только не подавляли, но, наоборот, усиливали ответ [5, 6]. Одним из возможных объяснений этого феномена является способность МСК секретировать IL-7, который индуцирует и поддерживает пролиферацию лимфоцитов.

В последнее время активно изучается вопрос о наличии в МСК генетических аберраций и возможной связи МСК с малигнизированным клоном. При исследовании МСК детей с диагнозом В-ОЛЛ обнаружены хромосомные транслокации, детектированные ранее в лейкозных клетках (TEL-AML1, E2A-PBX1 и MLL-реаранжировка) [51]. Транслокации выявлены у всех обследованных детей, число клеток, имеющих транслокации, варьировало у разных пациентов от 10 до 54 %. У части детей были выявлены характерные для лейкоза реаранжировки иммуноглобулинового гена. Авторы делают вывод о наличии взаимосвязи между МСК и лейкозным клоном и участии МСК в патогенезе и патофизиологии острого лейкоза [51]. В другой работе химерный белок MLL-AF4 в костно-мозговых МСК был обнаружен во всех случаях MLL-AF4+ В-ОЛЛ, в то время как в случаях других цитогенетических форм В-ОЛЛ химерные белки не выявлялись. В то же время в МСК больных хроническим миелолейкозом и острым бифенотипическим лейкозом с транслокацией t(9;22) и BCR/ABL хромосомные аберрации отсутствовали. О наличии хромосомных аберраций в МСК больных острыми лейкозами и МДС сообщается во многих работах [10, 16, 47]. Z.G. Zhao и соавт., напротив, сообщают о наличии нормального кариотипа МСК больных ОЛЛ, а также больных ходжкинскими и неходжкинскими лимфомами [62]. В МСК больных ММ также не обнаружено цитогенетических изменений, выявляемых в миеломных плазматических клетках, что, по мнению авторов, свидетельствует об отсутствии общего предшественника, однако МСК этих больных характеризовались определенным геномным дисбалансом [1, 18].

В ряде экспериментальных работ, привлекших большое внимание, показано, что элементы микроокружения могут не только оказывать определенное влияние на СКК, но и быть первопричиной возникновения гематологических заболеваний. Так делеция гена рецептора ретиноевой кислоты (RARy) в клетках стромы костного мозга мышей приводит к развитию миелопролиферативного синдрома [56]. M. Raaijmakers и соавт. в опытах на трансгенных мышах показали, что делеция гена Dicer 1 в остеогенных клетках-предшественниках костного мозга индуцирует комплекс фенотипических нарушений, сходный с МДС, а в отдельных случаях приводит к развитию лейкоза [43]. Интересно, что *Dicer 1*, эндонуклеаза семейства РНКаз III, расщепляя пре-микроРНК до siPHK, принимает участие в биогенезе микро-РНК, а перенос микро-РНК, как известно, является одним из ключевых путей взаимодействия между стволовыми клетками и нишей [32, 33].

В работе А.М. Roccaro и соавт. показано, что костно-мозговые МСК выделяют экзосомы, и содержащаяся в них микроРНК может переноситься в клетки ММ, при этом модулируя рост опухоли *in vivo* [46]. На мышиной модели миеломы обнаружено, что экзосомы, выделенные из костно-мозговых МСК больных ММ, могут индуцировать рост ММ и диссеминацию опухолевых клеток в костном мозге. Профиль экзосомной микро-РНК больных ММ отличается от такового у здоровых доноров. В частности, уровень микро-РНК-15а у здоровых лиц был существенно выше, чем у пациентов с ММ, что, по мнению авторов, свидетельствует о ее опухолесупрессивном действии. Белковое содержимое экзосом больных и здоровых лиц также отличается. Таким образом, продемонстрировано взаимодействие между клетками костно-мозгового микроокружения и клетками ММ, осуществляемое с помощью экзосом, несущих в своем составе нуклеиновые кислоты и белки [46].

Активно изучается возможная роль МСК при МДС. МДС – группа гетерогенных клональных заболеваний, характеризующаяся неэффективным гемопоэзом, риском трансформации в острый лейкоз и на сегодняшний день являющаяся одной из самых сложных проблем гематологии. Предполагается, что МСК, как важнейший компонент микроокружения стволовой клетки, могут играть определенную роль в патогенезе этого заболевания. По данным L.H. Liu и соавт., морфология, пролиферативные свойства и поверхностные маркеры МСК-МДС не отличались от таковых МСК здоровых лиц, однако супрессия

Т-клеточной пролиферации в ответ на фитогемагглютинин и аллоантигены, опосредованная МДС-МСК, была существенно ниже, чем в норме [36]. В то же время, по данным S. Gevh и соавт., у МСК больных всеми субтипами МДС значительно снижена пролиферативная активность, а также способность к остеогенной дифференцировке, что подтверждается снижением экспрессии транскрипционного фактора Osterix и остеокальцина, ассоциированной с появлением характерных метилированных паттернов [19]. Кроме того, МДС-МСК характеризуются изменением экспрессии ключевых молекул, участвующих во взаимодействии с гемопоэтическими СК и прогениторными клетками - остеопонтина, JAG1, SCF и ангиопоэтина, а также некоторых хемокинов. Функционально это приводит к значительному снижению возможности МДС-МСК поддерживать гемопоэтические СК CD34+ в долгосрочной культуре [19]. Авторы делают вывод, что МСК больных МДС всех субтипов структурно, эпигенетически и функционально изменены, что ведет к нарушению поддерживающей способности и дефициту гемопоэза при МДС. Показано, что иммунорегуляторные свойства МСК при МДС значительно изменены, причем характер и уровень изменений зависят от варианта МДС. Так, ингибирование дифференцировки и созревания дендритных клеток, а также способность индуцировать клетки CD4+CD25+Foxp3+T-regs значительно варьировали у пациентов с различными субтипами МДС [58, 64].

Наличие цитогенетических аберраций обнаружено у 64 % больных МДС. Аномальный кариотип МСК чаще идентифицировался в группе с аномальными гемопоэтическими клетками. Однако авторы не наблюдали строгого совпадения характера генетического нарушения в МСК и в гемопоэтических клетках. Делается вывод, что МДС-МСК сохраняют нормальные фенотипические характеристики и дифференцировочный потенциал, но несут различные варианты хромосомных нарушений. Большая потеря хромосомного материала является маркером хромосомной нестабильности МДС-МСК, что может говорить о потенциальной вовлеченности МСК в патофизиологию МДС. Делаются выводы, что МСК при МДС цитогенетически и функционально аномальны и, возможно, играют определенную роль в патофизиологии МДС. Исследование МСК при МДС может служить для диагностических целей, а также для определения прогноза течения заболевания [17].

Роль МСК в патогенезе гемобластозов еще предстоит определить в дальнейших исследованиях. Не решен вопрос о наличии общего пред-

шественника для МСК и клеток малигнизированного клона. Не исключено, что именно патология самих стромальных клеток может стать в ряде случаев причиной нарушения гемопоэза. Выявляемая некоторыми авторами генетическая нестабильность МСК требует с осторожностью относиться к использованию аутологичного материала в терапии этих заболеваний. Перед лечением рекомендуется проведение адекватного цитогенетического исследования клеточного материала [11].

Онкологические заболевания. Давно известно, что факторы микроокружения играют определенную роль в возникновении и прогрессии опухоли, в частности в образовании метастазов. Однако до последнего времени внимание исследователей было сосредоточено в основном на изучении генома опухолевой клетки, и только в последнее время ситуация изменилась. Сейчас получено большое количество фактов, подтверждающих представление о том, что микроокружение играет существенную роль в регуляции опухолевого роста.

Среди клеток, формирующих микроокружение опухоли, присутствуют макрофаги, эндотелиоциты, лимфоциты, фибробласты и перициты, продуцирующие определенные гормоны, цитокины, хемокины и протеазы. Клетки, формирующие строму опухоли, рекрутируются из разных источников - это стволовые клетки из окружающих тканей, фибробласты, а также костно-мозговые клетки, в том числе костно-мозговые МСК, находящиеся в циркуляции [9]. Как существенный компонент стромы, МСК играют важную роль в формировании микроокружения, которое модулирует рост опухоли. МСК могут дифференцироваться в карцинома-ассоциироованные фибробласты, перициты и муральные клетки, окружающие сосуды, которые принимают участие в формировании сосудистой системы опухоли, и способствовать опухолевой прогрессии [40, 44, 53]. Показано, что МСК свойственна направленная миграция, и они могут перемещаться в места поражения при ряде патологических состояний, таких как воспаление, репарация тканей и опухолевый рост [21, 41, 48]. В ходе развития и прогрессии опухоли большие количества МСК скапливаются в месте ее расположения, химиотерапия и лучевая терапия активизируют рекрутирование циркулирующих МСК в область опухоли [27, 30]. Показано, что МСК и МСК-подобные клетки могут быть получены как из несолидных опухолей, таких как липома, саркома кости, так и из солидных опухолей, в частности опухоли желудка и шейки матки [20, 35, 54, 60]. Каким образом влияют МСК на растущую опухоль, стимулируют или, напротив, подавляют ее рост и развитие, до сих пор остается открытым вопросом, в настоящие время получены данные как об ингибировании, так и о стимулировании МСК опухолевого роста.

Так, МСК при внутриопухолевом введении ингибировали рост нейробластомы у мышей, снижали скорость пролиферации опухолевых клеток и, активируя каспазу-3, индуцировали апоптоз. Описано подавление роста клеток линии карциномы молочной железы МСF7, опосредованное действием белка Dickkopf 1, ингибитора сигнального пути WNT/бета-катенин, подавление роста глиомы, связанное с угнетением ангиогенеза, а также игибирование роста саркомы Капоши и гепатомы [22, 26, 42].

В противоположность этим данным получены экспериментальные подтверждения способности МСК поддерживать опухолевый рост. Это индуцированное МСК-активирование пролиферации клеток меланомы, усиление метастатической активности клеток опухоли молочной железы, простаты, яичников, толстого кишечника. Авторы предлагают на этом основании с осторожностью относиться к трансплантации МСК пациентам с высоким риском развития рака молочной железы [24, 25, 39, 52, 65].

Показано, что опухолевая прогрессия может быть опосредована действием образующихся из МСК тумор-ассоциированных фибробластов, продуцирующих факторы, поддерживающие клеточный рост и ангиогенез [53].

J. Ни и соавт. исследовали МСК, полученные из эзофагеальной карциномы (кМСК) и окружающих опухоль нормальных тканей (нМСК). Оказалось, что пролиферативная активность кМСК была существенно выше, чем у нМСК. Фенотипически оба вида клеток были сходны, имея маркеры, характерные для костно-мозговых МСК [23]. Для того чтобы оценить роль МСК в прогрессии опухоли, авторы методом РТ-ПЦР определили экспрессию генов Oct-4, Nanog, Bmi-1, Nucleostemin, ассоциированных со стволовыми клетками. Ранее выявлено, что экспрессия Okt-4 и Nanog в тканях некоторых эпителиальных опухолей существенно выше, чем в нормальных тканях [7, 15]. Сходным образом показано, что Вті-1 имеет низкую экспрессию или вообще не экспрессируется в нормальных клетках, но его экспрессия в опухолях значительно выше и ассоциируется с плохим прогнозом для пациента [29, 57]. Также хорошо известно, что VEGF индуцирует рост новых сосудов в опухоли, которые необходимы для ее роста и метастазирования [38, 55]. Авторы показали, что уровень экспрессии VEGF, Bmi-1, Nanog, Oct-4 значительно выше в кМСК по сравнению с нМСК, что указывает на возможную роль кМСК в опухолевом росте.

Поскольку МСК отличаются гетерогенностью, различные популяции этих клеток обладают разными свойствами, в том числе и в отношении взаимодействия с опухолями. А.Н. Кlopp и соавт. показали, что МСК, полученные из абдоминальной висцеральной жировой ткани, обладают более выраженной способностью поддерживать рост карциномы эндометрия, чем МСК, полученные из подкожной жировой клетчатки [30]. Поддержание роста опухоли достигается за счет увеличения ее васкуляризации и активирования пролиферации опухолевых клеток в ответ на факторы, продуцируемые МСК. Авторы предполагают наличие связи между наличием избытка висцерального жира и смертностью от опухолей, локализованных внутрибрющинно.

G. Rappa и соавт. показали в экспериментах in vitro возможность спонтанного образования гибридов между человеческими костно-мозговыми МСК и клетками двух клеточных линий карциномы молочной железы MDA-MB-231 и MA11 [45]. Оба вида гибридов вызывали опухоли у иммунодефицитных мышей, а некоторые гибриды имели высокий метастатический потенциал. И в культуре, и привитые животным гибриды продемонстрировали редукцию плоидности и переход к морфологическому типу, характерному для карциномы, в то время как профиль экспрессии генов сохранялся смешанным. Поскольку МСК мигрируют в область карциномы и локализуются там, не исключено, что образование гибридов «МСК – карциномная клетка» может быть потенциальным механизмом возникновения инвазвной метастатической опухоли.

Экзосомы, выделяемые МСК жировой ткани, активизируют мигрцию клеток через воздействие на Wnt-сигналинг в клеточной модели рака молочной железы. Известно, что кондиционная среда, полученная при культивировании МСК, оказывает влияние на опухолевые клетки, однако механизм этого воздействия был неясен. В последнее время показано, что это воздействие может быть опосредовано экзосомами, секретируемыми МСК. Экзосомы, выделяемые МСК, усиливают миграцию клеток линии рака молочной железы МСГ7. Исследование профиля генной экспрессии обработанных экзосомами клеток MCF7 показало, что несколько сигнальных путей, в том числе Wnt, реагировали на это воздейстиве. Выявлен новый механизм, посредством которого МСК могут вызывать ускорение миграции опухолевых клеток [34].

Пока нельзя говорить однозначно о действии МСК на опухолевый процесс. Однако анализ

результатов использования МСК в клинике свидетельствует в пользу безопасности такого рода терапии, поскольку до сих пор не представлены данные о развитии у пациентов опухолей, возникших в связи с лечением [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многообразие возможностей, которыми располагают МСК, определяет их многочисленные и часто противоречивые проявления. МСК секретируют десятки биологически активных соединений: это интерлейкины, хемокины, факторы роста, ингибиторы металлопротеиназ 1-го и 2-го типа. Они обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами, способностью к дифференцировке и направленной миграции, секретируют экзосомы, содержащие белки и микро-РНК, с помощью которых осуществляется регулирование сигнальных путей в других клетках. Все это свидетельствует о сложности и необычайной многофункциональности этой клеточной популяции. Более глубокое понимание биологии МСК, а также их роли в возникновении и прогрессировании различных патологических состояний в дальнейшем может стать основой для разработки новых программ лечения гематологических, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Бессмельцев С.С.* Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть 1 // Клин. онкогематология. 2013. 6. (3). 237–58.
- 2. Герасимова Л.П., Дризе Н.И., Лубкова О.Н. и др. Нарушение стромального микроокружения у больных с различными заболеваниями системы крови // Гематол. трансфузиология. 2008. 53. (5). 59–62.
- 3. Ругаль В.И., Пономаренко В.М., Абдулкадыров К.М. Структурные особенности кроветворного микроокружения при тяжелой апластической анемии // Мед. акад. журн. 2004. 4. (1). 36–41.
- 4. *Чертков И.Л., Гуревич О.А.* Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение. М.: Медицина, 1984.
- 5. Шевела Е.Я., Кулагин А.Д., Тихонова М.А. и др. Апластическая анемия: фенотип и функции мезенхимальных стромальных клеток костного мозга // Гематол. трансфузиология. 2010. 55. (6). 14–21.
- 6. Шевела Е.Я., Петровский Я.Л., Курганова Е.В. и др. Характеристика мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у больных гемабластозами // Гематол. трансфузиология. 2008. 53. (2). 32–37.

- 7. Attasi Y., Mowla S.J., Ziaee S.A. et al. Oct-4, an embryonic stem cell marker, is highly expressed in bladder cancer // Int. J. Cancer. 2007. 120. 1598–1602.
- 8. Bacigalupo A., Valle M., Podestà M. et al. T-cell suppression mediated by mesenchymal stem cells is deficient in patients with severe aplastic anemia // Exp. Hematol. 2005. 33. (7). 819–827.
- 9. Bergfeld S.A., DeClerck Y.A. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells and the tumor microenvironment // Cancer Metastasis Rev. 2010. 29. 249–261.
- 10. Blau O., Hofmann W.K., Baldus C.D. et al. Chromosomal aberrations in bone marrow mesenchymalstroma cells from patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloblasticleukemia // Exp. Hematol. 2007. 35. (2). 221–229.
- 11. Campioni D., Bardi M.A., Cavazzini F. et al. Cytogenetic and molecular cytogenetic profile of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in chronic and acute lymphoproliferative disorders // Ann. Hematol. 2012. 91. (10). 1563–1577.
- 12. Campioni D., Lanza F., Moretti S. et al. Functional and immunophenotypic characteristics of isolated CD105(+) and fibroblast(+) stromal cells from AML: implications for their plasticity along endothelial lineage // Cytotherapy. 2003. 5. (1). 66–79.
- 13. Campioni D., Moretti S., Ferrari L. et al. Immunophenotypic heterogeneity of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells from patients with hematologic disorders: correlation with bone marrow microenvironment // Haematologica. 2006. 91. (3). 364–368.
- 14. Carlo-Stella C., Tabilio A., Regazzi E. et al. Effect of chemotherapy for acute myelogenous leukemia on hematopoietic and fibroblast marrow progenitors // Bone Marrow Transplant. 1997. 20. (6). 465–471.
- 15. Chiou S.H., Yu C.C., Huang C.Y. et al. Positive correlations of Oct-4 and Nanog in oral cancer stemlike cells and high-grade oral squamous cell carcinoma // Clin. Cancer Res. 2008. 14. 4085–4095.
- 16. Flores-Figueroa E., Arana-Trejo R.M., Gutiérrez-Espíndola G. et al. Mesenchymal stem cells in myelodysplastic syndromes: phenotypic and cytogenetic characterization // Leuk. Res. 2005. 29. (2). 215–224.
- 17. Flores-Figueroa E., Varma S., Montgomery K. et al. Distinctive contact between CD34+ hematopoietic progenitors and CXCL12+ CD271+ mesenchymal stromal cells in benign and myelodysplastic bone marrow // Lab. Invest. 2012. 92. (9). 1330–1341.
- 18. Garayoa M., Garcia J.L., Santamaria C. et al. Mesenchymal stem cells from multiple myeloma patients display distinct genomic profile as compared with those from normal donors // Leukemia. 2009. 23. (8). 1515–1527.
- 19. Geyh S., Oz S., Cadeddu R.P. et al. Insufficient stromal support in MDS results from molecular and

- functional deficits of mesenchymal stromal cells // Leukemia. 2013. 27. (9). 1841–1851.
- 20. Gibbs C.P., Kukekov V.G., Reith J.D. et al. Stem-like cells in bone sarcomas: implications for tumorigenesis // Neoplasia. 2005. 7. 967–976.
- 21. Hall B., Andreeff M., Marini F. The participation of mesenchymal stem cells in tumor stroma formation and their application as targeted-gene delivery vehicles // Handb. Exp. Pharmacol. 2007. 180. 263–283.
- 22. Ho I.A., Toh H.C., Ng W.H. et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells suppress human glioma growth through inhibition of angiogenesis // Stem Cells. 2013. 31. (1). 146–155.
- 23. *Hu J., Zhou Z., Shi Sh. et al.* Mesenchymal stem-like cells isolated from human esophageal carcinoma and adjacent non-cancerous tissues // Oncology Letters. 2013. 5. 179–184.
- 24. *Karnoub A.E., Dash A.B., Vo A.P. et al.* Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis // Nature. 2007. 449. 557–563.
- 25. Ke C.C., Liu R.S., Suetsugu A. et al. In vivo fluorescence imaging reveals the promotion of mammary tumorigenesis by mesenchymal stromal cells // PLoS. One. 2013. 8. (7). ID e69658.
- 26. Khakoo A.Y., Pati S., Anderson S.A. et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma // J. Exp. Med. 2006. 203. 1235–1247.
- 27. Kidd S., Spaeth E., Dembinski J.L. et al. Direct evidence of mesenchymal stem cell tropism for tumor and wounding microenvironments using in vivo bioluminescent imaging // Stem Cells. 2009. 27. 2614–2623.
- 28. Kidd S., Spaeth E., Watson K. et al. Origins of the tumor microenvironment: quantitative assessment of adipose-derived and bone marrow-derived stroma // PLoS. One. 2012. 7. (2). ID e30563.
- 29. *Kim J.H., Yoon S.Y., Kim C.N. et al.* The Bmi-1 oncoprotein is overexpressed in human colorectal cancer and correlates with the reduced p16INK4a/p14ARF proteins // Cancer Lett. 2004. 203. 217–224.
- 30. *Klopp A.H., Zhang Y., Solley T. et al.* Omental adipose tissue-derived stromal cells promote vascularization and growth of endometrial tumors // Clin. Cancer Res. 2012. 18. (3). 771–782.
- 31. *Kojima S., Matsuyama T., Kodera Y.* Plasma levels and production of soluble stem cell factor by marrow stromal cells in patients with aplastic anaemia // Br. J. Haematol. 1997. 99. (2). 440–446.
- 32. Laine S.K., Hentunen T., Laitala-Leinonen T. Do microRNAs regulate bone marrow stem cell niche physiology? // Gene. 2012. 497. (1). 1–9.
- 33. Lechman E.R., Gentner B., van Galen P. et al. Attenuation of miR-126 activity expands HSC in vivo without exhaustion // Cell Stem Cell. 2012. 11. 799–811.

- 34. *Lin R., Wang S., Zhao R.C.* Exosomes from human adipose-derived mesenchymal stem cells promote migration through Wnt signaling pathway in a breast cancer cell model // Mol. Cell Biochem. 2013. 383. 13–20.
- 35. Lin T.M., Chang H.W., Wang K.H. et al. Isolation and identification of mesenchymal stem cells from human lipoma tissue // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007. 361. 883–889.
- 36. *Liu L.H.*, *Chen H.*, *Chen B. et al.* Immunosuppressive effects on T cells mediated by mesenchymal stem cells from patients with myelodysplastic syndrome // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2008. 16. (2). 299–304.
- 37. Lopez-Villar O., Garcia J.L., Sanchez-Guijo F.M. et al. Both expanded and uncultured mesenchymal stem cells from MDS patients are genomically abnormal, showing a specific genetic profile for the 5q-syndrome // Leukemia. 2009. 23. (4). 664–672.
- 38. Maeda K., Chung Y.S., Ogawa Y. et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma // Cancer. 1996. 77. 858–863
- 39. *McLean K.*, *Gong Y.*, *Choi Y. et al.* Human ovarian carcinoma–associated mesenchymal stem cells regulate cancer stem cells and tumorigenesis via altered BMP production // J. Clin. Invest. 2011. 121. (8). 3206–3219.
- 40. Mishra P.J., Mishra P.J., Humeniuk R. et al. Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells // Cancer Res. 2008. 68. 4331–4339.
- 41. *Natsu K., Ochi M., Mochizuki Y. et al.* Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote the regeneration of injured skeletal muscle without differentiation into myofibers // Tissue Eng. 2004. 10. 093–1112.
- 42. *Qiao L., Xu Z., Zhao T. et al.* Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model // Cell Res. 2008. 18. 500–507.
- 43. Raaijmakers M., Mukherjee S., Guo S.h. et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and leukemia // Nature. 2010. 464. (7290). 852–857.
- 44. Rajantie I., Ilmonen M., Alminaite A. et al. Adult bone marrow-derived cells recruited during angiogenesis comprise precursors for periendothelial vascular mural cells // Blood. 2004. 104. 2084–2086.
- 45. Rappa G., Mercapide J., Lorico A. Spontaneous formation of tumorigenic hybrids between breast cancer and multipotent stromal cells is a source of tumor heterogeneity // Am. J. Pathol. 2012. 180. 2504-2515.
- 46. Roccaro A.M., Sacco A., Maiso P. et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma // J. Clin. Invest. 2013. 123. (4). 1542–1555.
- 47. Roela R.A., Carraro D.M., Brentani H.P. et al. Gene stage-specific expression in the microenvironment

- of pediatric myelodysplasticsyndromes // Leuk. Res. 2007. 31. (5). 579–589.
- 48. *Rojas M., Xu J., Woods C.R et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2005. 33. 145–152.
- 49. *Schofield R*. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell // Blood Cells. 1978. 4. 7–25.
- 50. Sekiya I., Larson B.L., Smith J.R. et al. Expansion of human adult stem cells from bone marrow stroma: conditions that maximize the yields of early progenitors and evaluate their quality // Stem Cells. 2002. 20. (6). 530–541.
- 51. Shalapour S., Eckert C., Seeger K. et al. Leukemia-associated genetic aberrations in mesenchymal stem cells of children with acute lymphoblastic leukemia // J. Mol. Med. (Berl). 2010. 88. (3). 249–265.
- 52. Shinagawa K., Kitadai Y., Tanaka M. et al. Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer // Int. J. Cancer. 2010. 127. 2323–2333.
- 53. Spaeth E.L., Dembinski J.L., Sasser A.K. et al. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression // PLoS. One. 2009. 4. ID e4992.
- 54. Sun X., Cai H., Qian H. et al. Mesenchymal stem cells isolated from human uterine cervix cancer tissues // Cell Biol. Int. 2011. 35. 119–123.
- 55. Takanami I., Tanaka F., Hashizume T., Kodaira S. Vascular endothelial growth factor and its receptor correlate with angiogenesis and survival in pulmonary adenocarcinoma // Anticancer Res. 1997. 17. 2811–2814.
- 56. Walkley C.R., Olsen G.H., Dworkin S. et al. A microenvironment-induced myeloproliferative syndrome caused by retinoic acid receptor gamma deficiency // Cell. 2007. 129. (6). 1097–1110.
- 57. Wang H., Pan K., Zhang H.K. et al. Increased polycomb-group oncogene Bmi-1 expression correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2008. 134. 535–541.

- 58. Wang Z., Tang X., Xu W. et al. The different immunoregulatory functions on dendritic cells between mesenchymal stem cells derived from bone marrow of patients with low-risk or high-risk myelodysplastic syndromes // PLoS. One. 2013. 8. (3). ID e57470.
- 59. Wu Y., Yu J., Zhang L. et al. Hematopoiesis support of mesenchymal stem cells in children with aplastic anemia // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2008. 10. (4). 455–459.
- 60. Xu X., Zhang X., Wang S. et al. Isolation and comparison of mesenchymal stem-like cells from human gastric cancer and adjacent non-cancerous tissues // Cancer Res. Clin. Oncol. 2011. 137. 495–504.
- 61. Yang S.M., Lu S.F., Fei X.M. et al. Change of cytokine expressions on bone marrow mesenchymal stem cells in patients with bone marrow failure syndromes and its significance // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2010. 18. (6). 1560–1563.
- 62. Zhao Z.G., Liang Y., Li K. et al. Phenotypic and functional comparison of mesenchymal stem cells derived from the bone marrow of normal adults and patients with hematologic malignant diseases // Stem Cells Dev. 2007. 16. (4). 637–648.
- 63. Zhao Z.G., Sun L., Wang X.F. et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells derived from the bone marrow in acute leukemia patients // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2011. 33. (2). 05–109.
- 64. Zhao Z., Wang Z., Li Q. et al. The different immunoregulatory functions of mesenchymal stem cells in patients with low-risk or high-risk myelo-dysplastic syndromes // PLoS. One. 2012. 7. (9). ID e45675.
- 65. Zhang T., Lee Y.W., Rui Y.F. et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of breast and prostate tumors // Stem Cell Res. Ther. 2013. 4. (3). ID PMC3707041.
- 66. Zhang Y.Z., Zhao D.D., Han X.P et al. In vitro study of biological characteristics of mesenchymal stem cells in patients with low-risk myelodysplastic-syndrome // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2008. 16. (4). 813–818.

MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN APLASTIC ANEMIA, HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES AND NOT HEMATOLOGICAL TUMORS

Natalya Levonovna VARTANYAN¹, Stanislav Semenovich BESSMELTSEV², Natalya Yurievna SEMENOVA², Viktor Ivanovich RUGAL²

The results of the study on mesenchymal stromal cells (MSC) in aplastic anemia (AA), hemoblastosis and not hematological tumors have been analyzed. The data testifying for the involvement of hematopoietic niches in the pathological process in AA and hematological malignancies as well as the facts confirming that the elements of the microenvironment can be the original cause of hematological diseases have been given. The analysis of the results of study on the MSC influence on the tumor growth and metastasis has been carried out. The inconsistency of obtained data has been noted. It is shown that MSC can have both stimulating and inhibiting effect, possible mechanisms underlying these processes are discussed. It has been concluded that the better understanding of the MSC biology and their role in the onset and progression of various pathological conditions can become the basis for the development of new programs for the treatment of hematological and oncological diseases.

Key words: mesenchymal stromal cells (MSC), aplastic anemia (AA), hemoblastosis, carcinogenesis, hematopoietic niche, stroma of bone marrow.

Vartanyan N.L. – candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory of hybridoma technology, e-mail: nvartanian@mail.ru.

Bessmeltsev S.S. – doctor of medical sciences, professor, deputy director on scientific work, e-mail: bsshem@hotmail.com.

Semenova N.Yu. – biologist, junior researcher of laboratory for the study of leukemia, e-mail: bloodscience@mail.ru Rugal V.I. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory for the study of leukemia

¹ Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies 197758, St. Petersburg, Pesochnyiy, Leningradskaya str., bd. 70

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology 191024, St. Petersburg, 2 Sovetskaya str., bd. 16

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ДАЗАТИНИБОМ И АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ПЛЕВРАЛЬНОГО ВЫПОТА У БОЛЬНЫХ В ПОЗДНЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ПОСЛЕ НЕУДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ ИМАТИНИБОМ

Галина Анатольевна ГУСАРОВА¹, Анна Григорьевна ТУРКИНА¹, Александра Валерьевна ВОРОНЦОВА², Светлана Рудольфовна ГОРЯЧЕВА¹, Сергей Вадимович КУЗНЕЦОВ¹, Екатерина Юрьевна ЧЕЛЫШЕВА¹, Ольга Вениаминовна ЛАЗАРЕВА¹, Татьяна Владимировна ИВАНОВА¹, Олег Александрович ШУХОВ¹, Анастасия Витальевна БЫКОВА¹, Адхамжон Одилович АБДУЛЛАЕВ¹, Ольга Юрьевна ВИНОГРАДОВА³

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) 2 поколения у больных с хроническим миелолейкозом расширяет возможности терапии данного заболевания и позволяет увеличить частоту достижения глубоких стабильных молекулярных ответов по сравнению с терапией ИТК 1 поколения. С другой стороны, блокирование тирозинкиназ может способствовать развитию нежелательных явлений, ухудшающих качество жизни пациентов. В данной работе представлен опыт ведения рецидивирующих плевральных выпотов у длительно болеющих пациентов в хронической фазе хронического миелолейкоза, которые получали дазатиниб после продолжительной предлеченности, развития резистентности к иматинибу, а также проанализирована эффективность терапевтических методов, применяемых при лечении плеврального выпота.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, хроническая фаза, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, плевральный выпот, рецидивирующие плевральные выпоты.

Гусарова Г.А. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферетивных заболеваний, e-mail: galina1966@bk.ru.

Туркина $A.\Gamma. - \partial.м.н.$, проф., зав. научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферетивных заболеваний, e-mail: turkianna@mail.ru

Воронцова А.В. – к.м.н., врач-гематолог, e-mail voroncova9@mail.ru

Горячева С.Р. – врач-гематолог научно-консультативного отделения химиотерапии с дневным стационаром, e-mail: Svgor@mail.ru.

Кузнецов С.В. – врач-гематолог стационара дневного пребывания больных, e-mail: yozhik1966@gmail.com **Челышева Е.Ю.** – к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферетивных заболеваний, e-mail: denve@bk.ru

Лазарева О.В. – к.м.н., научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферетивных заболеваний, e-mail: stakhino@gmail.com

Иванова Т.В. – зав. приемным отделением

Шухов О.А. — аспирант научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферетивных заболеваний, e-mail: shuhov@list.ru

Быкова А.В. – аспирант научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферетивных заболеваний, e-mail: ivlutaya@mail.ru

Абдуллаев А.О. — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, e-mail: $adham\ abdullaev@mail.ru$

Виноградова О.Ю. – д.м.н., главный научный сотрудник, e-mail: olgavinz.ru

² ГБУ Городская поликлиника № 218 Департамента здравоохранения города Москвы 127642, г. Москва, пр-д Шокальского, 8

³ ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1

Применение ингибиторов тирозинкиназ 2 поколения (ИТК2) нилотиниба и дазатиниба у больных с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) расширяет возможности терапии данного заболевания [1, 9] и позволяет увеличить частоту достижения глубоких стабильных молекулярных ответов по сравнению с терапией ИТК 1 поколения иматинибом. Не менее значимой задачей является обеспечение безопасности длительного лечения ИТК для поддержания хорошего качества жизни, позволяющего пациентам вести полноценный образ жизни.

(спрайсел, Бристол-Майерс Дазатиниб Скуибб, США) – мощный ингибитор bcr/ablтирозинкиназы, в 325 раз более эффективный, чем иматиниб [18]. Дазатиниб ингибирует более 35 киназ, включая семейство SRC-киназ, PDGFR-β, c-KIT-киназы и др. [3, 5]. Такая высокая активность и большой спектр ингибируемых киназ приводят к значительной эффективности дазатиниба при резистентности к иматинибу во всех фазах ХМЛ [8, 11, 12, 24, 26]. С другой стороны, блокирование тирозинкиназ, не являющихся целевыми для лечения ХМЛ, может вызывать нежелательные явления, ухудшающие качество жизни пациентов. Поэтому важен анализ наиболее значимых осложнений при длительной терапии ИТК. Одним из серьезных нежелательных явлений при лечении дазатинибом является плевральный выпот (ПВ), причины возникновения которого остаются до конца не выясненными. Частью авторов приводятся среди возможных механизмов аутоиммунные процессы, так как в некоторых исследованиях показана связь лимфоцитоза крови с повышенной частотой возникновения ПВ [17, 21], имеются сообщения о высоком содержании лимфоцитов в плевральной жидкости [6], а также о связи выпота с иммунными реакциями, например, кожной сыпью или аутоиммунными нарушениями в анамнезе [10]. Предположительно, причиной возникновения ПВ может быть ингибирование PDGFR-β, которое снижает давление интерстициальной жидкости, а также воздействие на киназы семейства SRC, приводящее к повышению проницаемости сосудов [22]. В различных исследованиях выделены факторы риска развития ПВ: 1) сопутствующая патология (артериальная гипертензия, болезни сердца, заболевания легких); 2) возраст старше 65 лет; 3) фаза акселерации или бластный криз (БК) ХМЛ; 4) наличие характерного для терапии дазатинибом лимфоцитоза, который представлен широкоплазменными гранулированными лимфоцитами; 5) сопутствующие аутоиммунные синдромы и кожная сыпь при приеме иматиниба в анамнезе; 6) гиперхолестеринемия; 7) доза дазатиниба свыше 100 мг в сутки и двукратный прием препарата [10, 13, 16, 19, 20, 22].

Клиническое исследование по оптимизации доз дазатиниба (CA180-034), в котором сравнивались эффективность и безопасность разных доз и схем приема препарата (70 мг 2 раза в сутки, 140 мг 1 раз в сутки, 50 мг 2 раза в сутки и 100 мг 1 раз в сутки), показало, что наименьшая частота возникновения ПВ при равной эффективности терапии имеет место при однократном приме дозы 100 мг 1 раз в сутки. Это позволило рекомендовать данную дозу и режим приема для терапии больных в хронической фазе ХМЛ [20, 23].

Наиболее длительный срок наблюдения за пациентами, получавшими лечение дазатинибом при резистентности/непереносимости иматиниба, данные по которому представлены в литературе, составляет 6 лет. Частота возникновения ПВ составила 25 %, однако это данные только за первые 2 года наблюдения [24]. При терапии дазатинибом в качестве препарата первой линии при сроке наблюдения 4 года частота возникновения ПВ составила 22 % [8]. Более длительных наблюдений за частотой возникновения ПВ не приводится. В литературе отсутствуют также данные по ведению больных с рецидивирующими ПВ.

Цель исследования — оценить особенности ПВ у больных в хронической фазе ХМЛ, длительно получающих терапию дазатинибом, и представить применявшуюся тактику ведения пациентов с ПВ при его рецидивирующем течении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОЛЫ

В исследование вошли 23 больных в поздней хронической фазе ХМЛ, начавших лечение дазатинибом в период с июля 2005 г. по март 2006 г. в рамках двух клинических исследований: 1) исследование II фазы по оценке эффективности дазатиниба в дозе 140 мг в сутки по сравнению с иматинибом в дозе 800 мг (12 пациентов); 2) исследование III фазы по оптимизации доз дазатиниба у больных с неэффективностью или непереносимостью иматиниба (11 пациентов).

Согласно рандомизации исходные дозы дазатиниба распределились следующим образом: 70 мг 2 раза в сутки у 17 больных, 140 мг 1 раз у двух. Лишь у трех пациентов исходная доза составляла 100 мг в сутки: у двух больных – 100 мг 1 раз в сутки, у одного – 50 мг 2 раза в сутки. Протоколом предписывалось изменение доз при недостаточной эффективности и возникновении негематологической токсичности, как описано ранее [1, 12, 24].

Данная тактика являлась применимой и по отношению к возникновению ПВ. Кроме пере-

рывов в лечении и снижения дозы дазатиниба по усмотрению исследователя могли быть назначены диуретики и/или кортикостероиды, при необходимости — торакоцентез. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания или развитии чрезмерной токсичности, что определялось лечащим врачом. Для оценки выживаемости наблюдение за всеми больными осуществлялось независимо от прерывания терапии или прогрессирования заболевания [20]. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено этическим комитетом. От всех участников получено письменное информированное согласие.

Эффективность оценивали с помощью стандартных исследований крови и костного мозга, позволявших определить частоту полного гематологического ответа (ПГО), большого цитогенетического ответа (БЦО), полного цитогенетического ответа (ПЦО), большого молекулярного ответа (БМО) и полного молекулярного ответа ПМО. Под ПМО подразумевали МО4, т.е. экспрессию bcr/abl-транскрипта ≤ 0.01 %. Цитогенетический ответ выполнялся методом дифференцированного окрашивания хромосом (G-banding).

Одновременно с отправкой образцов крови для выполнения ПЦР в централизованной лаборатории, согласно условиям протокола, мы проводили соответствующий анализ в нашей клинике. Для выделения РНК, постановки реакции обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени использовали наборы реагентов АмплиСенс® Лейкоз-Квант М-bcr-FRT («ИнтерЛабСервис»). ПЦР с детекцией в режиме реального времени выполняли в термоциклере Rotor-Gene 6000 с программным обеспечением версии 1.8.17.5 («Согbett Life Science», Австралия).

Общую выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессии до фазы акселерации или БК (ВБП) и бессобытийную выживаемость (БСВ) оценивали по методу «продукт-лимит» Каплана – Майера с помощью статистического пакета «Статистика 72,0».

При анализе БСВ событиями считали смерть от любой причины, развитие фазы акселерации или БК, потерю ПГО или БЦО, а также снятие с лечения дазатинибом в связи с цитогенетической резистентностью и перевод на другую терапию.

Степень тяжести ПВ определялась по общим терминологическим критериям нежелательных явлений (СТС АЕ) версии 3.0 [7]. Для диагностики ПВ использовались рентгенография, компьютерная терапия, УЗИ плевральных полостей. Поскольку, согласно международному протоколу, обследования и индивидуальные регистрационные формы не предусматривали сбор информа-

ции о длительности ПВ, его регрессировании или рецидивировании, эти данные не подлежали анализу [20]. В нашей клинике продолжались наблюдение за всеми 23 больными и оценка их статуса независимо от снятия с протокола, контакт потерян с одним из 23 больных на сроке наблюдения 81 месяц.

Первые итоги эффективности и безопасности терапии дазатинибом 18 пациентов, принимавших участие в указанных протоколах, подведены исследователями нашего центра в сентябре 2008 г. [2]. Представленные в данной статье итоги подведены в августе 2014 г. (табл. 1). Все больные до начала лечения иматинибом были в значительной степени предлечены интерфероном а (ИФНа), химиотерапией: малыми дозами цитозара, гидроксимочевиной, миелосаном, пуринетолом, курсами полихимиотерапии. У 65 % пациентов длительность предлеченности составила более двух лет. Шесть пациентов перед началом приема дазатиниба получали дозу иматиниба 400 мг в сутки из-за невозможности повысить дозу в связи с цитопениями), одна больная (4,3 %) получала 400 мг иматиниба в сочетании с интерфероном α. Причиной перехода на терапию дазатинибом была резистентность к иматинибу: у 17 пациентов цитогенетическая, у шести – гематологическая. Больных с непереносимостью иматиниба в исследуемой группе не было. Таким образом, оценивалась группа длительно болеющих пациентов с ХМЛ, которые до лечения дазатинибом были резистентны к терапии иматинибом, а до его применения имели предлеченность другими препаратами, включая химиотерапию. Медиана (Ме) длительности наблюдения за пациентами (как продолжающими прием дазатиниба, так и снятыми с терапии) с момента начала его приема составляла 99 мес. $(Q_1 - Q_3, где Q_1 и Q_3 нижняя и$ верхняя квартили соответственно, – 15–107).

Сопутствующая патология выявлена у 23 больных: артериальная гипертензия – у 5 (21,8 %) пациентов, ожирение – у 2 (8,7 %), сахарный диабет 2 типа – у одного (4,3 %). Остальные 15 (65,2 %) больных не имели серьезной сопутствующей патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика итогов терапии дазатини-бом. Ме длительности приема дазатиниба составила 40 (10–107) мес. Девять (39 %) пациентов получали дазатиниб более 6 лет.

На момент подведения итогов исследования живы 13 (56,3 %) пациентов. Умерло 10 (43,5 %) больных, все – в связи с прогрессией ХМЛ в фазу

Таблица 1 Характеристика пациентов

| Соотношение мужчины : женщины | 7:16 |
|--|----------------|
| Возраст на момент начала приема дазатиниба, $Me(Q_1 - Q_3)$, мес. | 48 (26–68) |
| Длительность ХМЛ до смерти или момента оценки, $Me(Q_1 - Q_3)$, мес. | 132 (50–231) |
| Предлеченность, число пациентов, %: | |
| Гидроксимочевина | 22 (95,6) |
| Интерферон α | 19 (82,6) |
| Малые дозы цитозара | 6 (26) |
| Полихимиотерапия | 6 (26) |
| Миелосан | 2 (8,6) |
| Пуринетол | 1 (4,3) |
| Длительность ХМЛ до начала приема иматиниба, $Me(Q_1 - Q_3)$, мес. | 37 (2–92) |
| Дозы иматиниба, мг – число пациентов (%) | 400 – 6 (26) |
| | 600 - 9 (39) |
| | 800 – 7 (30,4) |
| Длительность лечения иматинибом, $Me(Q_1-Q_3)$, мес. | 32 (10–61) |
| Критерии включения в протоколы по применению дазатиниба, | |
| число больных (%): | |
| гематологическая резистентность | 6 (26) |
| цитогенетическая резистентность | 17 (74) |
| Длительность XMЛ до начала лечения дазатинибом, $Me(Q_1 - Q_3)$, мес. | 66 (17–142) |

БК. У 6 (26%) больных БК развился на фоне лечения дазатинибом, у 4 (17%) – после снятия с дазатиниба, на химиотерапии. Больных, у которых БК развился на дазатинибе, снимали с лечения и переводили на полихимиотерапию сразу после диагностики БК, они умерли через 0,5–13 мес. (Ме 5) после окончания лечения дазатинибом. Это группа длительно болеющих пациентов с датами диагноза ХМЛ 1995–2004 г., с неблагоприятным течением ХМЛ.

Сняты с лечения дазатинибом 19 (82,6 %) пациентов: 6 (26,1 %) – в связи с прогрессией в БК, 3 (13,1 %) – в связи с гематологической резистентностью, 5 (21,7 %) - в связи с цитогенетической резистентностью, 5 (21,7 %) – в связи нежелательным явлением (ПВ) (в 3 случаях ПВ сопровождался потерей ПЦО). После отмены дазатиниба 5 (21,7 %) пациентов переведены на ИТК2 в 3–4 линии терапии (2 – на бозутиниб, 3 – на нилотиниб), одна больная с мутацией Т315І и гематологическим рецидивом - на лечение гидроксимочевиной и интерфероном α, после чего вышла из-под наблюдения. Еще 2 (9 %) пациента с гематологической резистентностью переведены на гидроксимочевину и полихимиотерапию. Продолжают лечение дазатинибом 4 (17 %) больных, Ме длительности приема препарата 106 (105-107) мес., или 8,8 (8,7-8,9) года. У 3 пациентов сохраняется БМО/ПМО на дозах 100, 80 и 50 мг/сут. У одной больной БМО отсутствует, планируется изменение терапии.

Наилучшими ответами, достигнутыми на дазатинибе, были ПГО у 21 (91,3 %) пациента (17 больных имели ПГО перед началом лечения дазатинибом); ПЦО у восьми (34,8 %) человек, БМО у шести (26,1 %) больных, все они достигали ПМО.

Восьмилетняя ОВ у больных, как продолжающих прием дазатиниба, так и после снятия с него, составила 55,1 %. ВБП практически совпадает с ОВ (55,4 %), так как причиной смерти во всех случаях был БК ХМЛ. Восьмилетняя БСВ составила 26,1 % (см. рисунок).

Характеристика частоты и времени развития, степеней тяжести ПВ. Развитие ПВ наблюдалось у 11 (47,8 %) больных, Ме времени от момента начала лечения дазатинибом до возникновения ПВ составила 34 (6-83) мес. Наши данные показывают, что ПВ может развиться на разных, преимущественно - на поздних сроках лечения дазатинибом. Только у одного пациента ПВ диагностирован на 6 мес. лечения, у всех остальных - после 30 мес. терапии. Из 11 пациентов с ПВ на первом году лечения он диагностирован у одного больного (9,1 %), на втором – ни у одного больного, на третьем – у пяти (45,4 %), на четвертом – у одного (9,1 %), на пятом – у одного (9,1 %), на шестом – у трех (27,3 %). Таким образом, наибольшее число случаев развития ПВ зафиксировано на третьем году лечения дазатинибом. Обращает на себя внимание то, что даже на шестом году лечения возникло 3 новых случая

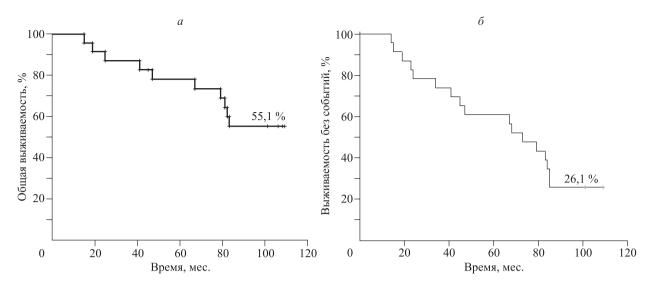


Рис. Общая (a) и бессобытийная (б) выживаемость больных в $X\Phi$ XMЛ при лечении дазатинибом и после его прекращения

развития ПВ. После 6 лет лечения новых случаев развития ПВ не было, наблюдались только его рецидивы.

Дозы дазатиниба и ПВ. ПВ возникал на фоне приема дазатиниба в следующих дозах: у шести (54,5 %) пациентов – 70 мг 2 раза, у трех (27,3 %) – 90 мг 2 раза (после повышения из-за неэффективности дозы 70 мг 2 раза), у одного (9,1 %) пациента – 100 мг 1 раз в сутки, еще у одного – 50 мг 2 раза в сутки. Таким образом, в большинстве случаев (81,8 %) ПВ развивался на дозе более 100 мг в сутки.

Клинические проявления ПВ. Наиболее типичным клиническим проявлением ПВ была одышка той или иной степени выраженности, которая наблюдалась у всех 11 больных. Реже возникал небольшой кашель – у четырех пациентов. По нашему опыту, клинические проявления ПВ могут быть выражены незначительно, четкой взаимосвязи между ними и объемом жидкости в плевральной полости не выявлено. Так, у двух пациентов накопление в плевральных полостях 1 и 2 л жидкости не сопровождалось никакими клиническими симптомами, кроме незначительной одышки при физической нагрузке. В то же время два пациента с таким же количеством жидкости в плевральных полостях находились в тяжелом клиническом состоянии (выраженная одышка в покое, слабость).

Степени тяжести ПВ. У одной (9,1 %) больной развился ПВ 1 степени, у восьми (72,7 %) – ПВ 2 степени, у двух (18,2 %) – ПВ 3 степени. У одной пациентки ПВ 1 степени вместе с симптомами пневмонии возник на фоне БК, купирован применением только антибиотиков, без

снижения дозы, без назначения диуретиков и кортикостероидов. У второго пациента с ПВ 3 степени, потребовавшим постоянного дренирования плевральной полости, в плевральной жидкости обнаружены бластные клетки, т.е. имело место специфическое поражение плевры. Таким образом, развитие ПВ у этих пациентов нельзя считать связанным только с приемом дазатиниба.

Особенности течения ПВ. В 6 (54,5 %) из 11 случаев ПВ был двусторонним, в 5 (45,4 %) – односторонним, в 4 (36,3 %) случаях сочетался с гидроперикардом. В 8 (72,7 %) случаях ПВ был рецидивирующим. У четырех больных имело место 3 рецидива ΠB , у трех больных -2, у одного больного со специфическим поражением плевры ПВ непрерывно рецидивировал. Следует отметить, что у 7 из 11 пациентов между эпизодами накопления значительного количества жидкости (1 л и более) сохранялось остаточное количество жидкости в плевральных полостях (200-400 мл). У одного пациента с длительным персистированием жидкости в плевральной полости (более 4 лет), по данным компьютерной томографии, развились фиброзные изменения нижних отделов легкого, утолщение плевры с плевральными спайками. Кроме того, на 4-м году присоединился перикардиальный выпот и утолщение перикарда, что стало основанием для отмены дазатиниба. У одного пациента ПВ протекал в виде волчаночноподобного синдрома (полисерозит, пневмонит, отек и покраснение кожи лица). Двум больным выполнялось измерение давления в легочной артерии. У первого пациента с рецидивирующим ПВ и гидроперикардом выявлена легочная гипертензия, которая разрешилась после отмены дазатиниба. У второго больного повышения давления в легочной артерии не зафиксировано. В пяти случаях после лечебного торакоцентеза выполнен анализ извлеченной плевральной жидкости. В четырех случаях она оказалась экссудатом, в одном случае жидкость была хилезной.

Тактика ведения больных при развитии ПВ. Решение о тактике ведения больных при развитии ПВ принималось в зависимости от выраженности и характера клинических проявлений, степени токсичности, характеристики лейкозного клона, сопутствующей патологии. У 10 (91 %) из 11 больных при развитии ПВ дазатиниб временно отменяли, у одной больной с БК и пневмонией — не отменяли. Десяти из 11 (91 %) пациентов назначались диуретики.

Регрессия ПВ происходила при временной отмене дазатиниба, при этом больные также получали диуретики. Однако мы отметили, что при возобновлении терапии дазатинибом продолжающийся прием диуретиков, как правило, не сдерживал развития рецидива ПВ, и остаточное количество жидкости в плевральных полостях не рассасывалось. Только двум пациентам на сниженной до 80 и 50 мг дозе дазатиниба при постоянном приеме сочетания фуросемида со спироналактоном удавалось избегать накопления жидкости в плевральных полостях.

Шесть (54,5 %) человек вместе с диуретиками получали кортикостероиды (преднизон) внутрь сроком от 5 до 30 дней. Мы не назначали кортикостероиды больным с ожирением и артериальной гипертензией (двое больных), сахарным диабетом (один больной), а также одной пациентке с пневмонией. Нам не удалось выявить клинического эффекта применения кортикостероидов на характер течения ПВ. Единственный случай явного положительного эффекта мы наблюдали у больной с аутоиммунными проявлениями (волчаночноподобный синдром): добавление стероидов привело к довольно быстрому регрессу описанных выше симптомов. Однако и у этой пациентки возникли 3 эпизода ПВ, несмотря на уменьшение дозы дазатиниба со 140 до 100 мг в сутки (дальнейшее снижение дозы не предпринимали в связи с нестабильным ПЦО). Однако в дальнейшем развился БК и больная погибла.

Пяти (45,6 %) пациентам потребовалось проведение лечебного торакоцентеза, из них двоим – дважды. Больному со специфическим поражением плевры на фоне системной полихимиотерапии было налажено постоянное дренирование плевральной полости с периодическим введением циклофосфана внутриплеврально.

Терапевтические подходы к лечению рецидивирующих ПВ. Длительность перерывов в приеме дазатиниба составляла от 14 до 45 дней (в среднем 21 день). После разрешения ПВ до ≤ 1 степени лечение дазатинибом возобновлялось. В связи с рецидивами ПВ чаще всего требовалось неоднократное снижение дозы дазатиниба, оно выполнялось следующим образом: со 180 мг 1 раз в сутки – до 140 мг, со 140 мг – до 100 мг. со 100 мг – до 80 мг. В связи с повторными рецидивами ПВ у 3 больных потребовалось дважды уменьшить дозу дазатиниба, одному пациенту трижды. Согласно протоколу, доза дазатиниба могла быть снижена до 50 мг в сутки, если исследователь считал, что терапию дазатинибом в этой дозе можно продолжить без риска прогрессии (при стабильном ПЦО/БМО), что было выполнено у 3 больных. Три пациента с рецидивирующими ПВ были сняты с лечения в связи с потерей достигнутого ранее ПЦО. Вероятнее всего, прогрессия была связана с перерывами в лечении и снижением дозы дазатиниба. Длительное ведение при рецидивирующих ПВ осуществлялось у четырех больных со стабильным глубоким ответом на дазатиниб (БМО/ПМО), достигнутым на ранних сроках терапии (3-6 мес.). Дозы дазатиниба в связи с ПВ у этих пациентов были снижены: со 140 до 100 мг, со 140 до 80 мг, со 140 мг до 50 мг, со 100 до 50 мг.

У двух человек удавалось избегать накопления жидкости в плевральных полостях только на фоне постоянного приема двух диуретиков, у одной пациентки было быстрое повторное накопление жидкости, несмотря на прием диуретиков и кортикотероидов, сохранявшееся даже через месяц после отмены дазатиниба, еще у одного пациента развился фиброз плевры и прилежащих отделов легких и гидроперикард при постоянном персистировании жидкости в плевральных полостях.

Всем четырем больным была предпринята попытка полной отмены дазатиниба. У двух пациентов произошла потеря БМО в первые 3 месяца отмены дазатиниба, до отмены лечения они получали дазатиниб в дозах 80 и 50 мг и принимали диуретики. У двух больных после отмены дазатиниба сохраняется МО4, проводится наблюдение без терапии в течение 6,5 и 1,5 лет при тщательном мониторировании остаточного лейкозного лона методом ПЦР; ПВ у обоих полностью регрессировал.

Факторы риска возникновения ПВ. Из указанных выше факторов риска, влияющих на частоту возникновения ПВ, у двух больных имели место артериальная гипертензия и повышение уровня общего холестерина, на момент развития ПВ три пациента были старше 65 лет. Ни в одном случае не наблюдалось абсолютного лимфоцито-

Таблица 2 Частота ПГО, ПЦО и БМО у больных ХМЛ с ПВ и без него при лечении дазатинибом

| Частота ответов, достигнутых при лечении дазатинибом | Больные с ПВ, $n = 11$ | Больные без ПВ, $n = 12$ | Все больные, n = 23 |
|--|------------------------|--------------------------|------------------------|
| ПГО | 11 (91,3 %) | 10 (83,3 %) | 21 (91,3 %) |
| ПЦО | 6 (54,5 %) | 2 (16,7 %) | 8 (34,7 %) |
| БМО | 4 (36,4 %) | 2 (16,7 %) | 6 (26 %) |

за, вызванного пролиферацией широкоплазменных гранулярных лимфоцитов. Явным фактором риска у описываемой группы больных была высокая доза дазатиниба (у 9 из 11 больных), которая, к тому же у всех пациентов была разделена на 2 приема.

ПВ и ответ на терапию дазатинибом. При анализе наилучших ответов, достигнутых на дазатинибе, у больных с ПВ частота ПГО, ПЦО и БМО была не ниже, чем у больных без ПВ (табл. 2), результаты оказались даже лучше, но из-за небольшого числа людей в подгруппах достоверность разницы не рассчитывалась. Восьмилетняя БСВ составила 36,4 % у больных с ПВ, 16,7 % — у больных без ПВ, различия недостоверны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами представлен анализ эффективности терапии дазатинибом, а также особенностей течения ПВ и тактики ведения больных с ПВ в группе долго болеющих пациентов в хронической фазе ХМЛ, которые получали дазатиниб после длительной предлеченности, развития резистентности к иматинибу, часто продолжавших его получать из-за невозможности перехода на более эффективное лечение и к началу лечения дазатинибом находившихся на грани прогрессии в продвинутые фазы. Кроме того, следует учитывать отсутствие в описанной группе больных с непереносимостью иматиниба, результаты лечения которых, как правило, лучше. Не смотря на это, 91,3 % больных имели ПГО, у 34,7 % достигнут ПЦО, а у 26 % – БМО/ПМО, что еще раз подтверждает высокую терапевтическую эффективность дазатиниба.

Обобщенные данные международного исследования по оптимизации доз дазатиниба показали, что 6-летняя ОВ больных (как продолжающих лечение, так и после снятия с протокола), составила 74 и 71 % у получавших дазатиниб в дозе 70 мг 2 раза и 100 мг 1 раз в сутки соответственно [25]. Расчетная 6-летняя ОВ в анализированной нами группе не отличалась и составила 73 %. Расчетная 6-летняя БСВ в нашем исследовании

(48 %) также не отличалась от международных данных (49 и 47 % для групп больных, получавших дазатиниб в дозе 100 и 70 мг 2 раза в сутки соответственно) [25]. Пациенты прослежены нами далее. Восьмилетняя ОВ составила 55,1 %, БСВ – 26 %. Безусловно, такие результаты были бы недостижимы без лечения ИТК, в частности дазатинибом.

Наши данные не противоречат результатам международных исследований в отношении того, что наличие ПВ не влияет на эффективность лечения дазатинибом [20, 21]. Частота ПГО, ПЦО, БМО, а также БСВ были сопоставимы или лучше у больных с ПВ и без него, несмотря на то, что наличие ПВ требовало перерывов в лечении и снижения дозы дазатиниба. Этот факт требует дальнейшего исследования.

В работе представлен опыт ведения рецидивирующих ПВ, не описанный в литературе. Безусловно, в наибольшей степени значительная частота развития ПВ (48 %) была связана с высокой исходной дозой дазатиниба, которую часть больных получала довольно длительно. Мы считаем дозу дазатиниба более 100 мг и двукратный прием основными факторами риска у описываемой группы больных.

В процессе наблюдения за пациентами у нас сложилось мнение, что, возникнув однократно, ПВ при продолжении лечения дазатинибом в большинстве случаев будет рецидивировать. Длительное персистирование жидкости в плевральных полостях способно привести к развитию фиброзных изменений плевры и прилежащих отделов легких. При рецидивах ПВ неизбежно требуется снижение дозы дазатиниба, однако подобрать дозу, при которой ПВ перестает рецидивировать, сложно. У больных с большой массой опухоли неприменимо длительное лечение дазатинибом в низких дозах. Продолжительные перерывы в лечении и снижение дозы могут привести к потере достигнутых ответов.

Нами также проанализирована эффективность терапевтических методов, используемых при лечении ПВ. В литературе имеются лишь указания на частоту применения тех или иных терапевтических вмешательств без оценки ре-

зультатов их применения [20–22]. По нашим данным, диуретики на фоне продолжающегося приема дазатиниба практически всегда неэффективны. Роль кортикостероидов остается неясной, так как нет критериев и видимых результатов их эффективности. Течение ПВ у наших пациентов не различалось при применении преднизолона и без него, кроме пациентки с волчаночноподобным синдромом. По-видимому, применения кортикостероидов целесообразно у пациентов с признаками аутоиммунных нарушений, лимфоцитозом.

Пациенты с ПВ и МО4 и более, достигнутыми на дазатинибе, могут стать кандидатами для ведения ремиссии без терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании опыта ведения больных с ПВ, развившемся при лечении дазатинибом, мы предполагаем пользоваться следующей тактикой ведения больных. Пациентов с рецидивирующими ПВ и с большой массой опухоли следует переводить на другой ИТК или аллогенную трансплантацию стволовых клеток. Больных с глубоким стабильным молекулярным ответом и рецидивирующими ПВ также переводить на другой ИТК или включать в группу наблюдения без лечения под тщательным контролем ПЦР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. и др. Рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. СПб.; М., 2013. 67.
- 2. Виноградова О.Ю., Туркина А.Г., Воронцова А.В. и др. Применение дазатиниба у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза, резистентных либо непереносящих терапию иматинибом // Терапевт. арх. 2009. (7). 41–46.
- 3. Зейфман А.А., Челышева Е.Ю., Туркина А.Г., Чилов Г.Г. Роль селективности ингибиторов тирозинкиназ в развитии побочных эффектов при терапии хронического миелолейкоза // Клин. онкогематология. 2014. 7. (1). 16–27.
- 4. Zeifman A.A, Chelisheva E.Y., Turkina A.G., Chilov G.G. Role of tyrosine kinase inhibitor selectivity in the development of side-effects in the treatment of chronic myeloid leukemia // Clin. Oncohematol. 2014. 7. (1). 16–27
- 5. Anastassiadis T., Deacon S.W., Devarajan K. et al. Comprehensive assay of kinase catalytic activity reveals features of kinase inhibitor selectivity // Biotechnol. 2011. 29. (11). 1039–1045.
- 6. Bergeron A., Rea D., Levy V. et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic

- myeloid leukemia: a case series // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. 176. 814–818.
- 7. Common Terminology Criteria for Adverse Events/Version 3.0. Cancer Therapy Evaluation Program. 2006. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic applications/docs/ctcaev3.pdf
- 8. Cortes J., Rousselot P., Kim D.W. et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis // Blood. 2007. 109. 3207–3213.
- 9. Cortes J.E., Hohchaus A., Kim D.W. et al. Four-year (yr) follow-up of patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) receiving dasatinib or imatinib: efficacy based on early response // Blood. 2013. 122. (21). http://www.bloodjournal.org/content/122/21/653?sso-checked=true
- 10. De Lavallade H., Punnialingam S., Milujkovic D. et al. Pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis // Br. J. Haematol. 2008, 141, 745–747.
- 11. Guilhot F., Apperley J., Kim D.W. et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase // Blood. 2007. 109. 4143–4150.
- 12. Hochhaus A., Baccarani M., Deiniger M. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib // Leukemia. 2008. 22. 1200–1206.
- 13. Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlak N. et al. Dasatinib or high-dose imatinib patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: randomized phase 2 trial // Blood. 2007. 109. (12). 5143–5150.
- 14. *Kim D.H.*, *Popradi G.*, *Sriharsha L. et al.* Risk factors and management of patients with pulmonary abnormalities and Philadelphia chromosome positive leukemia after treatment with dasatinib: results from 2 institutions // Clin. Leukemia. 2008. 2. 55–63.
- 15. Larson R.A., Hohchaus A., Saglio G. et al. Nilotinib versus imatinib in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTnd 4-year (y) update // ASCO Annu. Meet. 2013. abstract 7052. http://meetinglibrary.asco.org/content/111951-132
- 16. Latagliata R., Breccia M., Fava C. et al. Incidence, risk factors and management of pleural effusion during treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukemia // Hematol Oncol. 2013. 31. 103–109.
- 17. Mustjoki S., Ekblom M., Arstila T.P. et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy // Leukemia. 2009. 23. 1398–1405.

- 18. O'Hare T., Walters D.K., Stoffregen E.P. et al. In vitro activity of Bcr-Abl ingibitors AMN 107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinibresistant Abl kinase domain mutans // Cancer Res. 2005. 65. 4500–4505.
- 19. *Paidas S.* Dasatinib, large granular lymphocytosis, and pleural effusion: useful or adverse effect? // Oncology/Hematology. 2014. 89. 242–247.
- 20. Porkka K., Khoury J., Paquette R.L. et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurence of pleural ffusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion // Cancer. 2010. 116. 377–386.
- 21. Porkka K., Baccarani M., Cortes J.E. et al. Pleural effusion in patients chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) who received first-line dasatinib in the DASISION trial: characteristics, management, and outcomes // EHA Congr. 2011. poster presentation 0692.
- 22. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. et al. Pleural effusion in chronic phase chronic

- myelogeneus leukemia treated with dasatinib after imatinib failure // J. Clin. Oncol. 2007. 25. 3908–3914.
- 23. Shah N.P., Kim D.W., Kantarjian H. et al. Dasatinib dose optimization in chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): two years data from CA180-034 show equivalent long-term efficacy and improved safety with 100 mg once daily dose // Blood (ASH Annu. Meet. Abstr.). 2008. 112. Abstr. 3225.
- 24. Shah N.P., Kantarjian H., Kim D.W. et al. Intermittent target inhibition with dasatinib100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia // J. Clin. Oncol. 2008. 26. 3204–3212.
- 25. Shah N.P., Guilhot F., Cortes J.E. et al. Longterm outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of phase 3 study // Blood. 2014. 23. 2317–2324.
- 26. Sprycel (dasatinib) [prescribing information] Prinseton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company, 2013.

LONG-TERM RESULTS OF THERAPY BY DASATINIB AND FEATURES ANALYSIS OF THE PLEURAL EFFUSION COURSE IN PATIENTS AT LATE CHRONIC PHASE OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA AFTER IMATINIB TREATMENT FAILURE

Galina Anatolievna GUSAROVA¹, Anna Grigorievna TURKINA¹, Aleksandra Valerievna VORONTSOVA², Svetlana Rudolfovna GORYACHEVA¹, Sergey Vladimirovich KUZNETSOV¹, Ekaterina Yurievna CHELYSHEVA¹, Olga Veniaminovna LAZAREVA¹, Tatyana Vladimirovna IVANOVA¹, Oleg Aleksandrovich SHUKHOV¹, Anastasia Vitalyevna BYKOVA¹, Adkhamzhon Odilovich ABDULLAEV¹, Olga Yurievna VINOGRADOVA³

The use of second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia (CML) extends the disease treatment options and allows increasing the frequency of deep stable molecular responses obtaintment in comparison with the therapy by the first generation tyrosine kinase inhibitors. On the other hand, blocking tyrosine kinases can lead to the development of adverse events which decrease the patients' quality of life. This study presents an experience of treatment of recurrent pleural effusions in the group of patients in chronic phase CML with long disease history who received dasatinib after prolonged pretreatment and with the development of resistance to imatinib. Also the analyze of the effectiveness of therapeutic methods used in the treatment of pleural effusion has been presented.

Key words: chronic myeloid leukemia, chronic phase, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib, pleural effusion, recurrent pleural effusions.

Gusarova G.A. – candidate of medical sciences, senior researcher of the scientific advisory department for chemotherapy myeloproliferative disorders, e-mail: galina1966@bk.ru

Turkina A.G. – doctor of medical sciences, professor, head of the scientific advisory department for chemotherapy myeloproliferative disorders, e-mail: turkianna@yandex.ru

Vorontsova A.V. – candidate of medical sciences, haematologist, e-mail: voroncova9@mail.ru

Goryacheva S.R. – candidate of medical sciences, doctor-hematologist of the scientific advisory department for chemotherapy day hospital, e-mail: svgor@blood.ru

Kuznetsov S.V. – hospital day care haematologist, e-mail: yozhik1966@gmail.com

Chelysheva E.Yu. – candidate of medical sciences, senior researcher of the scientific advisory department for chemotherapy myeloproliferative disorders, e-mail: denve@bk.ru

Ivanova T.V. - head of medical admission unit

 $\textbf{\textit{Shukhov O.A.}} - postgraduate \ \textit{student of the scientific advisory department of chemotherapy of mieloproliferative diseases, e-mail: shuhov@list.ru$

Bykova A.V. – postgraduate student of the scientific advisory department for chemotherapy myeloproliferative disorders, e-mail: ivlutaya@mail.ru

Abdullaev A.O. – senior researcher in laboratory of molecular genetics, e-mail: adham_abdullaev@mail.ru **Vinogradova O.Yu.** – doctor of medical sciences, chief researcher, e-mail: olgavinz.ru

¹ Hematology Research Center of Minzdrav of Russia 125167 Moscow, New Zykovsky drive, 4

² Polyclinic № 218 of Moscow Health Department 127642, Moscow, pr-d Shokalski, 8

³ Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. Dmitry Rogachev of Minzdrav of Russia 117997 Moscow, Samora Mashel str., bd. 1

ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ, ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Тамара Павловна ЗАГОСКИНА¹, Екатерина Николаевна ЗОТИНА², Анна Васильевна ЙОВДИЙ², Мария Геннадьевна КРЮКОВА², Виктор Иванович ШАРДАКОВ²

¹ ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава России 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112

² ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

С помощью многофакторного анализа установлено, что у больных хроническим лимфолейкозом в асимптоматической фазе такие показатели, как пол, соматический статус по шкале ECOG, количество пораженных зон лимфатических узлов, активность сывороточной тимидинкиназы, соотношение «NK-клетки/клетки XЛЛ», содержание ФНО-а и ИЛ-8 в сыворотке крови, являются независимыми факторами прогноза выживаемости, свободной от лечения. Комплексное использование вышеперечисленных параметров позволяет стратифицировать пациентов хроническим лимфолейкозом на ранней стадии болезни на группы высокого, промежуточного и низкого риска, что может служить основой для оптимизации дифференциального подхода к терапии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, факторы прогноза, выживаемость, свободная от лечения.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее часто встречающейся формой гемобластозов, характеризуется клональной пролиферацией и неуклонным накоплением опухолевых лимфоцитов CD19+, CD5+ [3, 10]. В настоящее время в связи с улучшением диагностики данной патологии v подавляющего большинства пациентов заболевание верифицируют на стадии А по J. Binet. У ряда больных отсутствуют признаки прогрессирования опухолевого процесса и показания для начала терапии, что указывает на асимптоматическую фазу ХЛЛ [1, 5, 12]. Вследствие этого возрастает актуальность поиска факторов прогноза течения опухолевого процесса на ранней стадии заболевания, поскольку дальнейшее клиническое течение и исход ХЛЛ крайне гетерогенны. Продолжительность жизни пациентов варьирует от полутора до двух десятков и более лет [2, 4, 11]. В одних случаях заболевание протекает индолентно, и больные длительное время не нуждаются в терапии, время от момента постановки диагноза до появления показаний к началу лечения превышает 24 месяца. В других случаях болезнь быстро прогрессирует в течение несколь-

ких месяцев, и выживаемость, свободная от лечения, составляет меньше 24 месяцев.

В настоящее время для прогнозирования течения ХЛЛ используют различные критерии и системы [6–9], большинство из которых были созданы в эру традиционной терапии, и их прогностическое значение на сегодняшний день в условиях применения новых программ лечения нуждается в пересмотре. Существующие стадирующие системы К. Rai и J. Binet, к сожалению, не способны идентифицировать пациентов с медленно- и быстропрогрессирующим вариантами течения на ранней стадии болезни.

В связи с этим стратификация больных ХЛЛ в момент постановки диагноза в зависимости от факторов прогноза требует совершенствования, так как важно выделять группы высокого и низкого риска, что будет способствовать улучшению выбора адекватного современного лечения с целью повышения его клинической эффективности у каждого конкретного пациента. Успехи использования многофакторных методов математического анализа для осуществления персонифицированного прогнозирования различных

Загоскина Т.П. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, e-mail: zagoskina@blood.kirov.ru

Зотина Е.Н. – младший научный сотрудник гематологической клиники, e-mail: enzotina@mail.ru

Йовдий А.В. – к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории иммуногематологии

Крюкова М.Г. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунологии лейкозов

Шардаков В.И. – д.м.н., проф., руководитель лаборатории иммунологии лейкозов

злокачественных заболеваний диктуют необходимость проведения подобных исследований и при ХЛЛ. Целью настоящего исследования явилась разработка прогнозирования выживаемости, свободной от лечения, у больных ХЛЛ в асимптоматической фазе с учетом клинико-гематологических, демографических и иммунологических показателей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 175 больных с впервые выявленным ХЛЛ в стадии А по J. Віпеt, у которых отсутствовали показания для начала терапии. Возраст пациентов колебался от 39 до 78 лет (медиана возраста – 61 год). Среди них было 95 (54 %) мужчин и 80 (46 %) женщин. Соматический статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 123 (70 %) больных, 1 балл – у 40 (23 %) и 2 балла – у 12 (7 %). Все обследованные ранее не получали какой-либо специфической терапии. Медиана наблюдения за пациентами составила 56 месяпев.

В момент постановки диагноза у больных регистрировали такие показатели, как возраст, пол, соматический статус по шкале ECOG, наличие синдрома лимфаденопатии и спленомегалии, количество зон поражения лимфатических узлов, тип инфильтрации костного мозга лимфоидными элементами, абсолютное число лимфоцитов в периферической крови, время удвоения лимфоцитов, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и тимидинкиназы (ТК) в сыворотке крови, относительное содержание натуральных киллерных клеток (NK-клеток) в периферической крови, соотношение абсолютного содержания NK-клеток к абсолютному содержанию клеток ХЛЛ («NK-клетки/клетки ХЛЛ»).

Исследование состояло из двух этапов: 1 – поиск наиболее информативных клинико-гематологических, демографических и иммунологических показателей, влияющих на длительность выживаемости, свободной от лечения, с помощью однофакторного анализа; 2 – проведение многофакторного анализа для персонифицированного определения выживаемости, свободной от лечения, с помощью выделенных наиболее значимых факторов.

Активность сывороточной ТК больных ХЛЛ определяли радиоэнзимным методом, уровень ФНО-а, ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови — методом твердофазного иммуноферментного анализа, содержание NK-клеток (CD3-CD16/CD56+) и клеток ХЛЛ (CD19+/CD5+/CD23+/каппа-цепь+ или CD19+/CD5+/CD23+/лямбда-цепь+) — на проточном цитофлуориметре с использованием моноклональных антител.

Кривые выживаемости строили с помощью метода регрессионного анализа выживаемости Каплана — Мейера. Для сравнения кривых выживаемости использовали лог-ранговый критерий. Оценку прогностической ценности признаков в отношении выживаемости, свободной от лечения, изучали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Различия показателей считали достоверными при уровне значимости p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖЛЕНИЕ

Установлено, что среди 175 обследованных больных с асимптоматическим ХЛЛ в стадии А в процессе диспансерного наблюдения в разные сроки от момента постановки диагноза у 83 % пациентов появлялись показания для назначения противоопухолевой терапии. Выживаемость, свободная от лечения, у больных ХЛЛ варьировала от 3 мес. до 6 лет. В среднем она составила 22 месяца.

На первом этапе исследования для выявления клинико-гематологических, демографических и иммунологических показателей, достоверно влияющих на выживаемость, свободную от лечения, у больных ХЛЛ был проведен однофакторный анализ, в который включено 16 параметров: возраст $(< 60 \text{ лет или} \ge 60 \text{ лет})$, пол (мужской, женский), соматический статус по шкале ECOG (0 или 1-2 балла), синдром лимфаденопатии (наличие или отсутствие), количество пораженных зон лимфатических узлов (0, 1 или 2 зоны лимфатических узлов), спленомегалия (наличие или отсутствие), тип инфильтрации костного мозга лимфоидными элементами (очаговый или диффузный), абсолютное число лимфоцитов в периферической крови $(\leq 15 \times 10^9/\pi \text{ или} > 15 \times 10^9/\pi)$, время удвоения лимфоцитов (≤ 6 мес. или > 6 мес.), активность ЛДГ (≤ 480 Ед/л или > 480 Ед/л) и ТК (< 10 Ед/л или ≥ 10 Ед/л) в сыворотке крови, относительное содержание NK-клеток в периферической крови (< 5 % или $\ge 5 \%$), соотношение «NK-клетки/ клетки ХЛЛ» (< 0,07 или \geq 0,07), содержание ФНО- α (< 10 пг/мл или \geq 10 пг/мл), содержание ИЛ-6 (< 8 пг/мл или ≥ 8 пг/мл), содержание ИЛ-8 $(< 15 \text{ пг/мл или } \ge 15 \text{ пг/мл}).$

Оказалось, что у больных ХЛЛ в асимптоматической фазе факторами, статистически достоверно влияющими на выживаемость, свободную от лечения, являются возраст (p=0,033), пол (p=0,021), соматический статус по шкале ECOG (p=0,004), количество зон пораженных лимфатических узлов (p=0,007), тип инфильтрации костного мозга (p=0,013), абсолютное число лимфоцитов в периферической крови (p=0,029), время удвоения лимфоцитов (p=0,023), активность

Таблица 1Неблагоприятные факторы, влияющие на выживаемость, свободную от лечения, больных с асимптоматическим ХЛЛ по данным многофакторного анализа

| Параметр | Пороговое значение | Отношение рисков (95 % ДИ) | p |
|---|-----------------------|-------------------------------|---------|
| Пол | Мужской | 1,27 (1,06–1,63) | 0,024 |
| Возраст | ≥ 60 лет | 0,62 (0,54-0,90) | > 0,05 |
| Соматический статус по ECOG | 1–2 балла | 1,89 (1,27–1,96) | 0,009 |
| Количество зон пораженных лимфатических узлов | 2 зоны | 2,28 (2,13–2,93) | < 0,001 |
| Тип инфильтрации костного мозга | Диффузный | 0,74 (0,12-0,77) | > 0,05 |
| Абсолютное число лимфоцитов | > 15×109/л | 0,57 (0,25–0,84) | > 0,05 |
| Время удвоения лимфоцитов | > 6 mec. | 1,13 (0,92–1,56) | > 0,05 |
| Активность ТК | ≥ 10 Ед/л | 2,45 (2,13–2,94) | < 0,001 |
| Содержание NK-клеток | ≥ 5 % | 0,74 (0,56–0,89) | > 0,05 |
| Соотношение «NK-клетки/клетки XЛЛ» | < 0,07 | 1,54 (1,23–1,90) | 0,016 |
| Содержание ФНО-а | ≥ 10 пг/мл | 1,68 (1,35–1,81) | 0,010 |
| Содержание ИЛ-6 | ≥ 8 пг/мл | 0,70 (0,19–0,75) | > 0,05 |
| Содержание ИЛ-8 | ≥ 15 пг/мл | 1,37 (1,13–1,80) | 0,021 |

Таблица 2 Прогностические группы больных с асимптоматическим ХЛЛ

| Прогностическая группа | Суммарный индекс, баллы | Количество больных | Выживаемость, свободная от лечения, мес. |
|---------------------------|-------------------------|--------------------|--|
| Низкого риска | 0–3 | 54 (31 %) | 28 |
| Промежуточного риска | 4–6 | 76 (43 %) | 19 |
| Высокого риска | 7–9 | 45 (26 %) | 9 |

сывороточной ТК (p=0,007), содержание NК-клеток в периферической крови (p=0,034), соотношение «NK-клетки/клетки ХЛЛ» (p=0,012), а также содержание в сыворотке крови ФНО-а (p=0,005), ИЛ-6 (p=0,027) и ИЛ-8 (p=0,008).

Наряду с этим для исключения факторов, действующих однонаправленно и равнозначно, проведен многофакторный анализ. В многофакторном анализе на основе модели пропорциональных рисков Кокса использовали параметры, которые при проведении однофакторного анализа показали значимое влияние на выживаемость, свободную от лечения, пациентов. Полученные результаты представлены в табл. 1, из которой видно, что среди исследованных показателей независимое прогностическое значение в отношении выживаемости, свободной от лечения, пациентов с асимптоматическим ХЛЛ имеют пол, соматический статус по шкале ЕСОС, количество зон пораженных лимфатических узлов, активность сывороточной ТК, соотношение «NK-клетки/клетки ХЛЛ», а также содержание ФНО-а и ИЛ-8 в сыворотке крови.

Для оценки силы связей между отдельными факторами и длительностью выживаемости, сво-

бодной от лечения, вычисляли отношения рисков (ОР) для каждого показателя. Общий риск рассчитывали как сумму ОР отдельных факторов. Учитывая широкий размах ОР независимых факторов, проведена оценка отношения рисков для каждого независимого фактора. Баллы присваивались параметру согласно величине ОР. Так, показатель, имеющий ОР, равный 1,0-1,9, оценивали в 1 балл, при ОР, равном 2,0-2,9, - в 2 балла. Пол: женский (0 баллов), мужской (1 балл); соматический статус по шкале ECOG: 0 (0 баллов), 1–2 (1 балл); лимфаденопатия: отсутствие (0 баллов), поражение одной зоны лимфатических узлов (1 балл), поражение двух зон лимфатических узлов (2 балла); активность ТК в сыворотке крови: $< 10 \, \text{Ед/л} (0 \, \text{баллов}), \ge 10 \, \text{Ед/л} (2 \, \text{балла});$ соотношение «NK-клетки/клетки XЛЛ»: ≥ 0,07 (0 баллов), < 0.07 (1 балл); содержание ФНО- α в сыворотке крови: < 10 пг/мл (0 баллов), ≥ 10 пг/мл (1 балл); содержание ИЛ-8 в сыворотке крови: < 15 пг/мл (0 баллов), ≥ 15 пг/мл (1 балл). В итоге группу риска определяли по общей сумме баллов (диапазон: 0–9 баллов). В зависимости от количества баллов обследуемые больные были разделены на 3 прогностические группы риска: низкого,

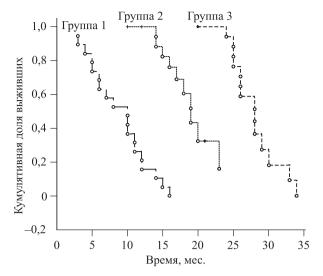


Рис. Кривые выживаемости, свободной от лечения, больных с асимптоматическим ХЛЛ в зависимости от группы риска (группа 1 — низкая, группа 2 — промежуточная, группа 3 — высокая; кружками обозначены завершённые случаи, крестиками — цензурированные)

промежуточного и высокого. В группу низкого риска вошли больные, которые имели 0–3 балла, в промежуточную – пациенты, имевшие 4–6 баллов, в группу высокого риска – больные с 7–9 баллами (табл. 2).

У больных, относящихся к различным прогностическим группам, определили выживаемость, свободную от лечения. Медиана выживаемости, свободной от лечения, у пациентов низкой группы риска равнялась 28 мес., у больных промежуточной группы риска — 19 мес., у пациентов высокой группы риска — всего 9 мес. (p = 0,00000) (см. рисунок).

Таким образом, у больных ХЛЛ в асимптоматической фазе такие клинико-гематологические, демографические и иммунологические показатели, как пол, соматический статус по шкале ЕСОG, количество зон пораженных лимфатических узлов, активность сывороточной ТК, соотношение «NK-клетки/клетки ХЛЛ», содержание ФНО-α и ИЛ-8 в сыворотке крови, являются независимыми факторами прогноза выживаемости, свободной от лечения. Комплексное использование вышеперечисленных параметров позволяет стратифицировать пациентов ХЛЛ на группы высокого, промежуточного и низкого риска и прогнозировать выживаемость, свободную от лечения, в момент постановки диагноза на ранней стадии опухоле-

вого процесса, что может служить основой для оптимизации дифференциального подхода к терапии больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Balharek T., Barthova M., Szepe P. et al. Commentary on development of the prognostic factors concept in chronic lymphocytic leukemia: the route from prognostic factors to therapy response predictors // Klin. Onkol. 2009. 22. (6). 254–263.
- 2. Bulian P., Tarnani M., Rossi D. et al. Multicenter validation of a prognostic index for overall survival in chronic lymphocytic leukaemia // Hematol. Oncol. 2011. 29. (2). 91–99.
- 3. Cramer P., Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia what do we need to know? // Nat. Rev. Clin. Oncol. 2011. 8. 38–47.
- 4. Furman R.R. Prognostic markers and stratification of chronic lymphocytic leukemia // ASH Education Book. 2010. 2010. (1). 77–81.
- 5. Kardum-Skelin I., Planinc-Peraica A., Ostojic Kolonic S. et al. Clinical and laboratory prognostic parameters for leukemic types of chronic lymphoproliferative diseases // Acta Med. Croatica. 2008. 62. (4). 351–364.
- 6. Kay N.E., O'Brien S.M., Pettitt A.R., Stilgenbauer S. The role of prognostic factors in assessing 'high-risk' subgroups of patients with chronic lymphocytic leukemia // Leukemia. 2007. 21. (9). 1885–1891.
- 7. *Mao J., Mao Z.R., Zhou R.* Research progress on prognostic markers of chronic lymphocytic leukemia // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2010. 39. (3). 250–256.
- 8. Morabito F., Cutrona G., Gentile M. et al. Definition of progression risk based on combinations of cellular and molecular markers in patients with Binet stage A chronic lymphocytic leukaemia // Br. J. Haematol. 2009. 146. (1). 44–53.
- 9. *Moreno C., Montserrat E.* New prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia // Blood Revs. 2008. 22. (4). 211–219.
- 10. Oscier D., Wade R., Davis Z. et al. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation // Haematol. 2010. 95. (10). 1705–1712.
- 11. *Pepper C., Majid A., Lin T.* Defining the prognosis of early stage chronic lymphocytic leukaemia patients // Br. J. Haematol. 2012. 156 (4). 499–507.
- 12. *Vroblova V., Smolej L., Vrbacky F. et al.* Biological prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia // Acta Medica. 2009. 52. (1). 3–8.

IMPORTANCE OF CLINICAL-HEMATOLOGICAL, DEMOGRAPHIC AND IMMUNOLOGICAL INDICATORS FOR PREDICTION OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Tamara Pavlovna ZAGOSKINA¹, Ekaterina Nikolaevna ZOTINA², Anna Vasilyevna YOVDIY², Maria Gennadyevna KRYUKOVA², Viktor Ivanovich SHARDAKOV²

¹ Kirov State Medical Academy 610027, Kirov, Karl Marks str., 112

Using a multivariate analysis it is revealed that among patients with asymptomatic chronic lymphocytic leukemia such indicators as gender, ECOG performance status, a number of involved lymph nodes, serum thymidine kinase, the index of NK-cells/CLL cells, the levels of TNF- α and IL-8 in serum are independent predictors of survival, free of treatment. An integrated use of the above mentioned parameters allows stratifying patients with chronic lymphocytic leukemia at an early stage of the disease into groups of high, intermediate and low risk, which is the basis for the optimization of a differential approach to the treatment.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, prognostic factors, survival, free of treatment.

Zagoskina T.P. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair of hospital diseases, e-mail: zagoskina@blood.kirov.ru

Zotina E.N. – junior researcher of hematology clinic, e-mail: enzotina@mail.ru

Yovdiy A.V. – candidate of medical sciences, junior researcher of the laboratory of immunohematology **Kryukova M.G.** – candidate of medical sciences, researcher of the laboratory of immunology of leukemia **Shardakov V.I.** – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of immunology of leukemia

² Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion 610027, Kirov, Krasnoarmeiskaya str., 72

КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА И НЕХОДЖКИНСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ НА КУРСАХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Анна Сергеевна ЧЕРНЫШОВА, Лев Евгеньевич Панин , Федор Васильевич ТУЗИКОВ, Наталья Александровна ТУЗИКОВА

ФГБУ НИИ биохимии СО РАМН 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Работа посвящена изучению нарушений липидного обмена у пациентов с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими злокачественными лимфомами в период проведения противоопухолевой терапии. Выявлено значимое увеличение содержания холестерина и триглицеридов сыворотки крови у пациентов в динамике курсов полихимиотерапии. Авторами предложено решение проблемы безопасной и эффективной коррекции вторичной дислипидемии у больных с опухолевыми заболеваниями крови с использованием природных цеолитов.

Ключевые слова: дислипидемия, кардиотоксичность, лимфома, полихимиотерапия, природные цеолиты.

В настоящее время для лечения лимфопролиферативных заболеваний успешно используется интенсивная программная химиотерапия в сочетании с таргетными препаратами и трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток крови [9]. Однако высокий противоопухолевый потенциал современных методов лечения сопряжен с тяжелой органной токсичностью [5]. Особую проблему представляет кардиотоксичность, которая ведет к ухудшению качества жизни и снижению ее продолжительности у потенциально излечиваемых пациентов [1, 7].

Развитие кардиологических осложнений обусловлено непосредственным повреждающим действием цитостатических препаратов: антрациклиновых антибиотиков, алкалоидов растительного происхождения, алкилирующих препаратов, моноклональных антител, а также лучевой терапией на область средостения [2, 12]. Выраженность кардиотоксического эффекта варьирует от бессимптомных проявлений на ЭКГ до токсической кардиомиопатии с явлениями тяжелой сердечной недостаточности [9].

Кроме того, у большинства пациентов с гемобластозами наблюдается изменение обмена липидов вследствие основного заболевания, а также во время проведения противоопухолевой терапии и в отдаленном периоде ремиссии [5, 10, 13]. Показано значимое нарастание концентрации холестерина (ХС) и триглицеридов уже

на первых курсах противоопухолевого лечения, что приводит к развитию вторичной дислипидемии [10]. Дислипидемия является одним из основных неблагоприятных факторов риска заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, к которым относятся ишемический инсульт, заболевания коронарных и периферических артерий. Так, при концентрации триглицеридов выше 150−250 мг/дл (4,0−6,5 ммоль/л) риск сердечнососудистых событий возрастает в 1,5−2 раза. Высокие концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (≥ 1,8−2,1 ммоль/л) в 2,5 раза увеличивают риск коронарных событий, если сочетаются с низким содержанием аполипопротеина А-I [14].

С целью снижения риска нефатальных и фатальных кардиоваскулярных исходов атеросклероза в липидной части Фремингемского проспективного эпидемиологического исследования (США) определены оптимальные уровни общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПНП), ХС ЛПВП и триглицеридов. Научным обществом кардиологов разработаны методы профилактики и медикаментозного контроля за дислипидемией. Однако рекомендованные лекарственные средства для коррекции нарушения обмена липидов обладают гепатотоксическим действием [15]. В связи с этим представляется актуальным поиск препаратов, нормализующих уровень липидов и в то же время не увеличива-

Чернышова А.С. – к.м.н., e-mail: chanett@mail.ru

Панин Л.Е. – д.м.н., академик РАН

Тузиков Ф.В. – д.б.н., e-mail: tuz54@mail.ru

Тузикова Н.А. – e-mail: tuz54@mail.ru

ющих фармакологическую нагрузку на печень пациента, находящегося на курсах активной химиотерапии. В решении этой задачи представляется целесообразным использование природных цеолитов, которые отвечают заявленным требованиям [3, 4, 11].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность использования природных цеолитов в программе коррекции дислипидемии у больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими злокачественными лимфомами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Препарат «Бицеол» разрешен к использованию в качестве биологически активной добавки к пише (Регистрационное удостоверение № 00І442.Р.643.04.2000 от 24.04.2000). Энтеросорбент «Бицеол» - это природный цеолит Шивыртуйского месторождения с содержанием клиноптилолита 85-90 %. Препарат представляет собой белый порошок без вкуса и запаха и имеет следующий состав: SiO₂ (63,5 %), TiO₂ (0,2 %), Al₂O₂ (13,9 %), Fe₂O₂ (1,8 %), FeO (0,2 %), CaO (3,3 %), MgO (0,1 %), Na₂O (1,3 %), K₂O (2,7 %), H₂O (13 %) (Протокол экспертизы Российского государственного научного центра экспертизы лекарств от 21 января 1993 г. № 1/93). На препарат «Бицеол» получено два патента на изобретение – на использование как средства с холестеринснижающим [3] и с регенераторновосстановительным эффектом [4]. Препарат использовался в исследовании как энтеросорбент широкого спектра действия для коррекции вторичной дислипидемии, развившейся вследствие терапии цитостатическими препаратами и высокими дозами глюкокортикостероидов у больных с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими злокачественными лимфомами, находящихся на курсах индукции ремиссии. Применялась следующая схема: препарат «Бицеол» 10 г 2 раза в сутки в течение первых 5 дней после окончания очередного курса полихимиотерапии (ПХТ).

Обследовано 105 человек с впервые установленным диагнозом Т-, В-клеточная неходжкинская лимфома или лимфома Ходжкина, поступивших в Городской гематологический центр г. Новосибирска для проведения противоопухолевой терапии. В исследование включено 54 пациента моложе 60 лет, средний возраст которых составил $43,64 \pm 1,93$ года. Критериями включения в исследование послужили отсутствие сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации; исходно близкие к нормальным значениям биохимические показатели крови, отражающие функцию печени. Протоколы специ-

фического лечения проведены в соответствии с рекомендациями ВОЗ, без снижения доз цитостатических препаратов, без удлинения интервалов между курсами химиотерапии и без осложнений вследствие проводимого лечения. Противоопухолевое лечение включало введение цитостатических препаратов, обладающих кардио-, нефро- и гепатотоксическими свойствами, а также высоких доз глюкокортикостероидов. Пациенты, требующие проведения антибактериальной, противогрибковой, противовирусной терапии, введения колониестимулирующих факторов, а также препаратов плазмы, 20%-го раствора альбумина и проведения гемотрансфузий, исключались из исследования.

После первого курса индукции ремиссии заболевания пациенты были разделены на 2 группы: «Цеолит» и «ПХТ». В качестве терапии сопровождения пациенты группы «Цеолит» (24 человека) дополнительно в межкурсовой период получали природные цеолиты. Группу «ПХТ» (30 человек) составили больные, идентичные по полу, возрасту и международному прогностическому индексу (IPI), которым проводились стандартные методы сопроводительной терапии. Группу контроля составили 40 практически здоровых кадровых доноров, средний возраст которых значимо не отличался от возраста пациентов, включенных в исследование.

Изменения липидного обмена изучали с помощью метода малоуглового рентгеновского рассеяния [8], который позволяет определять концентрации компонентного состава и размер липопротеинов сыворотки крови. Проведен анализ концентрации общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Для оценки клинической значимости изменений липидного состава сыворотки крови использована классификация АТР III (2001) [15].

При проведении статистической обработки материала рассчитывали среднеарифметические величины (M), ошибки средней арифметической (m) и представляли виде $M\pm m$. Различия между группами определяли с помощью критерия Манна — Уитни, результаты считали достоверными при p < 0.05 [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При развитии лимфопролиферативного заболевания происходит снижение концентрации суммарной фракции ХС сыворотки крови за счет ХС ЛПВП и ЛПНП относительно показателей группы здоровых доноров. Различий в содержании триглицеридов между группой контроля (кадровых доноров) и группой пациентов до ле-

Таблица Динамика основных показателей липидного обмена и функций печени на курсах полихимиотерапии в группах «Цеолит» и «ПХТ»

| | | Пациенты до | начала ПХТ | Пациенты перед | III курсом ПХТ |
|--|-------------------|-----------------------|--------------------|--|----------------------------------|
| Показатель | Доноры | Группа «Цеолит» | Группа «ПХТ» | Группа «Цеолит» | Группа «ПХТ» |
| Содержание общего холестерина, мг/дл | $151,25 \pm 5,49$ | $130,87 \pm 14,39*$ | $110,76 \pm 6,13*$ | $176,74 \pm 15,12^{\text{\#},^{\wedge}}$ | $219,51 \pm 13,35*,^{^{\wedge}}$ |
| Содержание триглицеридов, мг/дл | $106,99 \pm 5,71$ | $126,56 \pm 20,34$ | $104,92 \pm 8,12$ | 138,19 ± 15,12*,# | 180,92 ± 11,45*,^ |
| Содержание XC ЛПВП, мг/дл | $44,15 \pm 2,22$ | $39,96 \pm 4,18^{\#}$ | $28,42 \pm 3,00*$ | 87,29 ± 7,29*,#,^ | 111,17 ± 8,71*,^ |
| Содержание XC ЛПНП, мг/дл | $98,10 \pm 5,04$ | $73,80 \pm 9,29*$ | $65,19 \pm 5,52*$ | $77,57 \pm 12,23$ | 95,94 ± 14,24 [^] |
| Содержание общего белка, г/л | $73,4 \pm 0,53$ | $78,5 \pm 1,3$ | $75,5 \pm 1,0$ | 73.8 ± 1.4 | 69,0 ± 1,4*,^ |
| Содержание фибриногена, г/л | $2,23 \pm 0,35$ | $5,0 \pm 0,6$ | $4,8 \pm 0,3$ | 3,8 ± 0,2*,# | 4,9 ± 0,4* |
| Содержание общего билирубина, мкмоль/л | 11,9 (10,3–13,5) | 12,1 (10,3–18,9) | 11,3 (9,0–15,6) | 9,1 (7,5–13,7) | 10,3 (7,3–13,5)^ |
| Активность АлАТ, ЕД/л | $21,5 \pm 1,31$ | $21,0 \pm 3,7$ | $25,2 \pm 2,2$ | $17,2 \pm 3,2^{\#}$ | 33,5 ± 2,9*,^ |
| Активность АсАТ, ЕД/л | 24,1 (20,5–26,9) | 26,4 (19,5–32,3) | 29,3 (20,0–38,2) | 19,9 (16,7–28,0)# | 31,4 (24,3–44,0) |
| Активность щелочной фосфатазы, ЕД/л | $181,0 \pm 6,8$ | $121,4 \pm 16,5$ | $131,9 \pm 10,1$ | 73,7 ± 6,4*, ⁴ , | 110,3 ± 7,6* |

Примечание. Обозначены статистически значимые (p < 0.05) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы контроля; # – группы «ПХТ»; ^ – до начала лечения.

чения не выявлено. У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями показатели общего холестерина, триглицеридов и ХС ЛПНП соответствовали оптимальным значениям, а содержание ХС ЛПВП — низким, в среднем $32,46 \pm 2,57$ мг/дл (ATP III, 2001).

Проведение первых 2 курсов противоопухолевой терапии в группе «ПХТ» привело к увеличению содержания общего XC в 2 раза (p < 0.05) за счет ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, что соответствует предельно высоким значениям (ATP III, 2001) (см. таблицу). Концентрация ХС ЛПВП из низких значений (ATP III, 2001) увеличилась в 3,9 раза (p < 0.05) до высоких значений, а концентрация XC ЛПНП возросла в 1,5 раза (p < 0.05) и не превысила значения оптимального содержания. Содержание триглицеридов за первые 2 курса химиотерапии в группе «ПХТ» увеличилось в 1,7 раза (p < 0.05) до предельно повышенных значений. Таким образом, по истечении 2 курсов полихимиотерапии выявлены гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, требующие медикаментозной коррекции.

Терапия сопровождения в группе «Цеолит» была дополнена приемом препарата «Бицеол» по схеме, описанной выше. После проведения двух

курсов ПХТ и терапии сопровождения природными цеолитами содержание общего холестерина в сыворотке крови пациентов этой группы не превысило оптимальных значений (ATP III, 2001) и не имело достоверных отличий от показателей группы здоровых доноров в отличие от группы «ПХТ». Разница между группами «Цеолит» и «ПХТ» в содержании общего холестерина составила 24,2 % (p < 0.05). Содержание XC ЛПВП в группе «Цеолит» достигло высоких значений, однако было на 27,4 % ниже по сравнению с группой «ПХТ» (p < 0.05). Концентрация наиболее атерогенной фракции XC ЛПНП в группе «Цеолит» была на 23,7 % (p < 0.05), а концентрация триглицеридов – на 23,6 % ниже (p < 0.05), чем в группе «ПХТ». Таким образом, за время наблюдения у пациентов группы «Цеолит» увеличилось только содержание ХС ЛПВП, а концентрация ХС ЛПНП и триглицеридов соответствовали исходным оптимальным значениям.

Кроме того, при биохимическом мониторинге функции печени в группе «Цеолит» отмечено достоверное снижение содержания билирубина, активности АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, концентрации фибриногена до референтных значений при статистически стабильной концентра-

ции общего белка сыворотки крови (см. таблицу). В группе «ПХТ» концентрация общего белка достоверно снижалась, а также сохранялась гиперфибриногенемия, отмечен рост активности АлАТ (p < 0.05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне противоопухолевого лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями развивается вторичная дислипидемия, требующая коррекции. Использование цеолитов является эффективным холестеринснижающим средством. В отличие от статинов, природные цеолиты обладают гепатопротективным, противовоспалительным и регенераторно-восстановительным действием. Привлекательным является низкая стоимость природных цеолитов, что снижает общие затраты на лечение, с сохранением высокой терапевтической эффективности. Учитывая вышесказанное, целесообразно использовать природные цеолиты в программах лечения гематологических заболеваний, в частности лимфомы Ходжкина и неходжкинских злокачественных лимфом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. и др. Кардиотоксичность при проведении химиотерапии онкологических заболеваний // Медицина критических состояний. 2010. (1). 62–70.
- 2. *Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др.* Не-антрациклиновая кардиотоксичность // Сиб. онкол. журн. 2009. (5). 73–82.
- 3. Пат. 2144360 РФ. Гипохолестеринемическое средство / Л.Е. Панин, М.И. Душкин; опубл. 20.01.2000.
- 4. Пат. 2135188 РФ. Средство с регенераторно-восстановительным действием / Л.Е. Панин, И.О. Убашеев; опубл. 27.08.1999.
- 5. Поспелова Т.И., Солдатова Г.С., Агеева Т.А. и др. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемоблатозов. Новосибирск, 2005. 364 с.
- 6. *Реброва О.Ю*. Статистический анализ медицинских данных. М., 2006. 312 с.

- 7. Самочатова Е. В., Шелихова Л.Н., Белогурова М.Б. и др. Комбинированная химиоиммунотерапия больных неходжкинскими лимфомами из зрелых В-клеток возрастной группы до 18 лет: результаты многоцентрового исследования НХЛ 2004 г. с применением ритуксимаба и модифицированного протокола В НХЛ БФМ 90 // Онкогематология. 2009. (3). 4–14.
- 8. Тузиков Ф.В., Панин Л.Е., Тузикова Н.А., Поляков Л.М. Применение метода малоуглового рентгеновского рассеяния для оценки структурных изменений в липопротеинах высокой плотности // Биол. мембраны. 1996. 13. (1). 71–78.
- 9. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О.В. и др. Кардиотоксичность химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков // Онкогематология. 2010. (1). 31–36.
- 10. Чернышова А.С. Использование природных цеолитов в терапии сопровождения у онкогематологических больных, находящихся на курсах полихимиотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2011.
- 11. Чернышова А.С., Поспелова Т.И. Поддерживающая терапия с применением природных цеолитов в реабилитации онкологических больных в процессе химиотерапии // Бюл. СО РАМН. 2010. (2). 75–80.
- 12. Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов // Атмосфера. Новости кардиологии. 2012. (3). 9–19.
- 13. Baroni S., Scribano D., Zupi C. et al. Prognostic relevance of lipoprotein cholesterol levels in acute lymphocytic and nonlymphocytic leukemia // Acta Haematol. 1996. 96 (1). 24–28.
- 14. Castelli W.P., Anderson K., Wilson P.W., Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study // Ann. Epidemiol. 1992. 2. (1-2). 23–8.
- 15. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J. 2011. 32. (14). 1769–1818.

DYSLIPIDEMIA CORRECTION BY POLYCHEMOTHERAPY TREATMENT IN PATIENTS WITH HODGKIN LYMPHOMA AND NON-HODGKIN MALIGNANT LYMPHOMAS

Anna Sergeevna CHERNYSHEVA, Lev Evgenevich PANIN, Fedor Vasilevich TUZIKOV, Nataliya Aleksandrovna TUZIKOVA

Institute for Biochemistry of SB RAMSPAMH 630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

The disorders of lipid metabolism in patients with Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's malignant lymphomas appeared during the course of anticancer therapy have been investigated. The significant increase in cholesterol and triglyceride serum levels has been revealed in patients in the dynamics of chemotherapy courses. The safe and effective correction of secondary dyslipidemia in patients with neoplastic blood diseases with the use of natural zeolites has been proposed.

Key words: dyslipidemia, cardiotoxicity, lymphoma, polychemotherapy, natural zeolites.

Chernysheva A.S. – candidate of medical sciences, e-mail: chanett@mail.ru

Panin L.E. – academician of RAMS, doctor of medical sciences

Tuzikov F.V. – doctor of biological sciences, e-mail: tuz54@mail.ru

Tuzikova N.A. – e-mail: tuz54@mail.ru

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПО ДАННЫМ ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА г. НОВОСИБИРСКА

Наталия Валерьевна СКВОРЦОВА¹, Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА¹, Игорь Борисович КОВЫНЕВ¹, Ирина Николаевна НЕЧУНАЕВА²

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

 2 ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 2 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

Проанализировано 206 пациентов с ММ. Средний возраст больных составил 68 лет, у большинства из них диагностирована IIIA стадия заболевания, 2 и более соматический статус по ECOG. Оценивалась частота встречаемости и структура коморбидных состояний и их влияние на развитие осложнений и результаты терапии, а также выживаемость пациентов. Распространенность сопутствующей патологии у пациентов с ММ на момент постановки диагноза составила 80 %. В структуре коморбидных состояний основное место занимали болезни желудочно-кишечного тракта (88,4 %), сердечно-сосудистой (78,6 %), мочевыделительной (44,5 %) и эндокринной (26,8 %) систем. Наличие сопутствующей патологии ассоциировалось с меньшей частотой и худшим качеством клинического ответа на стандартную терапию I и II линии, а также с развитием достоверно большего количества гастроинтестинальных и инфекционных побочных эффектов химиотерапии. Анализ общей выживаемости пациентов с ММ в зависимости от наличия или отсутствия коморбидных состояний показал достоверное снижение данного показателя в группе больных с наличием сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: коморбидность, множественная миелома, прогноз, выживаемость.

Множественная миелома (ММ) – довольно частый вариант гемобластоза у взрослых, который, несмотря на современные подходы к терапии, до сих пор считается неизлечимым [7]. Основными целями лечения данного заболевания являются подавление роста опухоли, максимальное улучшение качества жизни и увеличение продолжительности жизни больных, которое достигается проведением современных программ химиотерапии (XT), включающих «новые» лекарственные препараты (бортезомиб, талидомид, леналидомид). Данные препараты действуют целенаправленно на механизмы, регулирующие рост миеломных клеток, их апоптотическую гибель и состояние микроокружения костного мозга, что открывает новые возможности в лечении ММ.

Помимо высокотехнологичного лечения, существенную роль в увеличении продолжительности жизни больных ММ играют выявление,

профилактика и коррекция коморбидных состояний, которые у пациентов пожилого (от 60 до 74 лет) и старческого (от 75 до 89 лет) возраста (основной контингент больных ММ) регистрируются достоверно чаще и обычно бывают сопутствующими заболеваниями или развиваются на фоне прогрессирования опухолевого процесса и проведения химиотерапевтического лечения. Наиболее частыми коморбидными состояниями, нередко приводящими к летальному исходу у пациентов с ММ, считаются хроническая сердечная и почечная недостаточность, а также токсическое повреждение печени на фоне проведения XT, с нарушением ее белоксинтезирующей и детоксикационной функции [1]. Наличие данных патологических процессов отягощает течение ММ, препятствует проведению адекватной ХТ, увеличивает риск ее осложнений, снижает возможность проведения реабилитационных меро-

Скворцова Н.В. – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: nata sk78@mail.ru

Поспелова Т.И. — д.м.н., проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: post_gem@mail.ru **Ковынев И.Б.** — д.м.н., проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: post_gem@mail.ru **Нечунаева И.Н.** — к.м.н., зав. отделением гематологии муниципальной клинической больницы № 2, e-mail: post_gem@mail.ru

приятий, что, в свою очередь, может негативно сказаться на прогнозе заболевания.

Впервые термин «коморбидность» предложен американским врачом-эпидемиологом А. R. Feinstein в 1970 г. для отражения существования «любых» клинических сущностей, которые выявляются или выявлялись в анамнезе заболевания пациента [5]. Принципиальное уточнение термину дали Н.С. Кгает, М. van den Akker и А.Б. Смулевич, определив коморбидность как сочетание у одного больного двух и/или более синдромов (транссиндромная коморбидность) или заболеваний (транснозологическая коморбидность), патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени (хронологическая коморбидность) [2, 8].

В настоящее время совершенствование медицинской помощи, увеличение продолжительности жизни привели к неуклонному росту количества больных с множественными заболеваниями. Согласно данным литературы, распространенность сочетанной патологии среди населения увеличивается с возрастом, преобладая у лиц пожилого возраста, и, по прогнозам, резко возрастет в ближайшие годы [4]. Учитывая вышеизложенное, проблема коморбидных состояний у пациентов с множественной миеломой, средний возраст которых составляет 70 лет, является актуальной для современной практической гематологии. В литературе изучение коморбидных состояний у пациентов с ММ ограничивается оценкой частоты встречаемости и структуры сопутствующих заболеваний [6, 9, 10], в то время как влияние последних на результаты лечения и переносимость XT, а также выживаемость пациентов с MM остаются малоизученными, что обусловливает актуальность данного исследования.

Цель исследования — определить частоту встречаемости и структуру коморбидных состояний у пациентов с ММ, наблюдающихся в Городском гематологическом центре г. Новосибирска, и оценить их влияние на развитие осложнений и результаты терапии опухолевого процесса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 206 больных ММ (97 мужчин и 109 женщин) в возрасте от 56 лет до 81 года (медиана 68 лет), наблюдавшихся в Городском гематологическом центре г. Новосибирска с июля 2006 г. по апрель 2014 г. Диагноз ММ выставлялся на основании современных критериев, разработанных международной рабочей группой по миеломе. На момент исследования у большинства пациентов была диагностирована IIIA (72,8 %) стадия забо-

левания (по Durie-Salmon), І стадия по классификации ISS выявлена у 131 (63,6 %) пациента, ІІ стадия — у 48 (23,3 %) и ІІІ стадия — у 27 (13,1 %) обследованных. Среди иммунологических вариантов ММ преобладала миелома-G (72,8 %), миелома-А диагностирована у 17,5 % пациентов, миелома Бенс-Джонса — только у 9,7 % обследованных, у 57,8 % пациентов регистрировался 2–3 статус по шкале ECOG.

Помимо обязательного комплекса обследований, анализа жалоб и анамнеза, с целью выявления коморбидных состояний всем пациентам на этапе диагностики ММ проводили дополнительное обследование: УЗИ органов брюшной полости и почек, УЗИ сердца и щитовидной железы, ЭКГ, суточное мониторирование пульса и артериального давления, определение статуса по ECOG, а также осмотр профильного специалиста с целью уточнения степени выраженности и активности сопутствующего заболевания.

Все пациенты, включенные в исследование, получили от 4 до 10 стандартных курсов химиотерапии I и II линии на основе бортезомиба. В качестве терапии І линии бортезомиб был назначен 98 пациентам с впервые диагностированной ММ в составе протоколов РАД (у 26,5 %) и VD (у 10,2 %) для молодых пациентов (< 65 лет) и составе комбинации VMP (у 40,8 %) и CVD (у 22,5 %) для пожилых пациентов (> 65 лет). Teрапию II линии получили 108 больных с рецидивом и рефрактерным течением ММ. В виде монотерапии бортезомиб применялся у 25 (23,1 %), в сочетании с дексаметазоном – у 35 (32,4 %), в виде протокола VMP - у 25 (23,1 %) и в составе комбинации CVD - у 23 (21,4 %) больных. Пациентам старше 75 лет (старческого возраста) или имеющим сопутствующие заболевания с нарушением функции органов XT назначалась с редукцией дозы химиопрепаратов, согласно рекомендациям NCCN. Пациенты моложе 75 лет или не имеющие неблагоприятных факторов получали лечение в полной дозе.

Эффект лечения оценивали после 4 и 8 циклов терапии с использованием унифицированных международных критериев ЕВМТ, согласно которым выделяли полный ответ (ПО), почти полный ответ (ППО), частичный ответ (ЧО), минимальный ответ (МО), стабилизацию и прогрессирование заболевания (СЗ и ПЗ) [3]. Токсичность ХТ оценивали с использованием критериев Национального ракового института США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI СТС), версия 3-0 (Cancer Therapy Evaluation Program, Department of Health and Human Services, December 2003).

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.). Различия между группами оценивали с помощью точного критерия Фишера, достоверными считали результаты при p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным проведенного исследования, частота сопутствующей патологии у пациентов с ММ составила 80 % (у 164 пациентов из 206), 63 % пациентов имели одновременно 3 и более сопутствующих заболевания, а у 7 % пациентов регистрировалось сочетание 6—8 болезней. Согласно клинико-демографическим характеристикам, представленным в табл. 1, пациенты с коморбидными состояниями были старше по возрасту, имели преимущественно IIIA стадию заболевания (по Durie-Salmon), 2-й и более статус по шкале ECOG, среди них преобладали женщины.

В структуре коморбидной патологии наиболее часто регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта у 145 пациентов (88,4 %), сердечно-сосудистой – у 129 (78,6 %), мочевыделительной – у 73 (44,5 %) и эндокринной систем – у 44 (26,8 %) больных ММ соответственно. Сопутствующие заболевания дыхательной системы и другая патология, в том числе деформирующий остеоартроз крупных суставов и вторые опухоли,

были отмечены у 32 (22,4 %) и 12 (7,2 %) пациентов соответственно.

Среди сопутствующих заболеваний сердечнососудистой системы преобладала гипертоническая болезнь, что объясняется полиморбидностью группы пациентов, страдающих ММ, и наличием предрасполагающих факторов, обусловленных течением парапротеинемического опухолевого процесса (гиперпротеинемия, гиперкальциемия, гипераммониемия, анемия) (табл. 2).

Анализ сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта показал, что почти у трети пациентов с ММ регистрировалась патология желчевыводящих путей и неязвенная гастродуоденальная патология, нередки были случаи хронического панкреатита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, что следует учитывать при выборе схемы лечения ММ с целью прогнозирования тяжелых нежелательных явлений и осложнений терапии со стороны внутренних органов, не вовлеченных в опухолевый процесс (см. табл. 2).

Среди заболеваний мочевыводящих путей наиболее часто регистрировались хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь и лабораторные проявления хронической почечной недостаточности I–II стадии, что может быть обусловлено как самостоятельным течением сопутствующих инфекционных заболеваний мочевыводящих путей на фоне вторичного иммуно-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных ММ с наличием и отсутствием коморбидной патологии (на момент начала исследования)

| Показатель | Пациенты с ММ с коморбидными состояниями, n (%) | Пациенты с ММ без коморбидных состояний, n (%) | |
|-----------------------------|---|--|--|
| Медиана возраста, лет | 72 (62–81) | 60 (36–72) | |
| Иммунологический вариант ММ | | | |
| G | 134 (81,8) | 26 (62) | |
| A | 17 (10,3) | 9 (21,4) | |
| Бенс-Джонса | 13 (7,9) | 7 (16,6) | |
| Стадия по Durie-Salmon | | | |
| II | 33 (20) | 23 (54,7) | |
| III | 131 (80) | 19 (45,3) | |
| Подстадия | | | |
| A | 130 (79,2) | 20 (47,6) | |
| В | 34 (20,8) | 22 (52,3) | |
| Стадия по ISS | | | |
| I | 110 (67) | 21 (50) | |
| II | 35 (21,3) | 13 (30,9) | |
| III | 19 (11,7) | 8 (19,1) | |
| Статус по ECOG | | | |
| 0-1 | 74 (45,2) | 32 (76,1) | |
| > 2 | 90 (54,8) | 10 (23,9) | |

Таблица 2 Структура наиболее частых коморбидных состояний при ММ

| | Встречаемость | | |
|--|---------------|------|--|
| Преобладающее коморбидное состояние | Бстреч | 1 | |
| 1 | n | % | |
| Сердечно-сосудистая система | | | |
| Гипертоническая болезнь | 89 | 54,2 | |
| Ишемическая болезнь сердца | 18 | 10,9 | |
| Хроническая сердечная недостаточность | 22 | 13,4 | |
| Пищеварительная система | | | |
| Патология желчевыводящих путей | 45 | 27 | |
| Неязвенная гастродуоденальная патология | 49 | 29,8 | |
| (хронический гастрит, дуоденит, | | | |
| гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) | | | |
| Хронический панкреатит | 28 | 17 | |
| Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки | 9 | 5,4 | |
| Хронический колит | 8 | 3,6 | |
| Хронический геморрой | 8 | 4,8 | |
| Мочевыводящие пути | | | |
| Хронический пиелонефрит | 37 | 22,5 | |
| Мочекаменная болезнь | 20 | 12,1 | |
| Кисты почек | 5 | 3,0 | |
| Хроническая почечная недостаточность | 11 | 6,7 | |
| Диффузная гиперплазия предстательной железы | 9 | 5,4 | |
| Эндокринная система | | | |
| Сахарный диабет | 26 | 16,0 | |
| Патология щитовидной железы | 18 | 10,9 | |
| Дыхательная система | | | |
| Необструктивные заболевания легких | 20 | 12,1 | |
| Хронические обструктивные заболевания легких | 17 | 10,3 | |
| Вторые опухоли | 6 | 3,6 | |
| Деформирующий остеоартроз | 6 | 3,6 | |

дефицита, обусловленного ММ, так и развитием миеломной нефропатии вследствие поражения канальцевого аппарата почки легкими цепями иммуноглобулинов, продуцируемых опухолевыми плазматическими клетками (см. табл. 2).

В структуре сопутствующей патологии дыхательной системы преобладали хронические необструктивные и обструктивные заболевания легких, что может явиться дополнительным фактором, предрасполагающим к развитию инфекционных осложнений со стороны бронхолегочной системы у больных с ММ, наряду с выраженным вторичным иммунодефицитом, нейтропенией и проводимой химиотерапией (см. табл. 2).

Среди патологий эндокринной системы на этапе диагностики ММ наиболее часто регистрировался сахарный диабет 2 типа, что не противоречит данным зарубежных исследований, согласно которым частота встречаемости сахарного диабета у пациентов с ММ составила 18,9 % [9]; у каждого девятого больного диагностирована

патология щитовидной железы. С частотой менее 10 % в структуре коморбидных состояний были зарегистрированы вторые опухоли и деформирующий остеоартроз (см. табл. 2).

С целью изучения влияния сопутствующей патологии на течение ММ нами оценена эффективность стандартных курсов XT в зависимости от наличия коморбидных состояний. Показано, что в группе больных с наличием коморбидных состояний общий клинический ответ (ПО + ППО + ЧО) стандартной терапии I линии (VD, PAD, CVD, VMP), а также частота достижения наилучшего ответа (ПО + ППО) были достоверно ниже по сравнению с группой больных ММ без коморбидных состояний (69,0 и 79,1 % пациентов для общего ответа и 16,2 и 25,0 % для наилучшего ответа соответственно, p < 0.05). В свою очередь развитие ранних рецидивов и прогрессирование ММ регистрировались достоверно чаще среди пациентов с коморбидными состояниями, чем среди больных с их отсутствием (31,0 и 20,9 %

 Таблица 3

 Частота основных побочных эффектов XT в зависимости от наличия сопутствующей патологии

| Нежелательное явление | Пациенты с ММ ными состоян | | Пациенты с MN ных состоя | Достовер- | |
|--|----------------------------|-------------|--------------------------|-------------|-------------------|
| | Степень 1–2 | Степень 3–4 | Степень 1-2 | Степень 3-4 | различий <i>р</i> |
| Запор | 84 (51,2) | 0 | 11 (26,1) | | < 0,001 |
| Отсутствие аппетита и снижение массы тела | 95 (58) | 0 | 14 (33,3) | 0 | < 0,001 |
| Астения | 94 (57,3) | 7 (4,2) | 19 (45,2) | 3 (7) | < 0,05 |
| Тошнота | 61 (37,1) | 0 | 10 (23,8) | 0 | < 0,05 |
| Диарея | 80 (48,7) | 0 | 11 (26,1) | 0 | < 0,05 |
| Рвота | 55 (33,5) | 0 | 7 (16,6) | 0 | < 0,001 |
| Периферическая нейропатия | 95 (58) | 13 (8,0) | 14 (33,3) | 3 (7) | < 0,05 |
| Herpes zoster | 30 (18,2) | 0 | 5 (12) | 0 | > 0,05 |
| Инфекции верхних дыхательных путей | 33 (20,1) | | 4 (9,5) | | < 0,001 |
| Конъюнктивит | 26 (16) | 0 | 4 (9,5) | 0 | < 0,05 |
| Повышение активности трансаминаз | 33 (20,1) | 0 | 4 (9,5) | 0 | < 0,05 |
| Аллергические реакции | | 0 | | 0 | |
| Анемия | 22 (20,7) | 7 (4,2) | 9 (21,4) | 3 (7) | > 0,05 |
| Тромбоцитопения | 30 (28,3) | 24 (14,6) | 12 (28,5) | 7 (16,6) | > 0,05 |
| Нейтропения | 28 (26,4) | 0 | 10 (23,8) | 0 | > 0,05 |
| Лихорадка | 29 (27,3) | 0 | 9 (21,4) | 0 | > 0,05 |
| Кожные изменения (зуд, сыпь, инфильтрация) | 11 (12) | 0 | 4 (9,5) | | > 0,05 |

соответственно, p < 0.05), что, возможно, связано с редуцированием доз цитостатических препаратов, входящих в протоколы XT, а также с увеличением длительности межкурсовых промежутков вследствие развития побочных эффектов терапии и обострения сопутствующих заболеваний. При анализе эффективности терапии II линии у больных MM с наличием и отсутствием коморбидных состояний установлено, что частота общего клинического ответа у первых также была достоверно ниже (57,7 и 66,6 % соответственно, p < 0.05), что указывает на взаимосвязь между наличием сопутствующих заболеваний, качеством и продолжительностью ответа на терапию опухолевого процесса.

С целью уточнения влияния коморбидных состояний на развитие и тяжесть течения осложнений терапии проведен сравнительный анализ частоты встречаемости нежелательных явлений XT у пациентов с ММ без наличия и с наличием сопутствующих заболеваний.

Как видно из табл. 3, частота развития побочных эффектов XT была существенно выше у пациентов с наличием коморбидных состояний, однако по количеству больных с побочными явлениями 3–4 степени, требующими временной отмены XT или смены протокола на более щадящий, группы с наличием и отсутствием коморбидных состояний достоверно не различались. Так, у больных ММ с коморбидными состояниями достоверно чаще регистрировались проявления гастроинтестинальной токсичности XT (тошнота, запоры, диарея, снижение аппетита), периферической нейропатии, инфекционных осложнений (инфекций верхних дыхательных путей, конъюнктивиты), увеличение активности трансаминаз, что, скорее всего, связано с взаимоотягощающим влиянием противоопухолевой терапии и сопутствующей патологии на состояние пациентов (см. табл. 3).

Частота встречаемости гематологической токсичности, кожных проявлений, преходящей лихорадки и астении в обеих группах достоверно не различалась, что указывает на отсутствие зависимости развития данных нежелательных явлений от наличия у пациентов сопутствующей патологии и может быть обусловлено токсическим действием противоопухолевых препаратов, входящих в протоколы ХТ (см. табл. 3).

С целью анализа влияния коморбидных состояний на показатели общей выживаемости включенные в исследование пациенты с ММ

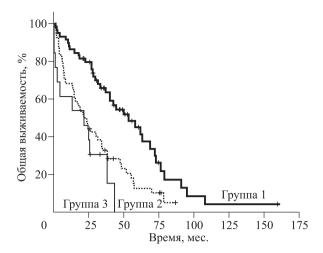


Рис. Общая выживаемость пациентов с ММ в зависимости от наличия коморбидных состояний

были разделены на 3 группы: 1-я группа — пациенты без коморбидных состояний (n=42), 2-я группа — пациенты с 4 и менее коморбидными состояниями (n=106), 3-я группа — больные, у которых одновременно регистрировалось более четырех сопутствующих заболеваний (n=58). Установлено, что медиана общей выживаемости для пациентов первой группы составила 55 мес., второй — 30 мес., третьей группы — 22 мес., p < 0,001 (см. рисунок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность сопутствующей патологии у пациентов с ММ на момент постановки диагноза составила 80 %, что значительно выше по сравнению с данными зарубежных исследований, согласно которым частота коморбидных состояний у данной категории больных варьирует от 48,8 до 64 % [8, 9]. Среди пациентов с коморбидными состояниями чаще встречались женщины, медиана возраста больных составила 72 года, наибольшее количество пациентов соответствовало 2-му и более соматическому статусу по шкале ECOG. В структуре коморбидных состояний основное место занимали болезни желудочно-кишечного тракта (88,4 %), сердечно-сосудистой (78,6 %), мочевыделительной (44,5 %) и эндокринной (26,8 %) систем, что не противоречит данным литературных источников [8–11]. Наличие сопутствующей патологии у больных с ММ ассоциировалось с меньшей частотой и худшим качеством клинического ответа на стандартную терапию I и II линии, а также с развитием достоверно большего количества гастроинтестинальных, инфекционных и аллергических побочных эффектов ХТ. В этой связи данная категория пациентов нуждается в более тщательном контроле течения заболевания и своевременной коррекции протоколов терапии и доз используемых цитостатических препаратов с целью снижения токсичности проводимого лечения и увеличении его эффективности, что существенным образом может повлиять на прогноз заболевания и выживаемость пациентов с ММ. Анализ общей выживаемости пациентов с ММ в зависимости от наличия и отсутствия коморбидных состояний показал достоверное снижение данного показателя в группах больных с наличием сопутствующих заболеваний, что дает возможность рассматривать наличие коморбидной патологии как самостоятельный фактор неблагоприятного течения и прогноза ММ.

Таким образом, наличие коморбидной патологии наряду с опухолевым процессом усугубляет тяжесть состояния больных, значительно изменяет течение основной нозологии, характер и выраженность осложнений лечения, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс, снижает приверженность к лечению, а также увеличивает вероятность летального исхода и ухудшает прогноз. Учитывая вышеизложенное, у пациентов с ММ необходимо своевременно выявлять коморбидные состояния, учитывать их наличие при составлении плана лечения и выборе схем ХТ, что будет способствовать улучшению качества жизни больных, повышению эффективности терапии и продолжительности жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Лазебник Л.Б.* Старение и полиморбидность // Consilium Medicum. 2005. (12). 993–996.
- 2. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Тхостов А.Ш. Депрессии и коморбидные расстройства. М., 2006.
- 3. Blade J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation // Br. J. Haematol. 1998. 102. 1115–1123.
- 4. Caughey G.E., Ramsay E.N., Vitry A.I. et al. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study // J. Epidemiol. Community Health. 2010. 64. (12). 1036–42.
- 5. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // J. Chronic Dis. 1970. 23. (7). 455–468.
- 6. Kleber M., Ihorst G., Terhorst M. et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score // Blood Cancer J. 2011. 1. (9) e35.

- 7. Kleber M., Ihorst G., Udi J. et al. Prognostic risk factor evaluation in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving lenalidomide treatment: analysis of renal function by eGFR and of additional comorbidities by comorbidity appraisal // Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2012. 12. (1). 38–48.
- 8. *Kraemer H.C.* Statistical issues in assessing comorbidity // Stat. Med. 1955. 14. 721–723.
- 9. Meyerhardt J.A., Catalano P.J., Haller D.G. et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients

- with colon cancer // J. Clin. Oncol. 2003. 21. (3). 433–440.
- 10. Kim S.M., Kim M.J., Jung H.A. et al. Comparison of the Freiburg and Charlson Comorbidity indices in predicting overall survival in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma // Biomed. Res. Int. 2014, 2014, ID 437852.
- 11. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature // Eur. J. Gen. Pract. 1996. 2. (2). 65–70.

FREQUENCY AND STRUCTURE OF COMORBID CONDITIONS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA ACCORDING TO CITY HEMATOLOGY CENTER OF NOVOSIBIRSK

Nataliya Valer`evna SKVORTSOVA¹, Tatyana Ivanovna POSPELOVA¹, Igor Borisovich KOVYNEV¹, Irina Nikolaevna NECHUNAEVA²

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

² Municipal Hospital №2 630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21

206 patients with multiple myeloma (MM) have been examined. Mean age of patients was 68 years. The IIIA stage of the disease, the second and bigger somatic status by ECOG were diagnosed in majority of patients. The incidence and structure of comorbid conditions and their influence on complications development and therapy results as well as on patient survival rate have been evaluated. Prevalence of comorbidity in patients with MM at diagnosis was 80 %. The diseases of gastrointestinal tract (88.4 %), cardiovascular system (78.6 %), urinary tract (44.5 %), and endocrine systems (26.8 %) took the main place in the structure of comorbid conditions. Occurrence of comorbidities was associated with the lower frequency value and the worst clinical response to standard therapy of I and II lines, as well as with the development of significantly bigger number of gastrointestinal and infectious side effects of chemotherapy. Analysis of overall survival in patients with MM depending on the presence or absence of comorbid conditions showed the significant decrease of this index in the group of patients with the presence of comorbidities.

Key words: comorbidity, multiple myeloma, the effectiveness of treatment, the survival rate.

Skvortsova N.V. – candidate of medical sciences, assistant of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: nata_sk78@mail.ru

Pospelova T.I. – doctor of medical sciences, professor of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post gem@mail.ru

Kovynev I.B. – doctor of medical sciences, professor of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru

Nechunaeva I.N. – candidate of medical sciences, head of the department of hematology, e-mail: post gem@mail.ru

НАРУШЕНИЯ КОНЕЧНОГО ЭТАПА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ В УСЛОВИЯХ ФОНОВОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Лариса Викторовна ФИРСОВА¹, Виктор Геннадьевич СТУРОВ², Игорь Борисович КОВЫНЕВ²

¹ ГБУЗ Иркутская государственная областная детская клиническая больница 664022, г. Иркутск, б-р Гагарина, 4

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Представлены результаты исследования конечного этапа свертывания крови у детей с синдромом системной мезенхимальной дисплазии (СМД) на фоне хирургической патологии. Большинство изменений связаны с наличием в кровотоке аномальных фибриногенов (дисфибриногенемиями). Установлено, что геморрагические и тромботические проявления СМД служат высоким риском развития интра- и постоперационных осложнений и требуют адекватной предоперационной верификации и патогенетической коррекции. Исследована частота носительства тромбофилических ДНК-полиморфизмов у пациентов с диспластическими синдромами.

Ключевые слова: мезенхимальная дисплазия, дисфибриногенемии, хирургические осложнения.

Свертывание крови - многоступенчатый, поликомпонентный процесс, в котором участвуют ряд сериновых протеаз, а также неферментные белки - мессенджеры и акселераторы, обеспечивающие взаимодействие плазменных факторов свертывания на матрице фосфолипидных мембран [1, 3, 20]. Конечный этап свертывания крови характеризуется каскадом биохимических процессов, заключающихся в метаболизме фибриногена, его связи с компонентами и кофакторами системы фибринолиза, образовании конечных продуктов деградации фибрина и фибриногена, активации фактора XIII (плазменной трансглутаминазы) и, в конечном итоге, приводящих к образованию консолидированного (нерастворимого) фибрина [2, 3, 22]. Также выявлена взаимосвязь фибриногена и компонентов соединительной ткани [11, 19].

Установлено, что молекулы фибриногена и фибрина имеют высокое сродство к коллагену, волокна которого опосредуют взаимодействие клеток с молекулами клеточной адгезии, в частности с $\alpha V \beta 3$ -интегрином. Последние исследования показали, что фибрин может выполнять связывающую роль между коллагеном I типа и клетками

[26]. Доказано, что фибриноген и коллаген как элементы внеклеточного матрикса в состоянии оказать прямое влияние на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток и на остеогенез. Исследования на двумерных монослойных культурах показали, что фибриноген, наряду с фибронектином, является фактором наибольшего влияния на остеогенез и осаждение кальция [25]. Таким образом, фибрин, фибриноген и коллаген, будучи важнейшими протеинами межклеточного матрикса, взаимодействуют с клеточными и внеклеточными структурами синергично.

Все это приводит к часто наблюдаемой в клинической практике педиатра и гематолога сцепленности признаков дисплазии соединительной ткани и тромбогеморрагических нарушений, характерных для дисфибриногенемии (ДФГ) [24]. Одним из примеров такой связи является гематомезенхимальная дисплазия.

Геморрагические гематомезенхимальные дисплазии (ГМД) – группа наследственных геморрагических диатезов, в основе которых лежат как нарушения развития и структуры соединительной ткани, так и сопряженные с ними нарушения системы гемостаза. К ним относятся

Фирсова Л.В. – врач-гематолог отделения онкологии, e-mail: meveto@mail.ru

Стуров В.Г. – д.м.н., врач-гематолог-гемостазиолог Медицинского консультативного центра,

e-mail: sturov@mail.ru

Ковынев И.Б. — д.м.н., проф. кафедры гематологии, трансфузиологии и терапии $\Phi\Pi K$ и $\Pi\Pi B$, e-mail: kovin-gem@mail.ru

синдром Элерса – Данлос, синдром Марфана и юношеский кифосколиоз, синдром Квика (сочетание телеангиэктазии с дефицитом фактора Виллебранда), синдром отсутствия лучевой кости, тромбоцитопатии и дефицита X фактора свертывания крови, болезнь Хержманского – Пудлака (пигментные и мезенхимальные нарушения в сочетании с отсутствием в тромбоцитах плотных гранул) и др. [4, 12, 13]. Кроме геморрагических форм, в клинике выделяют и малоизученные, но манифестно протекающие тромботические варианты ГМД, требуя особого внимания к данной категории пациентов, особенно на фоне хирургической патологии [12, 14].

Некоторые варианты ДФГ являются неотъемлемым «спутником» ГМД, при которой аномалия конечного этапа свертывания крови, наряду с более или менее выраженной дисфункцией сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза и клиническими признаками синдрома мезенхимальной дисплазии (СМД), могут создавать ярко выраженную (нередко полиморфную) картину геморрагического диатеза и требовать активной коррекционной терапии [4, 12]. Дети с СМД часто страдают хирургическими болезнями: изменениями костного скелета – деформациями грудной клетки, болезнями позвоночника, деформацией конечностей, врожденными пороками развития бронхолегочной системы, сердца, брюшной стенки, почек, мочеточников, толстой кишки, офтальмопатиями, болезнями ЛОР-органов, требующими оперативного лечения [5, 6, 8]. Учитывая, что нарушения гемостаза могут быть проявлениями тромбофилии, дисфибриногенемии, коагулопатии со снижением уровня различных факторов свертывания, тромбоцитопатии как со снижением агрегации, так и с гиперагрегацией тромбоцитов и клинически выражаться не только повышенной кровоточивостью, но и возникновением тромбозов, необходимо детальное обследование и выявление таких больных во избежание осложнений в различных периодах хирургического вмешательства [15–18].

При изучении литературы у нас сложилось мнение, что нет единого понимания и суждения о вариантах гемостатических нарушений и методах их коррекции у детей с СМД и хирургическими болезнями. До настоящего времени отсутствуют исследования по оценке клинической эффективности коррекции нарушений гемостаза у данной группы больных в различные операционные периоды. Цель исследования — изучить характер и структуру патологии конечного этапа свертывания у детей с синдромом СМД с фоновой хирургической патологией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническая часть работы выполнена на основе анализа результатов обследования и лечения детей, госпитализированных в стационар Иркутской государственной областной детской клинической больницы (ИГОДКБ) с 2004 по 2009 г. За указанный период в клинике наблюдалось 109 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с синдромом СМД, имевших патологию системы гемостаза и хирургические заболевания. Среди пациентов наблюдалось 69 мальчиков (63,3 %) и 40 девочек (36,7 %). Все дети были разделены на две базисные группы. В первую группу (лечения, ГЛ) вошли 53 пациента, составивших 48,6 % от общего числа больных, у которых по совокупности данных анамнеза, физикальных, клинических и лабораторных симптомов одновременно с хирургической патологией выявлены наличие СМД, нарушения в системе свертывания и которые получили предоперационную, интраоперационную и послеоперационную терапию по коррекции коагулологических нарушений. Во вторую группу (клинического сравнения, ГКС) вошли 56 (51,4 %) детей, имевших в анамнезе интра- и послеоперационные гемостазиологические осложнения в связи с недиагностированными на предоперационном этапе нарушениями системы свертывания. Контрольная группа представлена 20 здоровыми детьми и подростками (в возрасте 8–17 лет), проходившими плановую консультацию гематолога в предоперационном периоде (перед проведением плановых хирургических вмешательств), у которых отсутствовали клинические проявления СМД и не выявлялось значимых нарушений в системе свертывания крови. При детальном клиническом обследовании у них не обнаружены симптомы явной либо скрытой (пробы жгута, щипка) кровоточивости, признаки дисплазии соединительной ткани, изменения капилляров в зоне Киссельбахового сплетения, у девочек-подростков – продолжительные и/или обильные менструации.

Всем обследованным выполнен полный гематологический анализ крови и ретикулоцитов на гематологическом анализаторе XT-2000i SYSMEX (Швейцария). Исследование агрегационной функции тромбоцитов проводили на агрегометре HELENA AggRAM (Великобритания) под действием основных индукторов агрегации — АДФ, коллагена, ристоцетина, арахидоновой кислоты. Унифицированные методы исследования коагуляционного гемостаза выполнены на коагулометрах STA-R Evolution (Франция), DADE BEHRING BFT II (Германия), ACL-200 (Италия), STA-R Evolution (Франция), на спектрофотометре ROKI

согласно существующим рекомендациям [7]. Иммунометрический анализ проводили на аппарате NICOCARD (Дания). На детектирующем термоциклере ДТ-96 (Россия) определяли полиморфизмы в генах белков, ассоциируемых с риском развития тромбофилии: бета-цепи фибриногена FGB (полиморфизмы с.–467G>A, с.–156G>T), протромбина F2 (полиморфизм с. 97G>A), тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3 (полиморфизм с.176Т>С), коагуляционного фактора V F5 (полиморфизм c.1601G>A, «мутация Лейдена»), интегрина альфа-2 ITGA2 (полиморфизм с.750С>Т), тромбоцитарного гликопротеина 1b GP1BA (полиморфизмы VNTR c.1234 1272del39/ ins39, c.482C>T), ингибитора активатора тканевого плазминогена *PAI-1*, метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (полиморфизмы c.665C>T, с.1286А>С), метионинсинтазы МТК (полиморфизм с.2756А>G), редуктазы метионинсинтазы MTRR (полиморфизм c.66A>G), коагуляционных факторов V (F7), XIII (F13). В плазме крови измеряли содержание гомоцистеина, С-реактивного белка как маркера эндотелиолиза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления СМД у детей с хирургическими болезнями включали в себя различные признаки соединительнотканной дисплазии (согласно принятым Национальным рекомендациям) [9], причем у большинства пациентов было обнаружено сочетание 5 и более признаков мезенхимальной дисплазии. У подавляющего числа обследованных обеих групп превалировали признаки дисфункции покровных коллагенов (I и III типов), преобладали замедление заживления ран, мышечная гипотония, висцеральный спланхоптоз, в частности нефроптоз, тенденция к гиперэластичности кожи, ангиоэктазии, гипермобильность шарнирных суставов мелкого и среднего калибра, скелетные аномалии в виде деформации позвоночника, грудной клетки, конечностей, задержка физического развития, соединительнотканные микроаномалии (эпикант, гетерохромия радужной оболочки глаз, гипертелоризм глаз, экзофтальм, энофтальм; мягкие деформированные ушные раковины, низко расположенные уши, большие торчащие уши, третий тип мочки уха, гипоплазия мочки; низкий рост волос на лбу, затылке; диастема, неправильный рост зубов, дополнительные зубы, неправильный прикус, уздечка верхней губы, короткая уздечка языка; гипертелоризм сосков (у мальчиков); политемия, клинодактилия, синдактилия, олигодактилия, брахидактилия, сандалевидная щель и др.). Болезни мочевыводящей системы и почек у

одного больного могли быть выражены сочетанием диспластических изменений с пороками развития (удвоение лоханок, дистопия, кистозные образования и др.). Изменения в иммунограмме присутствовали у 34 (64,2 %) детей $\Gamma \Pi$ и у 37 (66,1 %) пациентов ΓKC .

Всего проанализировано 58 клинико-инструментальных признаков / нозологических форм, наиболее часто встречающихся при СМД. К ним относятся различные аномалии развития: 1) сердечно-сосудистой системы; 2) органов зрения; 3) ЛОР-органов; 4) нервной системы; 5) желудочно-кишечного тракта; 5) бронхолегочной системы; 6) мочевыделительной системы; 6) эндокринной системы; 7) иммунной системы; 8) опорно-двигательного аппарата; 9) репродуктивной системы. Степень выраженности СМД у каждого конкретного пациента определяли по сумме баллов (критерии Р. Beighton [19]) на основе четырех основных составляющих: 1) степень выраженности внешних проявлений соединительнотканной дисплазии; 2) характер малых аномалий развития внутренних органов и систем; 3) течение ассоциированной с СМД хронической соматической или психоневрологической патологии; 4) метаболические нарушения, отражающие состояние обмена соединительной ткани.

Проведенное комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов позволило установить характер нарушений в системе гемостаза, на основании которого дети были разделены на ряд нозологических групп. Учитывая то, что ГМД представляет собой уникальную аномалию развития организма человека, которая характеризуется неоднозначной клинической симптоматикой и, как следствие, отсутствием четких диагностических критериев, распределение по группам носило условный характер - по преобладанию более выраженного нарушения в определенном звене свертывания, так как характер патологии гемостаза часто являлся сочетанным. Такой широкий диапазон нарушений свертывания объяснялся сочетанием генетически обусловленных аномалий коллагена с генетически обусловленными нарушениями компонентов системы гемостаза.

У всех больных с проявлениями ГМД, среди прочих выявленных сдвигов в системе гемостаза, доминировали сочетанные нарушения в системе гемостаза: в ГКС – у 31 ребенка (28,4 %), в ГЛ – у 27 детей (24,8 %). Жалобы, обусловленные патологическими изменениями в системе свертывания у детей с ГМД, представлены в табл. 1.

Диагностика нарушений в фибринолитическом звене гемостаза проводилась при снижении уровня фибриногена, удлинении тромбинового времени, смешанном типе кровоточивости, а

Таблица 1 Клинические проявления нарушений свертывания у пациентов с гематомезенхимальной дисплазией

| Портиномно оподомну гомостого | ГКС (а | n = 56) | $\Gamma \Pi \ (n = 53)$ | |
|--|--------|---------|-------------------------|------|
| Нарушение системы гемостаза | n | % | n | % |
| Рецидивирующие носовые кровотечения (epistaxis) | 35 | 50,9 | 27 | 62,5 |
| Кровотечение со слизистой полости рта, кишечные, из мочевыводящих путей, из пупочной ранки, ЖКТ, меноррагии, внутрисуставные | 12 | 7,6 | 4 | 21,5 |
| Кровотечение после экстракции и смены зубов | 7 | 7,5 | 4 | 12,5 |
| Кровотечение после травматического эпизода, порезов, ранок, мест инъекций | 10 | 24,5 | 3 | 16,1 |
| Кровотечение послеоперационное (швы, раны, дренаж, носоглоточное) | 40 | 22,6 | 2 | 71,4 |
| Появление гематом и (или) экхимозов в послеоперационной области | 9 | 15,1 | 8 | 16,1 |
| Кровотечение во время операции | 10 | 9,4 | 5 | 17,9 |
| Отсроченные кровотечения | 1 | 7,5 | 4 | 1,8 |
| Легкое появление экхимозов, их длительное «цветение» | 25 | 45,3 | 24 | 44,6 |
| Появление петехиальной сыпи | 7 | 7,5 | 4 | 12,5 |
| Появление гематом | 9 | 11,3 | 6 | 16,1 |
| Замедленная регенерация кожи | 4 | 1,9 | 1 | 7,1 |
| Снижение уровня тромбоцитов | 2 | 1,9 | 1 | 3,6 |
| Кровоизлияние в головной мозг в анамнезе | 5 | 5,7 | 3 | 8,9 |
| Тромботический эпизод в анамнезе | 2 | 1,9 | 1 | 3,6 |

также наличии тромбогенного риска и включала определение времени лизиса эуглобулиновых сгустков / XIIа-зависимого фибринолиза при нормальном уровне фибриногена в плазме, определение активности фактора XII, плазминогена. Тесты 2 уровня (определение активности XIII фактора, содержания PAI-1, α_2 -антиплазмина) выполнялись при нормальных показателях скрининговых тестов коагулограммы, но при наличии у больного геморрагического синдрома. С той же диагностической целью проводились тесты с ядовыми гетерогенными коагулазами, как скрининговые (с ядом гюрзы или гадюки Рассела), так и подтверждающие (лебетокс/эхитоксовый тесты).

Диагноз ДФГ выставлен 9 пациентам (8,3 %). Для более детального анализа состояния конечного этапа гемокоагуляции у больных с ДСТ проведены тесты с ядами щитомордника обыкновенного (анцистродоновый), эфы многочешуйчатой (эхитоксовый) и гюрзы обыкновенной (лебетоксовый). У 6 больных (5,5 %) имелись выраженные нарушения в ядовых тестах (анцистродоновый тест, эхитоксовый тест). Многие ДФГ с геморрагическим компонентом в течение нескольких лет расценивались как различного рода тромбоцитопатии, в связи с чем была необходимой детальная дифференциальная диагностика данных нарушений гемостаза. Высокая частота ДФГ у обследованных пациентов может быть связана со значи-

тельной распространенностью синдрома ГМД как в российской популяции, так и среди детского населения Западной и Восточной Сибири.

Нарушение конечного этапа свертывания, как преимущественное нарушение системы гемостаза, выявлено у 16 детей (14,7 %). У трех детей (2,7 %) с нарушением конечного этапа свертывания имела место фоновая недостаточность активности фактора XIII, что способствовало еще большей дестабилизации процесса фибриногенеза/фибриногеногенеза, а также к нарушению барьерной функции эндотелия и являлось одной из причин развития геморрагических эквивалентов. На этапе первичной диагностики, т.е. при использовании «стандартного» набора коагулологических тестов, подобного рода нарушения зачастую не обнаруживались и не верифицировались.

Вторичные ДФГ на фоне поражения печени (агрессивные хронические, в том числе аутоиммунные и лекарственные гепатиты, циррозы, опухолевый процесс, септическое поражение печени, ДВС-синдром) не рассматривались.

Современная гемостазиология основывается на активном исследовании генетических предикторов развития тромботических осложнений, в том числе у пациентов с СМД. Наследственные генетические полиморфизмы и мутации генов определяют аномальное строение молекул фибриногена, коллагеновых волокон и их клеточных

Таблица 2 Структура и частота тромбогенных мутаций/полиморфизмов у пациентов с дисфибриногенемиями и нарушениями конечного этапа свертывания

| | | Пациенты | | | |
|---|------------|---|---------------------------------|--|--|
| Показатель | ДФГ | Нарушение конечного этапа свертывания | Дефицит активности F XIII | | |
| Всего пациентов | 9 | 16 | 3 | | |
| Гомозиготные мутации F2 (полиморфизм с.97G>A) | 0 | 0 | 0 | | |
| Гетерозиготные мутации F2 (полиморфизм c.97G>A) | 2 (22,2 %) | 1 (6,25 %) | 0 | | |
| F5 (полиморфизм c.1601G>A, «мутация Лейдена», гетерозиготный) | 1 (11,1 %) | 2 (12,5 %) | 0 | | |
| Гомозиготные мутации гена <i>PAI-1</i> | 3 (33,3 %) | 5 (33,3 %) | 2 (66,6 %) | | |
| Гетерозиготные мутации гена <i>PAI-1</i> | 3 (33,3 %) | 4 (25 %) | 1 (33,3 %) | | |
| Мутации генов фолатного цикла – <i>MTHFR</i> (полиморфизмы с.665 C>T, с.1286A>C), <i>MTR</i> (полиморфизм с.2756A>G), <i>MTRR</i> (полиморфизм с.66A>G) | | | | | |
| Гомозиготные с нормальным уровнем гомоцистеина | 9 (100 %) | 14 (87,5 %) | 3 (100 %) | | |
| Гомозиготные с гипергомоцистеинемией | 3 (33,3 %) | 9 (56,2 %) | 0 | | |
| Гетерозиготные | 9 (100 %) | 16 (100 %) | 3 (100 %) | | |
| Гомозиготные мутации гена <i>GP1BA</i> (полиморфизм VNTR c.1234_1272del39/ins39) | 2 (22,2 %) | 4 (25 %) | 1 (33,3 %) | | |
| Гетерозиготные мутации гена <i>GP1BA</i> (полиморфизм c.482C>T) | 3 (33,3 %) | 3 (18,7 %) | 2 (66,6 %) | | |
| Гомозиготные мутации гена <i>ITGB3</i> (полиморфизм c.176T>C) | 3 (33,3 %) | 4 (25 %) | 1 (33,3 %) | | |
| Гетерозиготные мутации гена <i>ITGB3</i> (полиморфизм c.176T>C) | 5 (55,5 %) | 10 (62,5 %) | 1 (33,3 %) | | |
| Гомозиготные мутации гена <i>ITGA2</i> (полиморфизм c.759C>T) | 2 (22,2 %) | 4 (25 %) | 1 (33,3 %) | | |
| Гетерозиготные мутации гена <i>ITGA2</i> (полиморфизм c.759C>T) | 2 (22,2 %) | 5 (33,3 %) | 1 (33,3 %) | | |
| Гомозиготные мутации гена <i>FGB</i> (полиморфизм с156 G>T) | 2 (22,2 %) | 5 (33,3 %) | 0 | | |
| Гетерозиготные мутации гена <i>FGB</i> (полиморфизм с156 G>T) | 1 (11,1 %) | 3 (18,7 %) | 1 (33,3 %) | | |
| Гомозиготные мутации гена FGB (полиморфизм с467G>A) | 1 (11,1 %) | 2 (12,5 %) | 1 (33,3 %) | | |
| Гетерозиготные мутации гена <i>FGB</i> (полиморфизм c467G>A) | 1 (11,1 %) | 1 (6,25 %) | 1 (33,3 %) | | |

рецепторов [21, 23]. В нашем исследовании впервые проанализированы основные тромбогенные аллельные ДНК-полиморфизмы, позволившие уточнить и верифицировать структуру тромбофилических сдвигов у пациентов как с СМД, так и с нарушениями конечного этапа процесса гемокоагуляции. Результаты генетического скрининга представлены в табл. 2.

Выявленные генетические преддикторы развития тромботических состояний указывают на высокую частоту (87,5–100 %) обнаружения комбинированных тромбогенных полиморфизмов у пациентов с СМД (полиморфизмы в генах фолатного цикла, тромбоцитарных GP, определяющих связь тромбоцитов с функциональными центрами молекулы фибриногена. Реже (в среднем в 33,3 % случаев) выявлялись маркеры аномалии фибринолиза — полимофизмы в гене *PAI-1* (особенно гомозиготные варианты), свидетельствующие о нарушении чувствительности аномального фибриногена к плазмину. Лишь у трети пациентов с

подтвержденными ДФГ (в объеме выполненных тестов) установлено гомозиготное носительство полиморфизмов в β -цепи FGB (156 G>T). Данное обстоятельство подтверждает, что у пациентов с СМД чаще выявляются структурно-функциональные аномалии фибриногена и комбинированные тромбогенные полиморфизмы, усугубляя тромбогенный сценарий развития фоновой патологии, и, несомненно, должно учитываться при подготовке пациентов к хирургическому вмешательству.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети с мезенхимальной дисплазией на фоне хирургической патологии составляют группу риска по развитию геморрагических и тромботических осложнений, в том числе обусловленных нарушениями гемостаза в конечном звене свертывания. При использовании специальных методов исследования нарушения в системе гемоста-

за обнаруживаются в следующем соотношении: превалирующие нарушения коагуляционного гемостаза у 53,2 %, тромбоцитарного гемостаза у 19,3 %, тромбогенные нарушения и нарушения конечного этапа свертывания у 27,5 % обследованных. Стандартная диагностика гемостатических нарушений не позволяет выявить аномальные состояния в виде дисфункции тромбоцитов, умеренного снижения активности факторов свертывания, тромбофилических нарушений и изменений в конечном звене свертывания, в то же время усовершенствованный нами диагностический алгоритм у детей с гематомезенхимальной дисплазией на фоне хирургической патологии обеспечивает качественную оценку гемостатических нарушений в 100 % случаев и позволяет предотвратить возникновение осложнений в периоперационных периодах, уменьшить сроки послеоперационной госпитализации и существенно улучшить послеоперационнную реабилитацию данной категории пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2002. 240 с.
- 2. *Баркаган* 3.*C*. От больного к открытию: традиционный путь распознавания ранее неизвестных болезней и компонентов биологических систем // Терапевт. арх. 2004. 76. (7). 92–96.
- 3. *Зубаиров Д.М.* Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань, 2000. 364 с.
- 4. *Кадурина Т.И.*, *Горбунова В.Н.* Дисплазия соединительной ткани: рук. для врачей. СПб., 2009. 704 с.
- 5. Котов И.И., Ершов Е.Г. Лечение паховой грыжи, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. 2007. 17. (1). 546-547.
- 6. Кулешова О.Н., Зайдман А.М., Садовая Т.Н., Лукша Е.Б. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии патологии позвоночника, сочетающейся с ювенильной глаукомой и миопией // Хирургия позвоночника. 2008. (1). 27–31.
- 7. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб., 2009. 208 с.
- 8. Неймарк М.И., Момот А.П., Зиновьева И.Е. Профилактика венозного тромбоэмболизма фраксипарином у больных, перенесших большие ортопедические операции на нижних конечностях // Гематол. трансфузиол. 2007. 52. (3). 9–13.
- 9. Рекомендации ВНОК по лечению наследственных нарушений (дисплазии) структуры и функции соединительной ткани. М., 2008.

- 10. Стуров В.Г., Чупрова А.В., Антонов А.Р., Анмут С.Я. Наследственные дисфибриногенемии: современное состояние проблемы клинико-лабораторной диагностики и направленной терапии // Гематол. трансфузиол. 2005. 50. (5). 35–40.
- 11. Стуров В.Г., Чупрова А.В., Антонов А.Р. Конечный этап свертывания крови в норме и при патологии // Патологич. физиол. эксперим. терапия. 2007. (2). 26–29.
- 12. Стуров В.Г. Нарушения конечного этапа свертывания крови при синдроме мезенхимальной дисплазии: клинико-лабораторные и структурнофункциональные аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2008.
- 13. Суханова Г.А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях: автореф. дис. . . . д-ра мед. наук. Барнаул, 2004.
- 14. Суханова Г.А., Котовщикова Е.Ф., Буевич Е.И. и др. Мезенхимальные дисплазии: новые сочетания нарушений гемостаза // Проблемы патологии системы гемостаза. Бийск, 2007. 225–228.
- 15. Φ ирсова Л.В., Умнова С.Ю., Толмачева О.П. и ∂p . Нарушения гемостаза у детей с хирургической патологией на фоне мезенхимальной дисплазии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2008. 61. (3). 171–173.
- 16. Φ ирсова Л.В. Проявления гематомезенхимальной дисплазии у детей с хирургической патологией // Сиб. мед. журн. 2009. 85. (2). 88–92.
- 17. Фирсова Л.В., Стальмахович В.Н. Сравнительный анализ течения интра- и послеоперационных периодов у детей с гематомезенхимальной дисплазией и хирургической патологией // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2011. (1-1). 163–167.
- 18. Фирсова Л.В., Стальмахович В.Н. Диагностика тромбофилических нарушений у детей с хирургической патологией и гематомезенхимальной дисплазией // Сиб. мед. журн. 2012. 109. (2). 123—125.
- 19. *Beighton R*. Inherited disorders of skeleton. Edinburg: Churchill Livigstone, 1988. 403–433.
- 20. *Blomback B*. Fibrinogen and fibrin proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis // Thromb. Res. 1996. 83. (1). 1–75.
- 21. *DeLoughery T.G.* Coagulation abnormalities and cardiovascular disease // Curr. Opin. Lipidol. 1999. 10. (5). 443–448.
- 22. *Doolittle R*. Fibrinogen and fibrin // Ann. Rev. Biochem. 1984. 53. 195–229.
- 23. Lane D.A., Grant P.J. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease // Blood. 2000. 95. (5). 1517–1532.
- 24. *Liao Z., Xu. S., Tang H. et al.* Pathogenesis study of inherited dysfibrinogenemia // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014. 94. (10). 742–746.

25. Linsley C., Wu B., Tawil B. The effect of fibrinogen, collagen type I, and fibronectin on mesenchymal stem cell growth and differentiation into osteoblasts // Tissue Eng. Part A. 2013. 19. (11–12). 1416–1423.

26. Reyhani V., Seddigh P., Guss B. et al. Fibrin binds to collagen and provides a bridge for $\alpha V\beta 3$ integrin-dependent contraction of collagen gels // Biochem. J. 2014. 460. 46–48.

DISORDERS OF BLOOD COAGULATION FINAL STAGE IN CHILDREN WITH HEMATOMEZENHIMAL DYSPLASIA SYNDROME UNDER CONDITIONS OF BACKGROUND SURGICAL PATHOLOGY

Larisa Viktorovna FIRSOVA¹, Viktor Gennad'evich STUROV², Igor Borisovich KOVYNEV²

- ¹ Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital 664022, Irkutsk, Gagarin av., 4
- ² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

The results of studies of the final stage of blood clotting syndrome in children with systemic mesenchymal dysplasia (SMD) on the background of surgical pathology have been presented. Most of changes are associated with the presence of abnormal circulating fibrinogen (dysfibrinogenemias). It has been revealed that hemorrhagic and thrombotic manifestations of SMD are at high risk of intra-and postoperative complications and require adequate preoperative verification and pathogenetic correction. The carrier frequency of thrombophilic DNA-polymorphisms in patients with systemic mesenchymal dysplasia has been investigated.

Key words: mesenchymal dysplasia, dysfibrinogenemia, surgical complications.

Firsova L.V. – haematologist of department of oncology, e-mail: meveto@mail.ru

Sturov V.G. – doctor of medical sciences, hematologist, e-mail: sturov@mail.ru

Kovynev I.B. – doctor of medical sciences, professor of the chair hematology, transfusion and therapy, e-mail: kovin-gem@mail.ru

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ

Майя Николаевна ЛЕБЕДЕВА¹, Елена Викторовна ТЕРЕЩЕНКОВА¹, Иван Илларионович ТЮТРИН², Александр Михайлович АГЕЕНКО¹, Анастасия Александровна ИВАНОВА¹

¹ ФГБУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

² ГБОУ ВПО Сибирский государственный университет Минздрава России 630060, г. Томск, Московский тракт, 2

Целью исследования явилась оценка состояния гемостатического потенциала у 29 больных с идиопатическим сколиозом методом низкочастотной пьезотромбоэластографии. Для исследования применен аппаратно-программный комплекс АРП-01М «Меднорд», регистрирующий динамику агрегатного состояния крови в виде пьезотромбоэластограммы. Выявлено два типа состояния гемостатического потенциала, статистически значимо различающихся по объему интраоперационной кровопотери: у 26 больных — «гипокоагуляционный» (наличие изменений на всех этапах фибриногенеза), у трех — «гиперкоагуляционный» (внутрисосудистая активация процесса свертывания крови, повышение тромбиновой активности, выраженная активация противосвертывающей системы). Метод низкочастотной пьезотромбоэластографии может служить прогностическим критерием ожидаемого объема кровопотери при хирургической коррекции сколиоза.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, хирургическая коррекция сколиоза, гемостаз, пьезотромбоэластография, кровопотеря.

Смысловая нагрузка термина «идиопатический сколиоз» означает, что на данном этапе развития медицинской науки этиология заболевания остается неизвестной. При этом зачастую сколиоз сопровождают внешние и висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани [2, 6]. Это обстоятельство не противоречит определению понятия синдрома дисплазии соединительной ткани, который не является нозологической единией, а представляет собой генетически детерминированный системный проградиентный процесс, формирующий фенотипические признаки наследственной патологии, и служит фоном при ассоциированных заболеваниях [10].

При неэффективной консервативной терапии больным сколиозом проводится хирургическая коррекция деформации позвоночника. Подобные операции относятся к тем видам ортопедических операций, которые могут стать причиной

чрезмерной кровопотери даже у пациентов без предшествующих значимых отклонений в системе гемостаза (широкий доступ с пересечением больших мышечных массивов, скелетирование значительных участков костной ткани, нарушение целостности кости). При этом обращает на себя внимание тот факт, что интраоперационная кровопотеря варьирует от минимальной до 100 % объема циркулирующей крови и более [5, 11, 12, 14, 17]. При изучении проблемы повышенной кровопотери при хирургической коррекции сколиоза, безусловно, областью прицельного исследования должна являться система гемостаза. И если функциональные нарушения внутренних органов и систем, сопровождающие сколиотические деформации позвоночника, хорошо изучены, то имеются лишь единичные сообщения об особенностях системы гемостаза у этой категории больных. В частности, известно, что у паци-

Лебедева М.Н. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии, e-mail: MLebedeva@niito.ru

Терещенкова Е.В. – к.м.н., врач отделения анестезиологии и реанимации

Тютрин И.И. – д.м.н., проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии

Агеенко А.М. – к.м.н., зав. отделением анестезиологии и реанимации

Иванова А.А. – аспирант отдела анестезиологии и реаниматологии

ентов со сколиозом чаще имеют место: удлинение протромбинового и тромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение количества X фактора, изменение содержания протеинов С и S [3, 4, 16]. Есть также сведения об особенностях состояния свертывающей системы крови и сосудисто-тромбоцитарного звена при наличии дисплазии соединительной ткани, признаки которой зачастую выявляются у больных с идиопатическим сколиозом. Таковыми являются гиперкоагуляция, вторичный синдром Виллебранда, различные варианты тромбоцитопении, нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [10].

Система гемостаза - одна из составляющих единой структурно и функционально определенной полисистемы, играющей ключевую роль в сохранении гомеостаза организма. В ней различают три структурные группы – интима кровеносных сосудов, клетки крови (тромбоциты, эритроциты, лейкоциты), плазменные ферментные системы крови – и выделяют четыре функциональных звена – коагуляционное, антикоагулянтное, фибринолитическое и антифибринолитическое. Их взаимодействие позволяет системе гемостаза удерживаться в пределах физиологических колебаний между гипо- и гиперкоагуляцией. При этом, обеспечивая, с одной стороны, агрегатное состояние циркулирующей крови, а с другой – предупреждение и купирование кровотечений, система гемостаза является одной из наиболее лабильных систем организма [1, 13, 15]. Адекватное функционирование всех компонентов системы гемостаза – показатель ее полноценности.

Оперативная и объективная оценка функционального состояния системы гемостаза играет крайне важную роль, поскольку несвоевременная диагностика гемостазиологических расстройств несет в себе потенциальную угрозу развития как тромбоэмболических, так и тромбогеморрагических осложнений. Существующие на сегодняшний день рутинно используемые методы исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза, тесты для исследования фибринолитической системы дают лишь фрагментарную информацию, не позволяющую судить о состоянии системы гемостаза как единой системы, функционирующей комплексно и неразрывно внутри своих звеньев. При анализе литературных источников нам не встретилось работ по изучению системы гемостаза у больных с идиопатическим сколиозом путем применения современной технологии низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) как метода, позволяющего в режиме реального времени оценить состояние целостной системы гемостаза [7, 9].

Цель исследования — оценить предоперационное состояние гемостатического потенциала цельной крови у больных с идиопатическим сколиозом методом низкочастотной пьезотромбоэластографии.

материал и методы

В исследовании гемостатического потенциала цельной крови на предоперационном этапе приняли участие 29 больных с идиопатическим сколиозом III—IV степени. Средний возраст больных составил 16.9 ± 6.2 года. Для определения референтных величин анализируемых показателей в исследовании также приняли участие 30 здоровых добровольцев соответствующей возрастной группы — контрольная группа.

Для своевременной и правильной оценки гемостатического потенциала крови, интегративной составляющей полного цикла гемокоагуляции, применен аппаратно-программный комплекс АРП-01М «Меднорд», Россия (регистрационное свидетельство ФРС № 2010/09767), действующий на основе регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы-резонатора, закрепленной на пьезоэлектрическом элементе и опущенной в кювету с кровью пациента [7]. При этом управление электромеханическим трактом осуществляется измерительной схемой аппарата, а все вычисления, вывод графиков и цифровых параметров исследования, а также управление работой комплекса выполняет персональный компьютер, который использует специализированную компьютерную программу «ИКС Γ EMO -3».

Кровь из кубитальной вены получали без наложения жгута (1 мл) в 3-компонентный силиконированный шприц (V=2.5 мл, производства SFM Hospital Products GmbH, Германия) для разовой кюветы из медицинского пластика (V=0.45 мл, производства «Меднорд», Россия) с немедленным (10-12 с) началом исследования.

Динамика исследуемого процесса определялась изменениями агрегатного состояния крови и регистрировалась в виде интегрированной кривой линии НПТЭГ, каждая точка которой определяется состоянием системы в определенный момент времени. При этом регистрировались следующие показатели: A_0 — начальное значение амплитуды в момент времени t_0 , в относительных единицах (о. е.); t_1 — период реакции (время от начала исследования до достижения максимального снижения амплитуды НПТЭГ — A_1 , мин); A_1 — максимальное снижение амплитуды за время « t_1 » (период реакции); t_2 — время достижения амплитуды НПТЭГ, мин; A_2 — увеличение амплитуды НПТЭГ

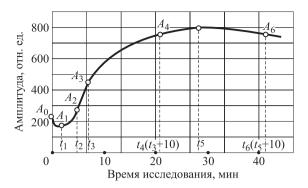


Рис 1. НПТЭГ здорового добровольца

на 100 о. е. (A_2-A_1) , о. е.; t_3 – время свертывания крови (точка желирования), определяется автоматически при измерении tg угла наклона кривой на 50 %, мин; A_3 – величина амплитуды НПТЭГ в точке желирования, о. е.; A_4 – значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения точки желирования, о. е.; t_5 – время достижения максимальной амплитуды НПТЭГ (A_5) (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка), мин; A_6 – значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения максимальной амплитуды, о. е.

Компьютерная программа автоматически рассчитывала следующие параметры: начальный этап коагуляции — интенсивность контактной коагуляции (ИКК, о. е.); константа тромбиновой активности (КТА, о. е.); интенсивность коагуляционного драйва (ИКД в о. е.); интенсивность полимеризации сгустка (ИПС, о. е.); коэффициент суммарной противосвертывающей активности (КСПА, о. е.); интенсивность ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС, о. е.); максимальная амплитуда

сгустка (МА, о. е.). Определение и расчет анализируемых показателей представлен на рис. 1.

При выполнении статистического анализа на первом этапе была проверена нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Затем было проведено статистическое описание различных групп, включенных в исследование с использованием непараметрических методов. Оценивались количественные данные, представленные в виде Ме [LQ; UQ] (где Ме — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль). Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (где р — достигнутый уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖЛЕНИЕ

Анализ функционального состояния системы регуляции агрегатного состояния крови показал, что у обследуемых больных с идиопатическим сколиозом регистрируется два типа гемостатического потенциала, наблюдаемые в 90 и 10 % случаев соответственно.

В таблице представлены анализируемые показатели НПТЭГ здоровых добровольцев и обследованных больных. Установлено, что у 26 больных наблюдался гипокоагуляционный тип НПТЭГ. При этом при наличии хронометрической (t_5) и структурной (МА) нормокоагуляции регистрировались значимые расстройства на протеолитическом этапе «фибриногенеза» (сдвиг точки желирования (t_3) вправо), а также на этапе «латеральной сборки» — снижение величины ИПС. Подобное состояние гемостатического потенциала крови — значимой гипокоагуляции — на-

Показатели НПТЭГ в зависимости от типа гемостатического потенциала крови

| Показатель | Фон $(n = 30)$ | Гипокоагуляция ($n = 26$) | Гиперкоагуляция (n = 3) |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------|
| A ₀ , o. e. | 187 [146; 212,5] | 200 | 200 |
| A ₁ , o. e. | 148 [109; 177] | 140 [110; 160] | 0 |
| t_1 , мин | 0,7 [0,3; 0,9] | 1,2 [0,5; 2,8]** | 0 |
| ИКК, о. е. | 27,25 [16; 36] | 14 [11; 24]* | 0 |
| KTA, o. e. | 29,4 [25; 38] | 25 [22,2; 27] | 80 |
| t_3 , мин. | 7,6 [5,9; 9,2] | 11 [9,4; 14,3]** | 7,4 |
| ИКД, о. е. | 37,6 [32,5; 43,5] | 33 [30; 39]* | 50 |
| ИПС, о. е. | 16,75 [13,65; 19,65] | 10 [8,1; 11,8]** | 8,3 |
| t_{5} , мин | 34 [27; 38] | 32 [30; 37] | 23 |
| MA, o. e. | 502,5 [466,5; 560,5] | 550 [444; 590]* | 422 |
| КСПА, о. е. | 2,35 [1,9; 2,8] | 3,7 [2,9; 4]** | 6,4 |
| ИРЛС, о. е. | 0,9 [0,1; 2,5] | 1,5 [1; 2] | 1,83 |

Примечание. * — отличие от величины соответствующего показателя фона статистически значимо при p < 0.05.

Таблица

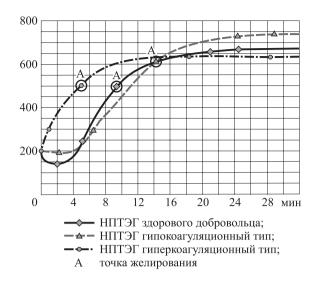


Рис. 2. Кривые НПТЭГ, характерные для выявленных типов гемостатического потенциала крови

блюдалось нами ранее только при проведении антикоагулянтной терапии гепарином [8]. Характерными и статистически значимыми явились изменения начальных этапов фибриногенеза с тенденцией к угнетению активности фаз «инициации» и «пропагации» у больных сколиозом в сравнении с контрольной группой (уменьшение ИКК, увеличение времени от начала исследования до достижения максимального снижения амплитуды t_1). Вышеуказанное снижение коагуляционной активности гемостатического потенциала крови манифестировалось статистически значимым усилением противосвертывающей активности, проявляющимся увеличением КСПА.

Определенного внимания заслуживает состояние суммарной литической активности крови, оцениваемой показателем интенсивности ретракции и лизиса сгустка. Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений, тенденция к усилению литической активности цельной крови наблюдалась у всех обследованных больных. Подобная интенсивность ретракции и лизиса сгустка в подавляющем большинстве случаев наблюдается при «гиперкоагуляционном» состоянии гемостатического потенциала крови [9], наличие же ее при «гипокоагуляции» требует, по нашему мнению, дополнительных исследований и объяснений.

Радикальные отличия от вышеописанных изменений гемостатического потенциала наблюдались у трех больных. Несмотря на малое количество наблюдений, схожесть расстройств фибриногенеза позволила нам выделить их в отдельную группу – с «гиперкоагуляционным» типом гемостатического потенциала. В алгоритме

оценки НПТЭГ гемостатический потенциал обследуемых характеризовался хронометрической гипер- (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка t_5) и структурной гипокоагуляцией (МА). Отсутствие на кривой НПТЭГ показателей, характеризующих агрегационную активность форменных элементов крови ($A_0, t_1,$ ИКК), свидетельствует о внутрисосудистой активации процесса свертывания крови. Отмечается существенное повышение тромбиновой активности на этапах амплификации и «пропагации» (увеличение КТА и ИКД соответственно). Процесс сопровождается выраженной активацией противосвертывающей системы (возрастание КСПА) и усилением литической активности крови до 1,83 %, что свидетельствует о сохранении физиологичности реакции гемостатического потенциала (усиление тромботической активности - усиление противосвертывающей активности – суммарная литическая активность). Процесс «латеральной сборки» фибрина у этих больных еще более угнетается (уменьшение ИПС).

На рис. 2 представлены кривые НПТЭГ, характерные для выявленных типов гемостатического потенциала крови.

Ретроспективная оценка величины кровопотери в выделенных группах показала, что в группе с «гипокоагуляционным типом» гемостатического потенциала она составила от 475 до 650 мл, в среднем 630 мл, а в группе с «гиперкоагуляционным типом» гемостатического потенциала — от 850 до 2150 мл, в среднем 1500 мл (p < 0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение метода низкочастотной пьезотромбоэластографии позволило установить ранее неизвестные особенности гемостатического потенциала цельной крови у больных идиопатическим сколиозом с регистрацией двух типов гемостатического потенциала - «гипокоагуляционного» и «гиперкоагуляционного», наблюдаемых в 90 и 10 % случаев соответственно. Состояние гемостатического потенциала у обследованных с «гипокоагуляционным» типом характеризуется наличием изменений на всех этапах фибриногенеза (инициация, амплификация, пропагация, латеральная сборка, лизис), у пациентов с «гиперкоагуляционным» типом - внутрисосудистой активацией процесса свертывания крови, существенным повышением тромбиновой активности и выраженной активацией противосвертывающей системы, что в клинических ситуациях соответствует статистически значимому увеличению объема интраоперационной кровопотери.

Таким образом, новый методологический подход к оценке состояния целостной системы гемостаза на основе метода низкочастотной пьезотромбоэластографии у больных с идиопатическим сколиозом, которым предстоит хирургическая коррекция деформации позвоночника, позволяет на этапе предоперационного периода выявить случаи, особо опасные по развитию интраоперационных кровотечений, осуществить своевременное начало их профилактики и лечения. Метод низкочастотной пьезотромбоэластографии может служить надежным прогностическим критерием ожидаемого объема интраоперационной кровопотери.

Однако следует дождаться данных большего числа клинических исследований для разработки алгоритма действий врача-анестезиолога на этапах периоперационного периода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Баркаган З.С., Момот А.П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
- 2. Зайдман А.М., Корель А.В., Новиков В.В., Михайловский М.В. Этиология и патогенез идиопатического сколиоза II–IV степени // Хирургия позвоночника полный спектр: мат. научной конф., посвященной 40-летию отделения патологии позвоночника ЦИТО. М., 2007. 185–186.
- 3. Калашникова Е.В., Екимов В.М., Кривов В.А. Зависимость величины кровопотери у больных диспластическим сколиозом от вида хирургической коррекции и нарушений системы гемостаза // Проблемы хирургии позвоночника и спинного мозга: мат. Всерос. науч.-практ. конф. Новосибирск, 1996. 83—84.
- 4. *Калашникова Е.В., Суханова Г.А., Буевич Е.И. и др.* Нарушение системы гемостаза и генез кровоточивости у больных диспластическим сколиозом // Гематол. трансфузиол. 1993. 38. (9). 15–19.
- 5. Лебедева М.Н., Агеенко А.М., Новиков В.В. и др. Ретроспективный анализ интраоперационной кровопотери в хирургии идиопатического сколиоза // Хирургия позвоночника. 2012. (2). 70–78.

- 6. *Михайловский М.В., Фомичев Н.Г.* Хирургия деформаций позвоночника. Новосибирск, 2011. 592 с.
- 7. Тютрин И.И., Удут В.В., Шписман М.Н. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств (методическое руководство). Томск: Меднорд-Техника, 2013. 67 с.
- 8. Тютрин И.И., Клименкова В.Ф., Удут В.В. Новая технология оценки формакодинамики антиагрегантов // Эксперим. клин. фармакология. 2014. (2). 21–25.
- 9. *Тютрин И.И.*, *Удут В.В.*, *Клименкова В.Ф.* Функциональное состояние системы гемостаза беременных по данным «глобального» теста НПТЭГ // Патол. физиол. эксперим. терапия. 2014. (2). 16–20.
- 10. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Бакулина Е.Г. Соединительнотканная дисплазия костной ткани. Томск; STT, 2004. 104 с.
- 11. Bowen R.E., Gardner S., Scaduto A.A. et al. Efficacy of intraoperative cell salvage systems in pediatric idiopathic scoliosis patients undergoing posterior spinal fusion with segmental spinal instrumentation // Spine. 2010. 35. 246–251.
- 12. *Ialenti M.N., Lonner B.S., Verma K. et al.* Predicting operative blood loss during spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis // J. Pediatr. Orthop. 2013. 33. (4). 372–376.
- 13. *Lipe B., Ornstein D.L.* Deficiencies of natural anticoagulants, protein C, protein S, and antithrombin // Circulation. 2011. 124. 365–368.
- 14. *Mooney J.F., Barfield W.R.* Validity of estimates of intraoperative blood loss in pediatric spinal deformity surgery // J. Spine Deformity. 2013. 1. 21–24.
- 15. Rau J.C., Beaulieu L.M., Huntington J.A., Church F.C. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis // J. Thromb. Haemost. 2007. 5 (1). 102–115.
- 16. Ryan K.M., O'Brien K., Regan I. et al. The prevalence of abnormal preoperative coagulation tests in pediatric patients undergoing spinal surgery for scoliosis // Spine J. 2013. pii S1529-9430(13)01381-8 2013.
- 17. *Verma K., Lonner B., Dean L. et al.* Reduction of mean arterial pressure at incision reduces blood loss in adolescent idiopathic scoliosis // Spine Deformity. 2013. 1. 115–122.

APPLICATION OF LOW-FREQUENCY PIEZOELECTRIC THROMBOELASTOGRAPHY FOR ASSESSING HEMOSTATIC POTENTIAL OF THE BLOOD IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC SCOLIOSIS

Maya Nikolayevna LEBEDEVA¹, Elena Viktorovna TERESHCHENKOVA², Ivan Illarionovich TYUTRIN³, Aleksandr Mikhailovich AGEENKO⁴, Anastasiya Aleksandrovna IVANOVA⁵

The objective of the study was to assess hemostatic potential in 29 patients with idiopathic scoliosis using low-frequency piezoelectric trhromboelastography. The study was performed using hardware-software complex ARP-01M «MEDNORD» registering changes of the blood's aggregative state and expressing them as thromboelastogram. Two types of the state of hemostatic potential were detected which are significantly different in terms of intraoperative blood loss. Twenty six patients had hypocoagulable type with changes in all stages of fibrinogenesis. Three patients had hypercoagulable type characterized by intravascular activation of blood coagulation, increased thrombin activity, and marked activation of anticoagulation. The method of low-frequency piezoelectric thromboelastography can serve as the predictor of the expected blood loss volume during surgical correction of scoliosis.

Key words: idiopathic scoliosis, surgical correction of scoliosis, hemostasis, piezoelectric thromboelastography, blood loss.

Lebedeva M.N. – doctor of medical sciences, chief researcher of the department of anesthesiology and intensive care, e-mail: MLebedeva@niito.ru

Tereshchenkova E.V. – candidate of medical sciences, physician of the department of anesthesiology and intensive care

Tyutrin I.I. – doctor of medical sciences, professor of the department of anesthesiology and intensive care **Ageenko A.M.** – candidate of medical sciences, head o of the department of anesthesiology and intensive care **Ivanova A.A.** – postgraduate student of the department of anesthesiology and intensive care

¹ Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia 630091 Novosibirsk, Frunze str., 17

² Siberian State University of Minzdrav of Russia 630060 Tomsk, Moskowski trakt, 2

ПУТИ УМЕНЬШЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА

Александр Михайлович АГЕЕНКО, Дмитрий Сергеевич ЛУКЬЯНОВ, Роман Игоревич ГОЛИКОВ, Анастасия Александровна ИВАНОВА

ФГБУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

Целью исследования являлось изучение влияния применения транексамовой кислоты и медикаментозной вазоконстрикции на кровопотерю при выполнении декомпрессивно-стабилизирующих операций на поясничном отделе позвоночника. Проанализированы истории болезни 702 пациентов, перенесших такие вмешательства с использованием и без использования кровесберегающих технологий. Полученные результаты свидетельствуют о снижении кровопотери при применении медикаментозной вазоконстрикции и эффективности в части клинических случаев применения антифибринолитической терапии.

Ключевые слова: хирургия позвоночника, кровопотеря, транексамовая кислота, анестезиология, кровосбережение.

Хирургические вмешательства на позвоночнике – одна из самых сложных областей хирургии. Несмотря на их возрастающую доступность в современных хирургических центрах, улучшение исходов лечения остается актуальной задачей [1, 8]. Особенностями хирургического лечения дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника являются нефизиологичное положение тела пациента во время операции (пронпозиция), большая длительность хирургического вмешательства и вероятность развития значительной кровопотери [2, 3].

К факторам риска интраоперационной кровопотери при вмешательствах на поясничном отделе позвоночника относятся следующие.

- 1. Повышенное внутрибрюшное давление как следствие положения на животе. Использование специализированных устройств [5, 7] частично решает эту проблему, однако при выраженном ожирении не удается полностью разгрузить переднюю брюшную стенку, и повышенное внутрибрюшное давление приводит к полнокровию венозных сосудов в области операции.
- 2. Большая глубина раны вызывает ограниченность визуализации. Значительное число пациентов с дегенеративными поражениями позвоночника имеют избыточную массу тела, и доступ к корешкам спинного мозга у них затруднен из-за

выраженной подкожной жировой клечатки. Использование операционного микроскопа улучшает визуализацию, но такими устройствами оснащены далеко не все стационары.

- 3. Продолжительность хирургического вмешательства. Установка транспедикулярной фиксации в сочетании с декомпрессией нервных структур, особенно на нескольких уровнях, длится несколько часов, что увеличивает объем интраоперационной кровопотери в условиях вакуумной аспирации раневого содержимого.
- 4. Полнокровие эпидуральных вен. Даже при отсутствии повышенного внутрибрюшного давления часто наблюдается расширение вен эпидурального пространства, что обусловлено компрессией сосудисто-нервных структур межпозвонковым диском или остеофитами.

Таким образом, проблема снижения интраоперационной кровопотери в хирургии позвоночника крайне актуальна на современном этапе [4].

Транексамовая кислота (ТК), самый популярный в настоящее время ингибитор фибринолиза, с успехом используется в кардиохирургии, травматологии и ортопедии, абдоминальной хирургии, акушерстве, стоматологии и других областях [6]. Механизмом действия ТК является угнетение фибринолиза путем конкурентного торможения плазминогенактивирующего фермента и умень-

Агеенко А.М. – к.м.н., зав. отделением анестезиологии и реанимации, e-mail: ageenkoam@gmail.com

Лукьянов Д.С. – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог

Голиков Р.И. – аспирант отдела анестезиологии и реанимации

Иванова А.А. – аспирант отдела анестезиологии и реанимации

шения образования плазмина. Применение ТК способствует формированию полноценного стабильного сгустка крови. Доказанная эффективность применения ТК в кардиохирургии и травматологии заставляет исследователей изучать актуальность использования препарата в различных областях хирургии, где проблема снижения кровопотери стоит остро. В связи с этим перспективна и актуальна оценка эффективности применения ТК при хирургическом вмешательстве на дорзальных отделах позвоночника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ историй болезни 702 пациентов в возрасте от 15 до 79 лет (54 ± 7 года), оперированных в отделении нейрохирургии № 2 Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии. Всем пациентам выполнена транспедикулярная фиксация с декомпрессией в объеме интерляминэктомии или ляминэктомии на одном или нескольких поясничных уровнях. Продолжительность вмешательств составила от 65 до 355 мин $(154 \pm 50 \text{ мин})$, кровопотеря — от 100 до 4200 мл $(1154 \pm 500 \text{ мл})$. Кровопотеря оценивалась гравиметрическим методом и регистрацией объема крови в хирургическом аспираторе. С целью профилактики повышенного внутрибрюшного давления все пациенты укладывались на специальную рентген-негативную подставку, позволяющую избежать давления на переднюю брюшную стенку (см. рисунок).

Больные оперированы в условиях общей анестезии, использовались 2 варианта: тотальная внутривенная анестезия с применением инфузии пропофола со скоростью 5–8 мг/кг в час или по целевой концентрации (2,5–3 мг/мл) в комбинации с дробным введением фентанила в дозе 3–3,5 мкг/кг в час (миоплегия поддерживалась инфузией тракриума (0,5 мг/кг в час), нимбекса (0,1 мг/кг в час) или эсмерона (0,5 мг/кг в час)) или вариант на основе ингаляционной анестезии севораном с концентрацией анестетика на выдохе в пределах 0,7–1,1 минимальной альвеолярной концентрации с дробным введением фентанила в дозе 1,5–3,5 мкг/кг в час (миоплегия достига-

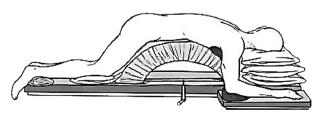


Рис. Схема укладки пациента при хирургическом вмешательстве в исследуемых группах

лась введением тракриума или эсмерона после интубации трахеи в дозе 0,4–0,6 мг/кг, при наличии признаков недостаточной глубины нервно-мышечного блока в течение операции вводились повторные болюсы 0,2–0,3 мг/кг). В конце операции при отсутствии противопоказаний всем пациентам выполнялось дополнительное обезболивание введением 100 мг кетопрофена внутривенно.

С целью оценки влияния ТК на интраоперационную кровопотерю за 30 мин до разреза 149 больным вводили препарат в дозе 10 мг/кг. 180 больным проводилась инфильтративная анестезия области предстоящего хирургического вмешательства. Использовался 0,25%-й раствор наропина с добавлением адреналина 1:200 000, доза наропина 200 мг. Принципы инфузионнотрансфузионной терапии у всех больных были схожи. Инфузионная терапия была направлена на поддержание адекватной волемии, компенсацию интраоперационной кровопотери. Показания к проведению гемотрансфузии были определены согласно приказу МЗ РФ № 363: потеря 25–30 % объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70-80 г/л, гематокрита ниже 25 % и возникновением циркуляторных нарушений.

В зависимости от объема вмешательства больные были разделены на три группы, в каждой группе выделены 3 подгруппы: в подгруппе А больным не проводилось никаких кровесберегающих методов, пациентам подгруппы В вводилась ТК, в подгруппе С больным проводилась инфильтрационная анестезия наропином с адреналином. Группу 1 составили 284 больных с декомпрессией в объеме интерляминэктомии на одном уровне (166 человек в подгруппе А, 56 – в подгруппе B, 62 - в подгруппе C), группу 2 - 235больных с объемом декомпрессии в виде интерляминэктомии на двух уровнях (соответственно 90, 69 и 76 человек), группу 3 – 183 больных с декомпрессией в объеме ляминэктомии на одном или нескольких поясничных уровнях (соответственно 117, 24 и 42 человека).

Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение среднего. Сравнение средних проводили по двустороннему t-критерию с учетом однородности дисперсий, которые оценивали по двустороннему F-критерию. Достоверным принимался уровень значимости $\alpha \le 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сведения о длительности хирургического вмешательства и объеме интраоперационной кровопотери в исследованных группах сведены в

Продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери и интенсивность болевого синдрома по ВАШ

| Попомотр | | Группа 1 Группа 2 Группа 3 | | | Группа 2 | | | | |
|--------------------------------|---------|----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| Параметр | A | В | С | A | В | С | A | В | С |
| Продолжи- тельность, мин | 144±28 | 139±34 | 137±28 | 174±35 | 170±42 | 172±35 | 217±54 | 173±44 | 177±39 |
| Средняя кровопотеря, мл | 732±140 | 751±138 | 325±50* | 1104±274 | 952±184 | 612±86* | 1642±540 | 1112±389* | 1002±156* |
| ВАШ, баллов | 4,5±0,8 | 4,7±0,9 | 1,7±0,5* | 5,2±0,9 | 5,5±0,8 | 1,7±0,3* | 5,6±0,4 | 5,0±0,8 | 2,1±0,2* |

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя подгруппы A статистически значимо при p < 0.05.

таблицу. Из представленных данных видно, что декомпрессия путем ляминэктомии на одном или нескольких поясничных уровнях у пациентов группы 3 являлась наиболее длительным и травматичным вмешательством и зачастую сопровождалась кровопотерей, требующей коррекции. И если применение ТК в первых двух группах значимо не повлияло на объем интраоперационной кровопотери, то в группе 3 наблюдалось достоверное его снижение у пациентов, получавших инфузию ТК до начала хирургического вмешательства. Причиной такого влияния скорее всего является торможение фибринолитической активности ТК, особенно заметной после трех часов хирургического вмешательства.

Использование предоперационной инфильтрации местного анестетика с добавлением адреналина достоверно снижало объем интраоперационной кровопотери во всех группах. Это связано с минимизацией кровотечения на этапе хирургического доступа и основного этапа операции в связи с вазоконстрикцией адреналином.

Исследование интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) через 20 мин после экстубации показало выраженное снижение болевого синдрома в области хирургического вмешательства в подгруппах с инфильтрационной анестезией (см. таблицу).

выводы

- 1. Использование ТК оправдано при расширенных декомпрессиях длительностью свыше трех часов.
- 2. Инфильтрация области хирургического вмешательства наропином с адреналином достоверно снижает интраоперационную кровопотерю при любом объеме вмешательства.

3. Предупреждающая аналгезия по предложенной методике улучшает течение послеоперационного периода, уменьшает потребность в назначении аналгетиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Крутько А.В.* Результаты декомпрессивностабилизирующих операций из унилатерального доступа при стенозе позвоночного канала на поясничном уровне // Вопр. нейрохирургии. 2012. (2). 33–41.
- 2. *Крутько А.В.* Сравнительный анализ результатов заднего межтелового спондилодеза (PLIF) и трансфораминального межтелового спондилодеза (TLIF) в сочетании с транспедикулярной фиксацией // Вестн. травматол. ортопедии. 2012. (1). 12–21.
- 3. Крутько А.В., Ахметьянов Ш.А, Козлов Д.М. и др. Минимально инвазивные стабилизирующие и декомпрессивно-стабилизирующие методы хирургического лечения дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника // Вестн. травматол. ортопедии. 2011. (4). 3–10.
- 4. Лебедева М.Н., Агеенко А.М., Новиков В.В. и др. Ретроспективный анализ интраоперационной кровопотери в хирургии идиопатического сколиоза // Хирургия позвоночника. 2012. (2). 70–78.
- 5. Лебедева М.Н., Иванова А.А., Лукьянов Д.С. u др. Профилактика повышения внутрибрюшного давления как значимый фактор уменьшения интраоперационной кровопотери в хирургии сколиоза // Хирургия позвоночника. 2014. (1). 94–99.
- 6. *Mahdy A.M.*, *Webster N.R.* Perioperative systemic haemostatic agents // Br. J. Anaesth. 2004. 93. (6). 842–858.
- 7. *Schubert A*. Positioning injuries in anesthesia: An update // Adv. Anesth. 2008. 26. 31–65.
- 8. Spinal disorders. Fundamentals of diagnosis and treatment / Eds. N. Boos, M. Aebi. Berlin; Heidelberg; N.Y.: Springer-Verlag, 2008. 1165 p.

WAYS TO REDUCE BLOOD LOSS DURING SURGICAL TREATMENT OF DEGENERATIVE DISEASES OF THE SPINE

Aleksandr Mikhailovich AGEENKO, Dmitry Sergeevich LUKYANOV, Roman Igorevich GOLIKOV, Anastasiya Aleksandrovna IVANOVA

Institute of Traumatology and Orhtopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia 630091 Novosibirsk, Frunze str., 17

The objective of this study was to study the effect of the tranexamic acid use and drug-induced vasoconstriction on the blood loss during decompression and stabilization operations on the lumbar spine. Medical histories of 702 patients underwent such interventions with and without the use of blood salvage technologies have been analyzed. The obtained results testify to the decrease in blood loss when using drug-induced vasoconstriction and efficient antifibrinolytic therapy in some clinical cases.

Key words: spinal surgery, blood loss, tranexamic acid, anesthesiology, blood salvage.

Ageenko A.M. – candidate of medical sciences, head of the department of anesthesiology and reanimatology, e-mail: ageenkoam@gmail.com

Lukyanov D.S. – candidate of medical sciences,, anesthesiologist-emergency physician

Golikov R.I. – postgraduate student of the department of anesthesiology and reanimatology

Ivanova A.A. – postgraduate student of the department of anesthesiology and reanimatology

ОДОНТОГЕННЫЕ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫЕ СИНУСИТЫ, ОСЛОЖНЕННЫЕ АСПЕРГИЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Павел Гаврилович СЫСОЛЯТИН^{1,2}, Ольга Дмитриевна БАЙДИК³, Андрей Анатольевич ГУРИН³

- ¹ ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
- ² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
- ³ ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Проведено гистологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследование биоптатов слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи пациентов с хроничеким одонтогенным гайморитом, осложненным аспергиллемой синусов. Выделено 2 варианта морфологических изменений: 1) полипозная трансформация слизистой оболочки, дистрофические изменения эпителия, выраженная клеточная инфильтрация, увеличение количества CD3- и CD4-позитивных клеток, отек и гиперемия собственной пластинки; 2) преобладание дистрофически-атрофических процессов эпителия, умеренная воспалительная инфильтрация, увеличение количества CD8- и CD20-позитивных клеток, выраженный фиброз собственной пластинки.

Ключевые слова: одонтогенный синусит, верхнечелюстная пазуха, аспергиллома, слизистая оболочка, морфология.

В последние годы отмечается рост заболеваемости одонтогенными синуситами, осложненными грибковой инфекцией [4, 5]. Наиболее распространенной формой микоза верхнечелюстных пазух синусов является грибковое «тело» [4]. В качестве возбудителей этой группы заболеваний чаще всего выступают условно-патогенные плесневые грибы из рода Aspergillus [4]. Формирование грибкового «тела» в верхнечелюстном синусе большинство исследователей связывают с одонтогенными причинами, в частности - с выведением пломбировочного материала в полость пазухи [1, 4, 5]. Установлено, что оксид цинка и сульфат бария, входящие в состав пломбировочных материалов для корневых каналов, нарушают функцию цилий реснитчатых эпителиоцитов и мукоцилиарный клиренс, являются питательной средой для пролиферации Aspergillus spp. [4]. Диагностика грибкового «тела» по-прежнему остается актуальной проблемой медицины. В основном грибковое «тело» придаточных пазух носа обнаруживается случайно на компьютерных томограммах [4, 5]. Однако окончательный диагноз «грибковое «тело» пазухи» устанавливается

при использовании морфологических и микологических методов исследования [1, 4]. Несмотря на отдельные публикации, касающиеся микозов одонтогенного происхождения, вопросы патоморфоза остаются малоизученными.

Цель исследования — изучить морфофункциональные изменения слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи (СО ВЧП) при хронических одонтогенных верхнечелюстных синуситах, осложненных аспергиллемами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано и прооперировано 36 больных с диагнозом «хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит, грибковое «тело» пазухи», из них у трех пациентов диагностировано двустороннее микотическое поражение гайморовых синусов. Возраст больных составил от 18 до 42 лет (средний возраст — $28,35 \pm 3,17$ года). Диагноз основывался на клинических, лучевых, эндоскопических и микробиологических методах исследования.

Сысолятин П.Г. – д.м.н., проф., проф. кафедры госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, заслуженный деятель науки РФ, e-mail: sysolyatinpg@mail.ru **Байдик О.Д.** – д.м.н., доцент кафедры стоматологии, e-mail: olgabajdik@yandex.ru **Гурин А.А.** – аспирант кафедры стоматологии, e-mail gurin.amfibia@yandex.ru

У шести человек грибковое поражение пазух протекало бессимптомно, у остальных 30 пациентов отмечалось сочетание нескольких симптомов верхнечелюстного синусита. 22 человека жаловались на выделения из полости носа вязкой, резиноподобной слизи, 16 пациентов отмечали нарушения носового дыхания, 13 пациентов – нарушение обоняния, пять человек – чувство дискомфорта и лицевую боль в области пораженной верхней челюсти, восемь пациентов указывали на снижение работоспособности, которое связывали с верхнечелюстным синуситом. Из анамнеза установлено, что все больные с обнаруженной аспергиллемой ВЧП в течение нескольких лет периодически принимали антибиотики. Из 36 больных с аспергиллемой только 15 пациентам (41,67 %) антибиотики выписывались врачом-оториноларингологом, а остальные 21 человек (58,33 %) принимали препараты самостоятельно без назначения врача. Средняя продолжительность приема антибиотиков составила 17.15 ± 1.60 дня. Основными препаратами, которые принимали пациенты, были фторхинолоны (ципрофлоксацин, моксифлоксацин) и цефалоспорины (цефаклор, цефиксим). У всех пациентов с обнаруженным грибковым «телом» в ВЧП определялись фрагменты пломбировочного материала. Для идентификации мицетомы проводили микологическое исследование, включающее культуральное и микроскопическое исследование гриба, а также гистологическое исследование. Во всех случаях при микроскопии грибкового шара выявлено наличие септированного мицелия, делящегося под острым углом. При гистологическом исследовании мицетом: мицелий членистый, септированный, дихотомический, делящийся под углом 40–45°, толщиной 3–5 мкм. Таким образом, гифы мицелия формировали упорядоченную структуру.

У всех 36 пациентов проведена функциональная эндоскопическая синусотомия двойным доступом — супратурбинально и через переднюю стенку верхнечелюстной пазухи. При санации синусов проводилось полное удаление грибкового «тела» и тщательное промывание пазухи растворами антисептиков. СО максимально сохранялась, удалению подвергались участки с выраженными полипозными изменениями.

До проведения любых процедур, связанных с данным исследованием, от каждого пациента получено письменное информированное согласие (одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница (протокол № 37 от 21.12.2009) и этическим комитетом ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский уни-

верситет Минздрава России (протокол № 988 от 13.04.2009)).

У пациентов с обнаруженным в пазухе грибковым «телом» и верифицированным диагнозом «аспергиллема» проведено комплексное морфологическое исследование СО ВЧП. Контрольная группа представлена биоптатами визуально неизмененной СО ВЧП, полученными в ходе оперативных вмешательств по поводу ретенционных кист у 6 пациентов, возраст которых составлял от 17 до 26 лет (средний возраст — 23,83 ± 2,51 года).

Для световой микроскопии и иммуногистохимического исследования фрагменты СО фиксировали в 10%-м нейтральном формалине в течение 1 сут и заливали в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, ставили PAS-реакцию. В полученных препаратах изучали состояние эпителия, с помощью окуляр-микрометра измеряли толщину базальной мембраны. В 1 мм² собственной пластинки СО ВЧП определяли численную плотность клеточных элементов (нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, плазмоцитов, эозинофилов и тучных клеток). Методом иммуногистохимического типирования с использованием пероксидазной метки при помощи моноклональных антител (DAKO, Дания) выявляли CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты), СD20 (В-лимфоциты) и определяли степень экспрессии муромидазы в СО ВЧП. В качестве хромогена применяли диаминобензидин, ядра докрашивали гематоксилином. Мембранную экспрессию CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD20⁺-лимфоцитов в клетках воспалительного инфильтрата оценивали на 1 мм² собственной пластинки СО ВЧП. Для оценки выраженности экспрессии рецепторов к Миг определяли процент клеток, имеющих рецепторы, и показатель экспрессии (ПЭ), который высчитывали по формуле: $\Pi \Theta = 3 \times A + 2 \times B + 1 \times C$, где A - процентинтенсивно окрашенных клеток, В – процент умеренно окрашенных клеток, С – процент слабо позитивных клеток [7].

Данные анализировали с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни. Результаты представлены в виде $M\pm m$, где M- среднее значение, m- ошибка среднего значения. Для оценки взаимосвязи между параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали исследования, структурные изменения СО ВЧП при аспергиллемах гайморовых синусов проявлялись двумя основными вариан-

тами. У 28 пациентов (1-я группа) отмечалась полипозная трансформация СО ВЧП с образованием полипов отечного и отечно-фиброзного типов. Полипы были покрыты многорядным реснитчатым эпителием. На некоторых участках определялись дистрофические и деструктивные изменения эпителиального пласта (вакуолизация цитоплазмы, отсутствие ресничек). Сериновые протеазы, выделяемые конидиями Aspergillus spp., приводят к расплавлению межэпителиальных контактов, что сопровождается эксфолиацией эпителиоцитов [8, 9]. В подтверждение этому в местах прилегания грибкового «тела» определялась выраженная десквамация эпителия (рис. 1). В собственной пластинке выраженный отек и гиперемия (рис. 2) сопровождались умеренной вос-

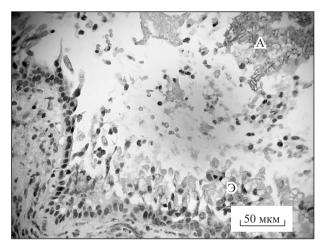


Рис. 1. Выраженная десквамация эпителиоцитов CO ВЧП у пациента с аспергиллемой верхнечелюстной пазухи (А – асперигиллема, Э – эпителий). Окраска гематоксилином и эозином

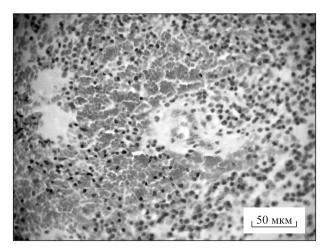


Рис. 2. Гиперемия, отек и умеренная смешанно-клеточная инфильтрация собственной пластинки СО ВЧП у пациентки с аспергиллемой верхнечелюстной пазухи. Окраска гематоксилином и эозином

палительной инфильтрацией преимущественно лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками. В глубоких отделах стромы СО обращали на себя внимание утолщение и склероз стенок мелких артериол. В отдельных случаях эпителиальный пласт нарушался с образованием язвенных дефектов. По периферии последнего отмечалась бокаловидно-клеточная гиперплазия эпителия. Образование язвенных дефектов СО ВЧП позволяет предположить возможность перехода аспергиллемы в инвазивную форму микоза.

У восьми пациентов (2-я группа) в эпителии определялись дистрофически-атрофические изменения на фоне умеренной воспалительно-клеточной инфильтрации и выраженного фиброза собственной пластинки СО ВЧП (рис. 3). На некоторых участках СО наряду с фиброзом собственной пластинки обнаруживались умеренно выраженная нейтрофильная инфильтрация, очаги некроза и кровоизлияния, что свидетельствовало об обострении хронического воспаления.

Морфометрический анализ клеток воспалительного инфильтрата в строме биоптатов СО ВЧП пациентов 1-й группы показал существенное преобладание макрофагов, нейтрофильных лейкоцитов и тучных клеток над показателями пациентов второй группы и в контроле (табл. 1). Суммарная клеточная плотность при грибковом «теле» ВЧП была достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Количество CD3⁺- и CD4⁺-клеток в 1-й группе было существенно выше, чем во 2-й группе и в контроле, тогда как количество CD20⁺-клеток во 2-й группе было статистически значимо выше показателей в 1-й и контроль-

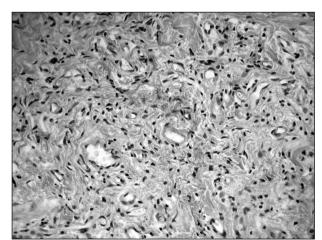


Рис. 3. Выраженный фиброз и умеренная смешанноклеточная инфильтрация собственной пластинки СО ВЧП у пациента с аспергиллемой верхнечелюстной пазухи. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 420

Таблица 1 Численная плотность клеточных элементов (в 1 мм²) слизистой оболочки верхнечелюстных пазух y пациентов c грибковым «телом», $M \pm m$

| Исследуемый | Контрольная группа, | Грибковое «тело», <i>n</i> = 36 | | | |
|-------------------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------------|--|--|
| показатель | n=6 | 1-я группа, n = 28 | 2-я группа, $n = 8$ | | |
| Нейтрофилы | $13,67 \pm 0,82$ | 22,64 ± 0,48* | $17,45 \pm 1,36^{*,1}$ | | |
| Лимфоциты | $20,00 \pm 0,89$ | $114,25 \pm 2,43*$ | $70,54 \pm 2,95^{*,1}$ | | |
| Макрофаги | $12,00 \pm 0,89$ | 44,29 ± 2,92* | $34,32 \pm 1,74^{*,1}$ | | |
| Плазмоциты | $4,50 \pm 1,05$ | $6,08 \pm 1,25$ | $9,66 \pm 0,67^{*,1}$ | | |
| Тучные клетки | $5,33 \pm 1,03$ | 9,27 ± 0,82* | $6,15 \pm 0,63^{*,1}$ | | |
| Эозинофилы | $1,00 \pm 0,63$ | 2,79 ± 0,37* | $4,12 \pm 0,15^{*,1}$ | | |
| Суммарная клеточная плотность | $78,17 \pm 2,86$ | 199,32 ± 8,27* | $142,24 \pm 7,50^{*,1}$ | | |

Примечание. Здесь и в табл. 2* – статистическая значимость различий (p < 0.01) по сравнению с показателями в контроле; 1 – статистическая значимость различий (p < 0.05) по сравнению с показателями в 1-й группе.

Таблица 2
Количество CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD20+-клеток в 1 мм² собственной пластинки слизистой оболочки верхнечелюстных пазух у пациентов с грибковым «телом»

| Исследуемый | Volumous son provide n = 6 | Грибковое «тело», <i>n</i> = 36 | | | |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|--|--|
| показатель | Контрольная группа, $n = 6$ | 1-я группа, $n = 28$ | 2-я группа, n = 8 | | |
| CD3+-клетки | $18,18 \pm 1,17$ | 127,12 ± 1,25 * | $68,35 \pm 1,22^{*,1}$ | | |
| CD4 ⁺ -клетки | $13,50 \pm 1,64$ | 108,55 ± 1,18 * | $30,42 \pm 2,10^{*,1}$ | | |
| CD8 ⁺ -клетки | $5,00 \pm 0,89$ | 27,36 ± 0,83 * | $37,96 \pm 1,12^{*,1}$ | | |
| CD20 ⁺ -клетки | $4,83 \pm 1,33$ | 6,46 ± 0,74 * | $10,44 \pm 0,63^{*,1}$ | | |

ной группах (p < 0.05) (табл. 2). CD4⁺- и CD8⁺лимфоциты стимулируют эффекторную функцию макрофагов и способствуют поддержанию воспалительного процесса в СО ВЧП [2, 6]. Отражение взаимодействия между лимфоцитами и макрофагами проявилось в наличии положительной корреляции между количеством этих клеточных популяций при аспергиллеме пазух (в 1-й группе r = 0.66; p = 0.0009, во 2-й группе r = 0.61; p = 0.008). Экспрессия муромидазы в биоптатах СО ВЧП при грибковом «теле» пазухи была существенно выше, чем в контрольной группе $(57,33 \pm 6,15 \% - B контроле, 98,35 \pm 5,23 \% - B$ 1-й группе и 64,18 \pm 3,47 % – во 2-й группе). При асперигиллемах пазух данный фермент обнаруживался преимущественно в макрофагах и нейтрофильных лейкоцитах.

Таким образом, на основании комплексного морфологического анализа биоптатов СО ВЧП при хронических одонтогенных синуситах, осложненных аспергиллемами синусов, удалось выделить два основных варианта патологических изменений СО. При первом варианте в СО наряду с гиперпластическими присутствовали и некротические процессы, наблюдались выра-

женная смешанно-клеточная инфильтрация, увеличение количества CD3⁺- и CD4⁺-клеток, отек и гиперемия собственной пластинки. При втором варианте доминировали дистрофически-атрофические процессы эпителиального пласта на фоне умеренно выраженной клеточной инфильтрации, увеличения количества CD8⁺- и CD20⁺-клеток, а также фиброза собственной пластинки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Байдик О.Д., Сысолятин П.Г., Логвинов С.В. Патоморфологический и ультраструктурный анализ слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при одонтогенном синусите с формированием аспергиллемы // Пробл. мед. микологии. 2011. (2). 50–54.
- 2. *Пинегин Б.В., Карсонова М.И.* Макрофаги: свойства и функции // Иммунология. 2009. (4). 241–249.
- 3. *Реброва О.Ю*. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA. М., 2002. 305 с.
- 4. *Сергеев А.Ю.*, *Сергеев Ю.В*. Грибковые инфекции. М., 2008. 480 с.
- 5. Сысолятин С.П., Сысолятин П.Г., Палкина М.О. и др. Диагностика и лечение осложнений,

связанных с выведением стоматологических пломбировочных материалов в верхнечелюстной синус // Стоматология. 2009. (1). 47–50.

- 6. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. М., 2010. 752 с.
- 7. Эллиниди B.H., Аникеева H.B., Максимова H.A. Практическая иммуногистоцитохимия. СПб., 2002. 36 с.
- 8. *Mencacci A., Cenci E., Bacci A. et al.* Cytokines in candidiasis and aspergillosis // Curr. Pharm. Biotechnol. 2000. 1. (3). 235–251.
- 9. Tomee J.F., Wierenga A.T., Hiemstra P.S. et al. Proteases from Aspergillus fumigatus induce release of proinflammatory cytokines and cell detachment in airway epithelial cell lines // J. Infect. Dis. 1997. 176. 300–303.

ODONTOGENIC MAXILLARY SINUSITIS COMPLICATED ASPERGILLOSIS INFECTION

Pavel Gavrilovich SYSOLYATIN^{1,2}, Olga Dmitrievna BAYDIK³, Andrey Anatol'evich GURIN³

- ¹ State Novosibirsk Region Clinical Hospital 630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130
- ² Novosibirsk State Medical University 630091 Novosibirsk, Krasny av., 52
- ³ Siberian State Medical University 634050, Tomsk, Moskovsky tract, 2

Histological, immunohistochemical and morphometric researches of bioptates of mucous membrane of maxillary sinus have been carried out at patients with chronic odontogen sinusitis complicated by aspergillosis infection. Two variants of morphological changes have been revealed: 1) polypos of mucous membrane transformation, dystrophic epithelium changes, expressed cellular infiltration, increase in quantity of CD3+ and CD4+ cells, hypostasis and hyperemia of own plate; 2) the prevalence of dystrophy-atrophy processes in epithelium, moderate inflammatory infiltration, increase in quantity of CD8+ and CD 20 + cells and expressed fibrosis of own plate.

Key words: odontogenic sinusitis, maxillary sinus, aspergilloma, mucosus membrane, morphology.

Sysolyatin P.G. – doctor of medical sciences, professor, professor of the chair for hospital surgical dentistry and maxillofacial surgery, honored worker of sciences, e-mail: sysolyatinpg@mail.ru

Baydik O.D. – doctor of medical sciences, assistant professor of the chair for dentistry, e-mail: olgabajdik@yandex.ru

Gurin A.A. – postgraduate student of the chair for dentistry, e-mail gurin.amfibia@yandex.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ ЗНАЧИМОСТИ МИЕЛОФИБРОЗА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Наталья Петровна ДОМНИКОВА^{1,2}, Татьяна Юрьевна ДОЛГИХ^{1,2}, Юлия Александровна ДЬЯЧКОВА^{1,2}, Нина Александровна МАЛЬЦЕВА^{1,2}, Игорь Викторович КАЧЕСОВ¹, Андрей Анатольевич МАРЧЕНКО¹

¹ ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

² ФГБУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Показаны обратные корреляции между распространенностью миелофиброза и числом клеток эритроидного и мегакариоцитарного рядов, а также уровнем гемоглобина при множественной миеломе. Выявлена ассоциация начального миелофиброза и опухолевого поражения костного мозга. Обнаружены прямые корреляции между относительной площадью фиброзной ткани, с одной стороны, и относительной площадью опухолевой ткани, уровнем общего белка крови и суточной протеинурией, с другой стороны, как при начальном, так и при выраженном миелофиброзе, между относительной площадью фиброзной ткани и числом плазматических клеток в миелограмме при начальном миелофиброзе. Большая относительная площадь фиброзной ткани при начальном и выраженном миелофиброзе найдена у пациентов с хронической почечной недостаточностью по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без хронической почечной недостаточности.

Ключевые слова: миелофиброз, множественная миелома, анемия, опухолевая прогрессия.

В настоящее время активно изучается роль миелофиброза (МФ) при множественной миеломе (ММ). Выраженность МФ прямо коррелирует с числом низкодифференцированных плазматических клеток, митотической активностью, которые сами по себе являются неблагоприятными прогностическими маркерами. Данные литературы свидетельствуют, что одновременное морфологическое исследование как опухолевых клеток, так и МФ во время мониторирования ММ более прогностически значимо, чем изолированное исследование опухолевого субстрата [4]. Пациенты с ММ и выраженным МФ имеют медиану выживаемости всего 11 месяцев, что значительно меньше, чем у пациентов без выраженного МФ [6, 16, 17].

Содержание в сыворотке крови аминотерминального пропептида проколлагена III типа, маркера фиброгенеза, увеличено при химиорезистентной или рецидивирующей ММ и не изменено у пациентов, ответивших на химиотерапию. При этом больные ММ, ответившие на лечение снижением уровня М-градиента, но сохранявшие повышенный уровень сывороточного аминотерминального пропептида проколлагена ІІІ типа, имели ранние рецидивы заболевания. Поэтому увеличение содержания последнего в процессе лечения может свидетельствовать о наличии активного злокачественного клона [3].

Несмотря на пристальное внимание к прогностической значимости МФ при ММ, крайне малоизученными остаются вопросы корреляций между МФ и состоянием кроветворных ростков, МФ и тяжестью заболевания, ассоциации МФ и анемии. Поэтому цель нашей работы — оценить связи МФ с различными клиническими и лабо-

Домникова Н.П. – д.м.н., проф., зав. лабораторией молекулярно-клеточных

и иммуноморфологических основ онкогематологии, зав. гематологическим отделением

с блоком асептических палат, e-mail: n domnikova@mail.ru

Долгих Т.Ю. – к.м.н., старший научный сотрудник, врач гематологического отделения

с блоком acenmuческих палат, e-mail: tatyana.yurevna.dolgikh@yandex.ru

Дьячкова Ю.А. – аспирант, врач гематологического отделения с блоком асептических палат, e-mail: dyachkova yuliya@mail.ru

Мальцева Н.А. – научный сотрудник, врач лабораторной диагностики, e-mail: pathol@soramn.ru

Качесов И.В. – зав. отделением патологической анатомии, e-mail: pathol@soramn.ru

Марченко A.A. — врач-патологоанатом, e-mail: pathol@soramn.ru

раторными признаками MM, определить показатели МФ, являющиеся маркерами клинически значимых изменений при этом заболевании.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты. Обследовано 42 пациента с ММ, находившихся на лечении в ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» с 2006 по 2012 г. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа – дебют заболевания (до химиотерапии), 2-я группа – ответившие на химиотерапию (ответ на лечение не менее минимального), 3-я группа — рецидив заболевания (до начала очередной линии химиотерапии). Дебют и рецидив ММ расценивались нами как активная фаза заболевания. Характеристика пациентов представлена в таблице. Среди пациентов 2-й группы I и II линию терапии получили соответственно 9 и 5 человек, среди пациентов 3-й группы – 5 и 2 человека. Лечение проводилось по схемам, содержащим не менее двух из следующих препаратов: мельфалан, преднизолон, циклофосфамид, бортезомиб, дексаметазон.

Для верификации диагноза, стадирования, оценки результатов лечения ММ использовали стандартные критерии: критерии Ү. Huang и соавт. [10], Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [1], критерии В.G.М. Durie, S.E. Salmon [7], ISS [13], критерии Европейской группы трансплантации крови и костного мозга ЕВМТ [5]. Хроническую почечную недостаточность диагностировали в соответствии с критериями В.G.М. Durie, S.E. Salmon [7].

Наличие анемии у пациентов регистрировали при уровне гемоглобина периферической крови менее 120 г/л. Для определения степени тяжести анемии использовали классификацию ВОЗ: лег-

кая анемия — содержание гемоглобина ≥ 95 г/л, умеренная — 80—94 г/л, выраженная — 65—79 г/л и тяжелая — менее 65 г/л.

Клинико-морфологические исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.). Программа исследования рассмотрена и одобрена на заседании этического комитета ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Методы оценки МФ. Степень МФ устанавливали согласно шкале Европейского консенсуса [19]. Миелофиброз 1-й степени расценивали как начальный фиброз, МФ 2-й и 3-й степени – как выраженный [18]. Автоматизированное морфометрическое исследование МФ проводили с использованием программы анализа изображений AxioVision 4.6, камеры Axio Cam (Германия), микроскопа Zeiss (Германия), компьютера. В парафиновых срезах трепанобиоптатов подвздошной кости толщиной 4 мкм, импрегнированных серебром по методу Гомори и окрашенных по методу ван Гизона, при увеличении 200 измеряли абсолютную площадь фиброзной ткани. Абсолютную площадь гемопоэтической и опухолевой ткани измеряли в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Изучали все костно-мозговые полости одного среза, что соответствовало 5-7 полям зрения микроскопа и 20-30 полям зрения камеры (в зависимости от размера среза). Площадь одного поля зрения камеры известна и составляла 364 000 мкм². Площадь фиброзной ткани оценивали относительно гемопоэтической ткани. Сложив площадь фиброзной ткани во всех полях зрения камеры, получали суммарную абсолютную площадь фиброзной ткани ($S_{\text{фибр.тк}}$) в пределах одного среза. Аналогичным образом получали суммарную абсолютную площадь ге-

Таблица Характеристика пациентов

| Показатель | До химиотерапии $(n = 21)$ | На фоне химиотерапии $(n = 14)$ | Рецидив (n = 7) |
|----------------------------------|----------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Количество пациентов, <i>n</i> : | | | |
| мужчины | 8 | 6 | 2 |
| женщины | 13 | 8 | 5 |
| Возраст, лет: | | | |
| мужчины | $66,75 \pm 3,18$ 60,3 | | $65,0 \pm 6,0$ |
| женщины | $58,08 \pm 3,43$ | $53,25 \pm 2,23$ | $63,2 \pm 2,75$ |
| Стадия по S-Durie, n: | | | |
| I | 7 | 3 | 1 |
| II | 6 | 7 | 3 |
| III | 8 | 4 | 3 |

мопоэтической ткани ($S_{\text{гемопоэт.тк}}$). Затем вычисляли относительную площадь фиброзной ткани ($S_{\text{отн.фибр.тк}}$) по формуле $S_{\text{отн.фибр.тк}} = S_{\text{фибр.тк}}/S_{\text{гемопоэт.тк}} \times \times 100$ %. Площадь опухолевой ткани оценивали относительно нормальной гемопоэтической, костной и жировой ткани ($S_{\text{отн.опух.тк}}$) вычисляли поформуле $S_{\text{отн.опух.тк}} = S_{\text{опух.тк}}/(n \times 364\ 000) \times 100\ %$, где $S_{\text{опух.тк}}$ — суммарная абсолютная площадь опухолевой ткани; n — число проанализированных полей зрения; $364\ 000$ — площадь одного поля зрения камеры.

Лабораторные исследования. Для изучения количественных показателей использовали данные гемограммы и миелограммы. Подсчет показателей гемограммы осуществляли на гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i (Германия). Гемограмма включала число эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов и лимфоцитов, уровень гемоглобина и гематокрита. В миелограмме исследовали число клеток эритроидного, мегакариоцитарного, гранулоцитарного ростков, клеток лимфоидного ряда и плазматических клеток. Также подсчитывали число клеток костномозгового микроокружения: ретикулярных клеток, остеобластов, фибробластов, адипоцитов, адвентициальных клеток, эндотелиоцитов, макрофагов. Мазки костного мозга окрашивали по Романовскому-Гимзе.

Статистический анализ. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение. Сравнения средних значений различных выборок производили с помощью U-теста по методу Манна и Уитни. Связь между двумя переменными определяли с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмана. Для однофакторного анализа использовали модель логистической регрессии. Критериями достоверности считали значения вероятности ошибки p < 0,05 и отношения шансов (OR) > 1,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В активной фазе ММ существует обратная корреляция между $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ при начальном МФ и общим числом эритроидных клеток (r=-0.037; p=0.813), между $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ при выраженном МФ и общим числом эритроидных клеток (r=-0.496; p=0.031). Также в активной фазе заболевания обнаружена отрицательная корреляция между суммарной $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ начального и выраженного МФ и числом мегакариоцитов (r=-0.411; p=0.046). Корреляций между $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ и количеством клеток гранулоцитарного ряда, между $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ и количеством клеток гранулоцитарного ряда

не найдено. В дебюте ММ у анемичных пациентов существует отрицательная зависимость между $S_{\text{отн. фибр. тк}}$ при выраженном МФ и уровнем гемоглобина (r = -0.420; p = 0.047). Обратная корреляция выявлена между $S_{\text{отн. фибр. тк}}$ при выраженном МФ и количеством эритроцитов в периферической крови (r = -0.501; p = 0.048), а также гематокритом (r = -0.560; p = 0.030). Однофакторный анализ показал, что суммарная $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ начального и выраженного МФ > 20 % ассоциирована с анемией, нуждающейся в гемотрансфузионной коррекции (содержание гемоглобина < 75 г/л, p = 0.049, OR = 1.62, 95 % доверительный интервал CI = 0.50-7.15). Самые большие значения $S_{\text{отн.}, \text{фибр.} \text{тк}}$ при начальном (22,50 ± 31,82 %) и выраженном (25,0 \pm 2,83 %) МФ наблюдаются у пациентов с анемией тяжелой степени (p < 0.001).

Исследование взаимосвязи клеток костномозгового микроокружения и кроветворных клеток в мазках костного мозга выявило, что в рецидиве ММ существует обратная корреляция между общим числом эритроидных клеток и числом макрофагов (r = -0.999; p = 0.025). Установлена прямая зависимость между числом мегакариоцитов и макрофагов как в активной фазе заболевания (r = 0.643; p = 0.033), так и в фазе ответа на лечение (r = 0.864; p = 0.012). Взаимосвязей между количеством клеток костно-мозгового микроокружения и клеток гранулоцитарного и лимфоидного рядов, так же как между числом фибробластов и количеством клеток эритроидного, гранулоцитарного, лимфоидного и мегакариоцитарного ростков, не найдено. Взаимосвязи между клетками костно-мозгового микроокружения и клетками периферической крови, между клетками костно-мозгового микроокружения и уровнем гемоглобина не обнаружены.

Проанализированы корреляции и ассоциации распространенности начального и выраженного МФ с такими маркерами опухолевой массы и опухолевой прогрессии, как $S_{\mbox{\tiny OTH.OHYX.TK}}$, число плазматических клеток в миелограмме, хроническая почечная недостаточность, общей белок крови, суточная протеинурия. Установлено, что $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ при начальном и при выраженном МФ прямо коррелируют с $S_{\text{отн.опух.тк}}$ ($r=0,390;\ p=0,040$ и r = 0.390; p = 0.040 соответственно). Результаты многофакторного анализа показали, что начальный МФ ассоциирован с наличием опухолевого поражения костного мозга (p = 0.036, OR = 1.10, 95 % СІ = 1,91–45,58). Выявлена прямая корреляция между $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ при начальном МФ и числом плазматических клеток в миелограмме (r = 0.577; p = 0.005). Относительная площадь фиброзной ткани при начальном МФ (17,25 \pm 23,71 %) и суммарная $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ при начальном и выраженном МФ (24,44 ± 25,37 %) были статистически значимо (p < 0,05) выше в случае наличия хронической почечной недостаточности, чем в ее отсутствие (2,60 ± 6,30 % и 6,18 ± 9,68 % соответственно). Установлена прямая корреляция между $S_{\text{отн.},\phi$ нбр.тк и уровнем общего белка в крови (r = 0,374; p = 0,032), а также уровнем суточной протеинурии при начальном МФ (r = 0,330; p = 0,046).

Отрицательная корреляция между $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ и общим числом эритроидных клеток, между $S_{\text{отн фибр тк}}$ и числом мегакариоцитарных клеток в активной фазе ММ, вероятно, связана с интенсивным образованием ростовых факторов и цитокинов в процессе опухолевого роста, обусловливающих гиперпродукцию волокон стромального микроокружения и угнетение кроветворения. На мышиной модели показано, что активная фаза ММ, по сравнению с неактивной фазой, связана с большим количеством опухоль-ассоциированных фибробластов (ответ на химиотерапию) – клеток, которые продуцируют в избыточном количестве трансформирующий ростовой фактор-в, интерлейкин-6, инсулиноподобный ростовой фактор-1, сосудисто-эндотелиальный ростовой фактор и фактор роста фибробластов-2. Активированные опухоль-ассоциированные фибробласты усиливают хемотаксис, адгезию, пролиферацию и резистентность к апоптозу клеток ММ, способствуя прогрессии заболевания. В свою очередь, клетки ММ усиливают пролиферацию опухоль-ассоциированных фибробластов [8]. Так как ключевым клеточным медиатором МФ является костномозговой фибробласт, продуцирующий факторы, усиливающие рост волокон стромального микроокружения [12], а также цитокины угнетающие эритропоэз [14], то вполне очевидным становится существование в активной фазе ММ обратной корреляции между $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ и общим числом эритроидных клеток. В основе отрицательной корреляции между $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ и числом мегакариоцитов лежат аналогичные механизмы, касающиеся эритроидных клеток. Угнетение цитокинами продукции эритропоэтина также негативно отражается и на мегакариоцитопоэзе [11].

Ассоциация суммарной $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ начального и выраженного МФ > 20 % с уровнем гемоглобина < 75 г/л, вероятнее всего, объясняется вытеснением кроветворных клеток, что описано при первичном МФ [12]. Механическое вытеснение кроветворных клеток осуществляется как фиброзными волокнами, так и опухолевой тканью [15]. Причем эти два фактора являются взаимозависимыми, что показано в нашем исследовании. Так, $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ как при начальном, так и при выраженном МФ прямо коррелирует с $S_{\text{отн.опух.тк}}$,

 $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ при начальном МФ прямо связано с числом плазматических клеток. У пациентов с большей $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ отмечено развитие тяжелой анемии. Патогенетические механизмы данного явления—те же самые, связанные с дисбалансом цитокинов и механическим вытеснением кроветворных клеток, что лежит в основе формирования анемии хронических заболеваний [9].

Данные миелограммы показали отсутствие взаимосвязей между числом фибробластов и общим числом эритроидных клеток, между числом фибробластов и числом мегакариоцитов. Также не найдены корреляции между количеством фибробластов в мазках костного мозга и количеством клеток периферической крови, между количеством фибробластов и уровнем гемоглобина. Это обстоятельство, вероятно, объясняется трансформацией фибробластов в миофибробласты и матрикс-продуцирующие клетки при развитии МФ [20].

Обнаруженные корреляции между числом макрофагов и общим числом эритроидных клеток, числом макрофагов и количеством мегакариоцитов в костном мозге ни в клинических, ни в экспериментальных работах не описаны. Эти результаты показывают всю сложность взаимоотношений различных групп клеток костно-мозгового микроокружения и требуют дальнейшего изучения.

Прямые корреляции между $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ и уровнем общего белка крови, а также суточной протеинурией свидетельствуют о взаимосвязи МФ и опухолевой массы, так как общий белок крови и суточный белок мочи являются маркерами объема опухолевого поражения. Большая $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ при начальном и выраженном МФ у пациентов с хронической почечной недостаточностью по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без нее отражает взаимосвязь опухолевого роста и распространенности МФ, так как хроническая почечная недостаточность является маркером опухолевой прогрессии [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показаны обратные корреляции между распространенностью МФ и числом клеток эритроидного и мегакариоцитарного рядов, а также уровнем гемоглобина у пациентов с ММ. Установлено, что суммарная $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ начального и выраженного МФ > 20 % ассоциирована с анемией, нуждающейся в гемотрансфузионной коррекции: у пациентов с большей $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ отмечено развитие тяжелой анемии. Выявлена ассоциация начального МФ и опухолевого поражения костного мозга. Обнаружены прямые корреляции между $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ и $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ и $S_{\text{отн.фибр.тк}}$ и уров-

нем общего белка крови, между $S_{\text{отн.,фибр.тк}}$ и суточной протеинурией как при начальном, так и при выраженном МФ, между $S_{\text{отн.,фибр.тк}}$ и числом плазматических клеток в миелограмме при начальном МФ.

Большая $S_{\text{отн, фибр.тк}}$ при начальном и выраженном МФ найдена у пациентов с хронической почечной недостаточностью по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без хронической почечной недостаточности. Результаты исследования позволяют предполагать, что клинико-лабораторная значимость МФ при множественной миеломе заключается в угнетении эритроидного и мегакариоцитарного ростков, развитии анемии. Относительная площадь фиброзной ткани является маркером опухолевого объема и опухолевой прогрессии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Ред. И.В. Поддубная, В.Г. Савченко. М.: Медиа Медика, 2013. 104 с.
- 2. Чавынчак Р.Б., Рехтина И.Г. Прогностические факторы при множественной миеломе, осложненной почечной недостаточностью // Терапевт. арх. 2008. 80. (1). 84–88.
- 3. Abildgaard N., Bendix-Hansen K., Kristensen J.E. et al. Bone marrow fibrosis and disease activity in multiple myeloma monitored by the aminoterminal propeptide of procollagen III in serum // Br. J. Haematol. 1997. 99. (3). 641–648.
- 4. *Babarović E., Valković T., Štifter S. et al.* Assessment of bone marrow fibrosis and angiogenesis in monitoring patients with multiple myeloma // Am. J. Clin. Pathol. 2012. 137. (6). 870–878.
- 5. Bladé J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant // Br. J. Haematol. 1998. 102. (5). 1115–1123.
- 6. Chen H.S., Liu E.B., Wang T.T. et al. Morphologic and clinical study of 131 cases of plasma cell myeloma // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2004. 33. (1), 44–48.
- 7. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features,

- response to treatment, and survival // Cancer. 1975. 36. (3). 842–854.
- 8. Frassanito M.A., Rao L., Moschetta M. et al. Bone marrow fibroblasts parallel multiple myeloma progression in patients and mice: in vitro and in vivo studies // Leukemia. 2014. 28. (4). 904–916.
- 9. *Gangat N., Wolanskyj A.P.* Anemia of chronic disease // Semin. Hematol. 2013. 50. (3). 232–238.
- 10. Huang Y.W., Hamilton A., Arnuk O.J. et al. Current drug therapy for multiple myeloma // Drugs. 1999. 57. (4). 485–506.
- 11. Huang X., Pierce L.J., Chen G.L. et al. Erythropoietin receptor signaling regulates both erythropoiesis and megakaryopoiesis in vivo // Blood Cells Mol. Dis. 2010. 144. (1). 1–6.
- 12. *Kuter D.J., Bain B., Mufti G. et al.* Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres // Br. J. Haematol. 2007. 139. (3). 351–362.
- 13. *Kyle R.A., Rajkumar S.V.* Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma // Leukemia. 2009. 23. (1). 3–9.
- 14. *Lauta V.M.* A review of the cytokine network in multiple myeloma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications // Cancer. 2003. 97(10). 2440–2452.
- 15. Petrusenko E.E., Domnikova N.P., Nepomnyashchikh G.I., Mal'tseva N.A. Changes in bone marrow and peripheral compartments of the erythron under the effect of tumor cells in indolent non-Hodgkin lymphomas and multiple myeloma // Bull. Exp. Biol. Med. 2010. 150. (3). 359–364.
- 16. Singhal N., Singh T., Singh Z.N. et al. Histomorphology of multiple myeloma on bone marrow biopsy // Indian J. Pathol. Microbiol. 2004. 47. (3). 359–363.
- 17. Subramanian R., Basu D., Dutta T.K. Significance of bone marrow fibrosis in multiple myeloma // Pathology. 2007. 39. (5). 512–515.
- 18. *Tadmor T., Shvidel L., Aviv A. et al.* Significance of bone marrow reticulin fibrosis in chronic lymphocytic leukemia at diagnosis: a study of 176 patients with prognostic implications // Cancer. 2013. 119. (10). 1853–1859.
- 19. *Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F. et al.* European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity // Haematologica. 2005. 90. 1128–1132.
- 20. *Wynn T.A.* Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases // J. Clin. Invest. 2007. 117. (3), 524–529.

STUDY OF CLINICAL AND LABORATORY SIGNIFICANCE OF MYELOFIBROSIS IN MULTIPLE MYELOMA

Natalya Petrovna DOMNIKOVA^{1,2}, Tatyana Yur'evna DOLGIKH^{1,2}, Yuliya Aleksandrovna D'YACHKOVA^{1,2}, Nina Aleksandrovna MALTSEVA^{1,2}, Igor Viktorovich KACHESOV¹, Andrei Anatolevich MARCHENKO¹

The inverse correlations between the prevalence of myelofibrosis and the total number of erythroid cells and megakaryocytes, as well as hemoglobin level were found in multiple myeloma. The direct correlations between relative area of fibrous tissue and relative area of tumor tissue, between relative area of fibrous tissue and the level of total serum protein, between relative area of fibrous tissue and daily proteinuria were found both in initial and in advanced myelofibrosis. Additionally, a direct correlation between relative area of fibrous tissue and the number of plasma cells was revealed in initial myelofibrosis. Greater relative area of fibrous tissue in initial and advanced myelofibrosis was found in patients with chronic renal failure.

Key words: myelofibrosis, multiple myeloma, anemia, tumor progression.

Domnikova N.P. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of molecular cellular and immunomorphological basis of oncohematology, head of hematology department with aseptic wards, e-mail: n domnikova@mail.ru

Dolgikh T.Yu. – candidate of medical sciences, senior researcher, physician of hematology department with aseptic wards, e-mail: tatyana.yurevna.dolgikh@yandex.ru

D'yachkova Yu.A. – postgraduate student, physician of hematology department with aseptic wards, e-mail: dyachkova_yuliya@mail.ru

Maltseva N.A. – researcher, laboratory doctor, e-mail: pathol@soramn.ru

Kachesov I.V. – head of department of pathological anatomy, e-mail: pathol@soramn.ru

Marchenko A.A. – physician of department of pathological anatomy, e-mail: pathol@soramn.ru

¹ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital 630087. Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

² Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SB RAMS 630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

ВЛИЯНИЕ ДЕБЮТА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЕЕ ТЕЧЕНИЯ

Любовь Михайловна КУДЕЛЯ^{1,2}, Лидия Дмитриевна СИДОРОВА², Людмила Николаевна МОЖИНА², Елена Геннадьевна ТИХОМИРОВА², Татьяна Владимировна МАНЖИЛЕЕВА²

¹ ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, Новосибирск, Красный просп., 52

Проведено клиническое, функциональное иммунологическое обследование у 452 пациентов с бронхиальной астмой, которые были разделены на 2 группы: 286 больных с началом развития заболевания после 40, т. е. с поздней астмой (ПА), и 166 больных с дебютом астмы до 40 лет. Исследование показало, что ПА имеет более тяжелое, нестабильное и нередко атипичное течение. Ее характерным признаком является развитие эозинофильно-нейтрофильного воспаления с преобладанием последнего компонента. Определены диагностические и прогностические маркеры ПА. С учетом клинико-функциональных и иммунологических особенностей разработаны лечебные программы.

Ключевые слова: поздняя астма, бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж.

Бронхиальная астма (БА) является широко распространенным заболеванием и занимает одно из первых мест по частоте встречаемости среди всех хронических заболеваний легких. Несмотря на значительные успехи в изучении БА, достигнутые за последнее десятилетие, это заболевание и в наши дни остается тяжелым, приводящим к инвалидности и смертности [1, 2, 17]. В последние годы изменился и возрастной состав больных астмой. До недавнего времени дискутировалась сама возможность возникновения БА в возрасте старше 50 лет, теперь же данная нозологическая единица завоевала прочное место в структуре патологии старшего возраста [1, 2]. На астму с «поздним началом» впервые обратили внимание англосаксонские и французские исследователи еще в конце 40-х годов, но только в последние годы поздняя астма (ПА) завоевала прочное место в Международной классификации болезней Х пересмотра, где она отнесена в рубрику «неуточненная астма». В современных зарубежных классификациях, основанных на фун-

даментальных исследованиях, этиологических и патогенетических механизмах, формирующих заболевание, ПА относят к эндогенной форме астмы. В нашей стране ПА чаще всего трактуется как астма смешанного генеза, т.е. формирующаяся под влиянием нескольких патогенетических механизмов [1, 2]. Однако четких представлений о том, какие механизмы участвуют в формировании ПА и определяют особенности ее течения, в настоящее время нет. Нет единого мнения о значении аллергии и IgE-опосредованных реакций в генезе данного заболевания, неоднозначна и роль персистирующей бронхолегочной инфекции в формировании поздно возникшей астмы [3, 5, 14, 16, 17].

Своеобразие клинической картины ПА, особенность бронхообструктивного синдрома, полиморбидность и наличие синдрома отягощения затрудняют раннюю диагностику, ограничивают возможности лекарственной терапии, являясь причиной недостаточно эффективной терапии, и значительно ухудшают прогноз. Это диктует

Куделя Л.М. – д.м.н., проф., зав. пульмонологическим отделением, проф. кафедры внутренних болезней, главный пульмонолог Новосибирской области, заслуженный врач РФ, e-mail: oxy80@mail.ru

Сидорова Л.Д. – д.м.н., проф., академик РАН, проф. кафедры внутренних болезней, заслуженный деятель науки РФ,

Можина Л.Н. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

Тихомирова Е.Г. – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней

Манжилеева Т.В. – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней

необходимость определения диагностических и прогностических критериев ПА и разработки патогенетически обоснованных лечебных программ с учетом всех ее особенностей.

Цель исследования — изучение особенностей течения ПА с определением диагностических и прогностических маркеров заболевания, оптимизация лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 452 больных БА, которые были разделены на группы: 1-я группа – 286 больных с началом развития заболевания после 40, т.е. с ПА; 2-я группа – 166 больных с дебютом астмы до 40 лет. Всем пациентам проводилось клиническое обследование, исследование функции внешнего дыхания с оценкой обратимости бронхиальной обструкции (бронхолитическая проба) согласно международным стандартам [11], бронхологическое исследование с расчетом индекса активности эндобронхита (ИАЭ), цитологическое исследование бронхоальвеолярных смывов (БАС), биохимическое исследование БАС (содержание общего белка, альбумина, серомукоида, мочевины, К, Na), общий анализ крови с определением индекса аллергии и лейкоцитарного индекса интоксикации, цитологическое исследование мокроты, биохимическое исследование крови (содержание фибриногена, общего белка, альбумина, серомукоида, К, Na), исследование системы гемостаза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Статистическую обработку данных проводили методами параметрической и непараметрической статистики — описательная статистика, дисперсионный анализ, корреляционный анализ, дискриминантный анализ по Кульбаку—Рао—Ефимову, метод главных компонентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлены значительные различия между группами по длительности заболевания (этот признак мы считаем определяющим при анализе всех особенностей течения ПА): у больных 1-й группы она была в 2,5 раза меньше, чем у больных 2-й группы. Среди больных ПА преобладали пациенты с давностью заболевания менее 5 лет – 53 %, тогда как во 2-й группе большинство составили больные с давностью заболевания более 10 лет – 64 %. Анализируя клиническое течение ПА, необходимо отметить его атипичность и стертость. Очерченные приступы удушья с типичной физикальной симптоматикой наблюдались у 76 % больных. Чаще на первый план вы-

ступали эквиваленты приступа удушья - кашель (99 %) и одышка (98 %). Этиологическая значимость инфекционных возбудителей в обострении ПА подтверждалось экспекторацией в большом количестве слизисто-гнойной мокроты и наличием интоксикационного синдрома разной степени выраженности у 56 % больных ПА. Известно, что для ПА характерно изначально тяжелое течение. В настоящем исследовании тяжелое (f = 0.59) и среднетяжелое (f = 0.37) течение имели 96 % больных ПА. О нестабильности и тяжести заболевания свидетельствовали частые затяжные обострения (более 2 раз в год), способствующие раннему формированию более чем у трети больных гормонозависимости (на 2-3 год заболевания, реже – на 4–5 год), быстрому прогрессированию дыхательной недостаточности, развитию легочно-сердечной недостаточности, приводящих к снижению работоспособности и ранней инвалидности больных. Среди больных ПА группу инвалидности имели 34 % пациентов при средней продолжительности заболевания около 5 лет.

В формировании астмы с поздним началом важное значение имеет сочетанное воздействие аллергических и неаллергических факторов с преобладающей ролью последних и особенно хронической бронхолегочной инфекции. Наличие взаимосвязи приступа удушья или его эквивалентов с воздействием определенного аллергена отмечена у 39 % больных ПА, что несколько реже, чем у больных 2-й группы. На важную роль персистирующей бронхолегочной инфекции в формировании ПА указывало преобладание в 1-й группе пациентов с эндогенной формой — 61 %, у 35 % больных эндогенная форма сочеталась с экзогенной.

Характерной чертой ПА явилась мультиморбидность, т. е. сочетание с другими заболеваниями. В группе ПА практически все больные (f = 0.97) имели два и более сопутствующих заболевания, коэффициент сочетаемости составил 3,7. Наиболее часто ПА встречалась одновременно с острыми и хроническими респираторными инфекционными заболеваниями (f = 0.97), которые предшествовали развитию ПА или сочетались с ней. Частота аллергических заболеваний была несколько ниже, чем у больных 2-й группы (f = 0.47). Частое сочетание ПА с заболеваниями пищеварительной (f = 0.82) и сердечно-сосудистой систем (f = 0.42) можно объяснить наличием выраженной гипоксии и влиянием применяемых противоастматических препаратов.

Частое развитие ПА на отягощенном легочном фоне накладывало свои особенности на развитие бронхообструктивного синдрома. Исследования функции внешнего дыхания показали,

что у 97,78 % больных ПА (p < 0,05) снижены показатели, характеризующие бронхиальную проходимость, при этом у 136 больных (f = 0,62, p < 0,05) имело место сочетание рестриктивных и обструктивных нарушений.

Известно, что хроническое воспаление при БА является ключевым элементом прогрессирования заболевания [4, 6-8, 15]. Проведенное бронхологическое исследование выявило значительные изменения в бронхиальном дереве у больных ПА. Воспалительный процесс носил, как правило, распространенный характер (у 85,48 % больных ПА выявлен диффузный эндобронхит) и характеризовался развитием у всех больных гиперемии и отечности слизистой оболочки бронхов с образованием слизистого (73 %), слизисто-гнойного (23 %) и гнойного (4 %) секрета в просвете бронхов, что приводило к увеличению реактивности бронхиального дерева вследствие десквамации эпителия и к развитию бронхиальной обструкции. Отмечена прямая зависимость интенсивности гиперемии, отека и инъецированности слизистой бронхов от степени тяжести и формы БА – более выраженные изменения отмечены при тяжелой степени, а также при гормонозависимой форме.

Бронхиальная обструкция выявлена у всех больных ПА, при этом у 22,58 % пациентов она была выраженной, с максимальной частотой развития при тяжелой степени заболевания (f = 0,31) и при эндогенной форме БА (f = 0,27). О выраженности воспалительного процесса в бронхах при ПА свидетельствовал тот факт, что в 1-й группе преобладали больные со 2 степенью активности эндобронхита — 56,45 % (p < 0,01), наиболее часто 2 степень эндобронхита диагностировалась при тяжелой степени (f = 0,62) и при гормонозависимой форме (f = 0,68).

Наибольшую значимость для оценки выраженности воспалительного процесса в бронхах имеет ИАЭ, который у больных ПА был достоверно выше, чем у больных 2-й группы и в контроле, представленный 20 практически здоровыми лицами (p < 0.01 и p < 0.001 соответственно). Отмечена прямая зависимость величины ИАЭ от степени тяжести ПА и степени эндобронхита. С увеличением тяжести ПА и степени эндобронхита повышался и уровень ИАЭ, достигая максимального значения при тяжелой степени $\Pi A - 55,292 \pm 1,577$ усл. ед. (p < 0,01 по сравнению с контролем) и при 3 степени эндобронхита $(83,345 \pm 3,207 \text{ усл. ед., } p < 0,01)$. При анализе интенсивности признаков эндобронхита в зависимости от формы заболевания отмечено, что выраженность гиперемии слизистой оболочки бронхов была максимальной при гормонозависимой форме; интенсивность отека слизистой оболочки и характер бронхиальной секреции были выше при смешанной форме; объем бронхиальной секреции был более обильным при эндогенной и гормонозависимой формах, в то же время распространенность патологического процесса, степень эндобронхита, ИАЭ, степень бронхиальной обструкции не зависели от формы заболевания.

Наиболее информативна для определения выраженности воспалительного процесса в бронхах комплексная оценка бронхоскопической картины и цитологического состава БАС. Исследования показывают, что цитоз БАС колеблется в пределах от 1,8 до 2,5 \times 10⁶/л. Анализ клеточных популяций выявил различия в зависимости от периода обострения или ремиссии и формы БА [3, 9, 13, 14]. Большинство источников указывают на повышенное содержание эозинофилов в промывных водах бронхов [6, 9, 15, 16], которое коррелирует со степенью активности воспалительного процесса. Кроме того, отмечается снижение количества альвеолярных макрофагов, увеличение содержания нейтрофилов [5, 10, 12], а также появление клеток кишечной и плоскоклеточной метаплазии.

Полученные нами исследования цитологии БАС показали, что у больных ПА общее количество клеток в лаважной жидкости меньше, чем в контроле, представленном 10 пациентами с хроническим необструктивным бронхитом (p < 0.05), и у больных 2-й группы (p < 0.05)(см. таблицу). Более выраженное снижение числа клеток в БАС отмечено у больных с тяжелым течением заболевания (p < 0.01), что можно объяснить более выраженной экспрессией (на фоне выраженного воспаления) адгезивных молекул на эпителиоцитах и эндотелиоцитах, препятствующих попаданию клеток в просвет бронхиального дерева, а также развитием субэпителиального фиброза и эпителиальной метаплазии. Жизнеспособность клеток БАС была достоверно ниже, чем у больных 2-й группы и в контроле (p < 0.001), на цитологических препаратах они часто располагались в виде «голых ядер». Наиболее значительное снижение процента «живых клеток» отмечено при тяжелом течении (p < 0.01). Относительное содержание альвеолярных макрофагов (АМ) у больных ПА варьировало в широких пределах (от 5 до 64 %), будучи в среднем значительно ниже, чем в контроле и у больных 2-й группы (p < 0.001). Именно этот тип клеток является основным (80-90 % от всех клеток) в норме в БАС. Снижение содержания АМ у больных ПА свидетельствовало о нарушении их регуляторной роли. Отмечена тенденция к уменьшению у больных ПА и относительного содержания лимфоцитов

Таблииа

Показатели цитологического исследования БАС

| Содержание клеток | Контрольная группа $(n = 10)$ | 1-я группа (n = 41) | 2-я группа (n = 36) |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Общее содержание, 106/л | $0,682 \pm 0,021$ | 1,335 ± 0,043* | 1,829 ± 0,031***,^ |
| Жизнеспособность клеток, % | $63,671 \pm 5,652$ | 44,902 ± 1,122*** | 53,500 ± 3,211*,^^^ |
| Нейтрофилы, % | $3,392 \pm 0,791$ | 28,366 ± 1,542*** | 16,66 ± 3,214***,^^^ |
| Альвеолярные макрофаги, % | $85,211 \pm 2,435$ | 36,056 ± 7,458*** | 53,057 ± 7,61***,^^^ |
| Лимфоциты, % | $8,923 \pm 2,012$ | $7,389 \pm 2,924$ | $11,508 \pm 4,044$ |
| Эозинофилы, % | 0 | 3,021 ± 0,534** | 6,772 ± 1,492***,^^ |
| Клетки плоского эпителия | 0 | 9,585 ± 0,811** | 5,688 ± 0,162^^^ |
| метаплазированные, % | | | |
| Клетки бронхиального эпителия | 0 | $13,0 \pm 1,274**$ | $7,469 \pm 0,86^{\land \land \land}$ |
| с признаками дистрофии, % | | | |

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при p < 0.05, ** – при p < 0.01, *** – при p < 0.01) и 1-й группы (^ – при p < 0.05, ^^ – при p < 0.01, ^^^ – при p < 0.01).

в БАС. Известно, что снижение относительного числа лимфоцитов и альвеолярных макрофагов в БАС служит косвенным признаком так называемого численного «лимфоцитарно-макрофагального дефицита», что может рассматриваться как маркер нарушения местной антимикробной защиты бронхов [6].

Анализ цитограммы БАС у больных ПА показал повышение содержания нейтрофильных лейкоцитов по сравнению с контролем и больными 2-й группы (p < 0.001) (см. таблицу). Известно, что нейтрофилы в воспалительных реакциях выступают как клетки-эффекторы в системе каскадных реакций взаимодействия с лимфоцитами, макрофагами, тромбоцитами. Увеличение доли нейтрофилов в БАС больных ПА позволило не только подтвердить наличие воспаления, но и выявить взаимосвязь между числом нейтрофилов и активностью воспаления в бронхах - количество нейтрофилов коррелировало со степенью активности эндобронхита (r = 0.541; p < 0.01). Большинство исследователей значительную роль в формировании аллергической воспалительной реакции отводят эозинофилам как клеткам, которые не только способны индуцировать повреждение эпителия и оказывать потенцирующее действие на ГР дыхательных путей, но и являются источником различных цитокинов и медиаторов воспаления [7, 8]. Содержание эозинофилов у больных ПА было ниже, чем у больных 2-й группы (p < 0.01), но выше, чем в контроле (p < 0.01). Некоторое уменьшение содержания эозинофилов в БАС больных ПА по сравнению с пациентами 2-й группы говорит о том, что в развитии воспалительного процесса в бронхах при данной патологии роль аллергии не столь значительна, как при других вариантах. Другой отличительной чертой цитологии БАС больных ПА было достоверно большее число клеток метаплазированного плоского и бронхиального эпителия с признаками дистрофии по сравнению с больными 2-й группы (p < 0.01; p < 0.001). Известно, что десквамация эпителиальных клеток в просвет бронхов является классическим гистопатологическим признаком БА и коррелирует с выраженностью гиперчувствительности бронхов [4].

Выявлено, что с утяжелением заболевания количество АМ и лимфоцитов снижается, а содержание нейтрофилов и эозинофилов, напротив, повышается, причем наблюдается более выраженный прирост числа нейтрофилов, свидетельствуя о том, что содержание нейтрофилов является более достоверным критерием в оценке тяжести течения ПА. Отмечена корреляционная зависимость между результатами цитологического исследования БАС и мокроты. Микроскопическое исследование выявило значительные различия в клеточном составе мокроты больных ПА по сравнению с контролем и больными 2-й группы. У пациентов 1-й группы отмечено статистически значимое повышение содержания клеток плоского и цилиндрического эпителия по сравнению с контролем и больными 2-й группы (максимально при средней степени тяжести заболевания), а также нейтрофилов (максимально при тяжелой степени и при эндогенной форме). Содержание АМ у больных ПА было меньше, чем в контроле (p < 0.01) и у больных 2-й группы (p < 0.05), наиболее выраженное снижение отмечено у пациентов с тяжелой степенью и при экзогенной форме. Число эозинофилов у больных ПА было выше, чем в контрольной группе (p < 0.01), но ниже, чем у больных 2-й группы (p < 0.001). Наибольшее количество эозинофилов отмечено при средней степени тяжести и при экзогенной форме заболевания. Количество кристаллов Шарко-Лейдена и спиралей Куршмана было достоверно ниже у больных ΠA , чем у больных 2-й группы (p < 0.001; p < 0.01).

выводы

- 1. В формировании ПА имеет значение сочетанное воздействие аллергических и неаллергических факторов с преобладающей ролью последних и особенно хронической персистирующей бронхолегочной инфекции.
- 2. Для ПА характерно изначально тяжелое, нестабильное и нередко атипичное течение с частыми затяжными обострениями, раннее формирование гормонозависимости и развитие быстропрогрессирующей дыхательной и легочно-сердечной недостаточности, приводящих к инвалидизации больных, наличие сопутствующих заболеваний, затрудняющих диагностику и ограничивающих возможности лекарственной терапии.
- 3. Цитологическое и бактериологическое исследование БАС и мокроты показало, что для больных ПА характерным признаком является развитие эозинофильно-нейтрофильного воспаления с преобладанием последнего компонента, снижение общего цитоза и жизнеспособности клеток, наличие лимфоцитарно-макрофагального дефицита, увеличение числа клеток бронхиального эпителия с признаками дистрофии, метаплазированного плоского эпителия и наличие микрофлоры. Основными клетками-эффекторами при ПА являются нейтрофилы, действие которых усиливается другими элементами респираторной системы, а также персистирующими микроорганизмами. Более выраженное увеличение доли нейтрофилов в БАС и мокроте по сравнению с эозинофилами у больных с тяжелым течением свидетельствует о том, что содержание нейтрофилов является более достоверным критерием в оценке тяжести течения ПА.
- 4. ПА характеризуется выраженным нарушением бронхиальной проходимости генерализованного характера, приводящим к увеличению бронхиального сопротивления и статических объемов. Характерной особенностью бронхообструктивного синдрома при ПА является его слабая обратимость, обусловленная незначительной ролью бронхоспазма, преобладанием отечно-секреторного компонента, развитием необратимых структурных изменений в стенке бронхов (ремоделирование) и резистентности адренорецепторов к симпатомиметикам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ.; ред. А.С. Белевский. М.: Российское респираторное общество, 2012. 108 с.
- 2. *Чучалин А.Г.* Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии // Пульмонология. 2001. (2). 6–11.
- 3. *Barnes. P.J., Chung K.F., Page C.P.* Inflammatory mediators of asthma: an update // Pharmacol. Rev. 1998. 50, 515–596.
- 4. Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. 161. 1720–1745.
- 5. *Grigoraș A., Grigoraș C.C., Mihaescus T. et al.* Neutrophilic inflammation-indicative of asthma severity // Pneumologia. 2010. 59. (1). 13–18.
- 6. Humbles A.A., Lloyd C.M., McMillan S.J. et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling // Science. 2004. 305. (5691). 1776–1779.
- 7. Kumar R.K., Webb D.C., Herbert C., Foster P.S. Interferon-gamma as a possible target in chronic asthma // Inflamm. Allergy Drug. Targets. 2006. 5. (4). 253–256.
- 8. Kumar R.K., Yang M., Herbert C., Foster P.S. Interferon-gamma, pulmonary macrophages and airway responsiveness in asthma // Inflamm. Allergy Drug. Targets. 2012. 11. (4). 292–297.
- 9. *Jacoby D.B.*, *Costello F.M.*, *Fryer A.D.* Eosinophil recruitment to the airway nerves // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. 107. (2). 200–210.
- 10. *Mann B.S., Chung K.F.* Blood neutrophil activation markers in severe asthma: lack of inhibition by prednisolone therapy // Respir. Res. 2006. 7. http://respiratory-research.com/content/7/1/59.
- 11. *Miller M.R.*, *Hankinson J.*, *Brusasco V. et al.* Standardisation of spirometry // Eur. Respir. J. 2005. 26. 319–338.
- 12. Nakagome K., Matsushita S., Nagata M. Neutrophilic inflammation in severe asthma // Int. Arch. Allergy Immunol. 2012. 158. (Suppl. 1). 96–102.
- 13. *Pepe C., Foley S., Shannon J.* Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. 116. (3). 544–549.
- 14. *Roitt I.M.* Immunology, physiology, pathology and clinic of bronchial asthma. London: Blackwell Scientific, 1999. 266 p.
- 15. Saeed W., Badar A., Hussain M., Aslam M. Eosinophils and eosinophil products in asthma // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. 2002. 14. (4). 49–55.
- 16. *Smith H.* Asthma, inflammation, eosinophils and bronchial hyperresponsiveness // Clin. Exp. Allergy. 2002. 22. 187–197.
- 17. Wenzel S. Severe asthma in adults // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. 172. 149–160.

INFLUENCE OF BRONCHIAL ASTHMA DEBUT ON ITS COURSE CLINICAL FUNCTIONAL PECULIARITIES

Lyubov Mikhaylovna KUDELYA^{1,2}, Lidiya Dmitrievna SIDOROVA², Lyudmila Nikolaevna MOZHINA², Elena Gennadyevna TIKHOMIROVA², Tatyana Vladimirovna MANZHILEEVA²

452 patients with bronchial asthma were subjected to clinical-functional and immunological check-up. All of them were divided into two groups: the first group consists of 286 patients with the disease first manifestation after the age of 40 year i.e. people with late asthma, the second group consists of 166 patients with bronchial asthma debut before the age of 40. Our investigation showed that the late asthma has severer instable course and often atypical clinical manifestation. Eosinophyli-neutrophilic inflammation development is a specific marker of late asthma. Diagnostic and prognostic markers of late asthma were developed. The treatment programs were elaborated in consideration of the clinical functional and immunological peculiarities.

Key words: late asthma, bronchoscopy, bronchoalveolar lavage.

Kudelya L.M. – doctor of medical sciences, professor, honored physician of the RF, head of pulmonological department, professor of the internal diseases chair, chief pulmonologist of the Novosibirsk region, e-mail: oxy80@mail.ru

Sidorova L.D. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, honored scientist, professor of the internal diseases chair

Mozhina L.N. – candidate of medical sciences, associate professor of the internal diseases chair

Tikhomirova E.G. – candidate of medical sciences, assistant of internal diseases chair

Manzhileeva T.V. – candidate of medical sciences, assistant of internal diseases chair

¹ Novosibirsk State Regional Clinical Hospital 630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasniy av., 52

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУР ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИГЛАУКОМНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ЛАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ БИОМИКРОСКОПИИ

Алия Ергалиевна НУРЛАНБАЕВА¹, Анжелла Жановна ФУРСОВА², Анна Аркадьевна ГУСАРЕВИЧ³, Ольга Геннадьевна ФЕНЬКОВА², Ольга Геннадьевна ГУСАРЕВИЧ^{1,2}, Светлана Владимировна АЙДАГУЛОВА¹

Цель исследования – с помощью ультразвуковой биомикроскопии оценить изменения переднего отрезка глаза у пациентов с рефрактерной глаукомой, применяющих местные гипотензивные препараты различных групп. Материал и методы: 108 глаз 104 пациентов, разделенные на три группы в зависимости от уровня внутриглазного давления и гипотензивной терапии. Результаты и обсуждение. В постоперационном периоде в зоне оперативного вмешательства высота фильтрационной подушки не имела достоверных отличий от контрольной группы при использовании комбинированной терапии. Показатели толщины конъюнктивального и склерального лоскутов могут служить лишь косвенными маркерами повышенного внутриглазного давления.

Ключевые слова: рефрактерная глаукома, антиглаукомная операция, ультразвуковая биомикроскопия, местная гипотензивная терапия.

Для снижения уровня внутриглазного давления (ВГД) при глаукоме в настоящее время применяют 5 групп препаратов с местным гипотензивным эффектом. Из них, с учетом достаточной эффективности и небольшого количества нежелательных побочных проявлений, наиболее часто используют антагонисты β-адренорецепторов (β-блокаторы), аналоги простагландинов и ингибиторы карбоангидразы (наряду с α-адренергическими агонистами и М-холиномиметиками). Благодаря комплементарности препаратов в снижении ВГД, их используют в различных сочетаниях — и эмпирически подбираемых, и в виде комбинированных лекарственных форм [3, 7, 8].

Наряду с гипотензивным действием, местные антиглаукомные препараты оказывают неблагоприятное воздействие на структуры переднего отрезка глаза, вызывая развитие синдрома «сухого глаза», гиперемию конъюнктивы, структурные изменения роговицы и другие осложнения [1]. Как правило, пациенты с рефрактерной глаукомой, характеризующиеся ускоренным рубцеванием зоны оперативного вмешательства и сокращением периода компенсации уровня ВГД, нуждаются в комбинированной медикаментозной терапии для предотвращения прогрессирования глаукомного процесса [4, 5]. Однако проблема выбора местной медикаментозной терапии пациентов с рефрактерной открытоугольной глаукомой остается недостаточно изученной [7, 10].

В раннем послеоперационном периоде применяют ультразвуковую биомикроскопию (УБМ), которая позволяет выявить внутриглазную гипертензию и определить показания к консервативной терапии, а также обосновать объем повторного

Нурланбаева А.Е. – аспирант кафедры офтальмологии

Фурсова А.Ж. – д.м.н., зав. офтальмологическим отделением

Гусаревич А.А. – к.м.н., врач-офтальмолог

Фенькова О.Г. – к.м.н., врач-офтальмолог

Гусаревич О.Г. – д.м.н., проф., проф. кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, куратор офтальмологического отделения ГБУЗ НСО Государственная областная клиническая больница

Айдагулова С.В. – д.б.н., проф., зав. лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ЦНИЛ, e-mail: a_sv@ngs.ru

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

³ НУЗ Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» 630003, г. Новосибирск, Владимировский спуск, 2a

хирургического вмешательства с ревизией зоны предшествующей антиглаукомной операции и определить необходимость проведения повторной операции в другом сегменте глазного яблока [9, 11, 12].

Цель исследования — с помощью УБМ оценить структурные изменения переднего отрезка глаза у пациентов с рефрактерной глаукомой, применяющих для снижения уровня ВГД местные препараты различных групп.

МАТЕРИАЛ И МЕТОЛЫ

Выполнено офтальмологическое исследование результатов хирургического лечения 108 глаз 104 пациентов (74 мужчины и 30 женщин) в возрасте от 53 до 82 лет ($68,6\pm0,8$ года) с диагнозом «рефрактерная открытоугольная глаукома», которым выполнены две и более антиглаукомные операции проникающего типа.

В зависимости от уровня ВГД в послеоперационном периоде (сроком от 2 мес. до 3 лет) пациенты разделены на следующие группы сопоставимого возраста. Первая группа (контрольная) — 20 пациентов (21 глаз), которым проведена одна антиглаукомная операция, со стабильной компенсацией ВГД ($16,4\pm0,51$ мм рт. ст.), не нуждающихся в применении местных гипотензивных препаратов в отличие от больных 2-й и 3-й групп. Во 2-ю группу вошли 42 пациента (43 глаза) с компенсированным ВГД (среднее значение ВГД $21,8\pm0,33$ мм рт. ст.); в 3-ю группу — 41 пациент (44 глаза) с декомпенсированным ВГД ($31,7\pm0,69$ мм рт. ст.).

В позднем послеоперационном периоде пациенты 2-й и 3-й групп длительно применяли местные гипотензивные лекарственные препараты и их комбинации: аналоги простагландинов (по 11 глаз пациентов), β-блокаторы (10 и 11 глаз), сочетание аналогов простагландинов и β-блокаторов (по 12 глаз), сочетание β-блокаторов и ингибиторов карбоангидразы (по 10 глаз), т. е. каждая группа была разделена на 4 подгруппы.

Комплексное офтальмологическое обследование включало в себя визометрию, рефрактометрию, периметрию по Ферстеру, биомикроскопию, микрогониоскопию линзой Гольдмана, прямую офтальмоскопию и аппланационную тонометрию тонометром Маклакова (10 г). С помощью УБМ исследовали параметры переднего отрезка глаза с акцентом на состояние дренажной системы глаза; использовали ультразвуковой измерительный комплекс Асситоте В-scan plus (США) с ультразвуковым биомикроскопом, частота датчика 40 МГц. Обращали особое внимание на следующие ультразвуковые параметры:

толщину конъюнктивального лоскута, толщину фиброзной оболочки (суммарный показатель толщины склерального лоскута и роговицы), а также высоту фильтрационной подушки.

При оценке толщины роговицы использовали следующую классификацию [2]: «ультратонкая» (менее 480 мкм), тонкая (481–520 мкм), «нормальная» (521-560 мкм), «толстая» (561-600 мкм) и «ультратолстая» (более 600 мкм). Параметры фильтрационной подушки определяли в соответствии с новой классификацией изменения путей оттока внутриглазной жидкости А.Г. Щуко и соавт. [6]: 0 баллов - границы подушки не дифференцируются; плоская фильтрационная подушка с дифференцируемыми границами и гиперэхогенным (1 балл) и гипоэхогенным (2 балла) содержимым; 3 балла – крупнокистозная и 4 балла - мелкокистозная подушка с четкими границами; 5 баллов - классическая фильтрационная подушка с гипо- и эхогенным содержимым.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m) и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стъюдента, достоверными считали результаты при p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

УБМ переднего отрезка глаза у пациентов, использующих в отдаленном послеоперационном периоде местные гипотензивные препараты и их сочетания (рис. 1), позволила оценить в различной степени выраженные изменения структур глаза, характеризующих состояние конъюнктивы и фиброзной оболочки, а также пути оттока ВГЖ (фильтрационную подушку).

По данным УБМ, у пациентов контрольной группы толщина конъюнктивального лоскута составила 0.80 ± 0.05 мм (рис. 2), что достоверно превышала этот показатель во всех подгруппах обеих групп наблюдения, за исключением пациентов 2-й группы, использующих комбинированную гипотензивную терапию β-блокаторами и ингибиторами карбоангидразы, у которых он в 2 раза и более превышал таковой у пациентов других подгрупп. При этом толщина конъюнктивального лоскута у пациентов 2-й группы с компенсированным ВГД всегда достоверно ($p \le 0.01$ и $p \le 0,001$) превосходила показатели пациентов 3-й группы с декомпенсированным ВГД. Следует отметить, что данный параметр отражает адекватную степень компенсации ВГД: у пациентов 2-й группы с компенсированным ВГД, принимающих β-блокаторы и ингибиторы карбоангидразы,

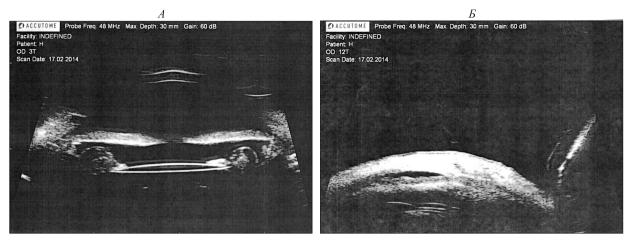


Рис. 1. Ультразвуковая биомикроскопия переднего отрезка правого глаза пациента Н. 70 лет с диагнозом «рефрактерная глаукома III в стадии» после двух антиглаукомных операций. Декомпенсированное ВГД (28 мм рт. ст.): А — визуализация роговицы, радужки, открытого угла передней камеры глаза, глубины передней камеры, задней камеры глаза и интраокулярной линзы; Б — зона оперативного вмешательства через 6 мес. после 2-й антиглаукомной операции проникающего типа: облитерация интрасклеральной полости, плоская фильтрационная подушка

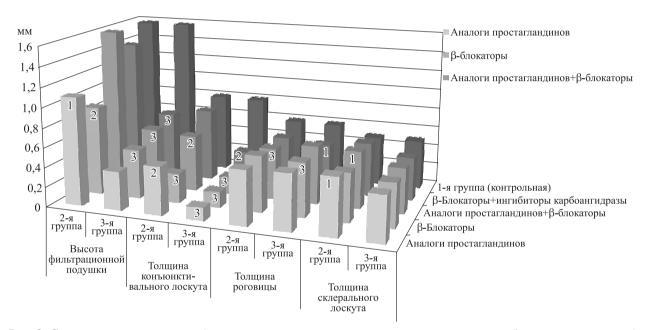


Рис. 2. Сравнительный анализ средних параметров послеоперационной ультразвуковой биомикроскопии переднего отрезка глаза у пациентов с компенсированным (2-я группа) и декомпенсированным (3-я группа) внутриглазным давлением, использующих местные гипотензивные препараты или их сочетания. $1-p \le 0.05$, $2-p \le 0.01$, $3-p \le 0.001$ при сравнении с контрольными показателями

толщина конъюнктивального лоскута составила 0.74 ± 0.03 мм, в наибольшей мере приближаясь к контрольному значению.

УБМ-параметры фиброзной оболочки глаза, состоящей из роговицы и склерального лоскута, у пациентов с рефрактерной глаукомой 2-й и 3-й групп были изменены в меньшей степени, чем конъюнктивальный лоскут. Толщина роговицы у пациентов контрольной группы составила $0.596 \pm 0.10\,$ мм, что соответствует критерию «толстой» роговицы по классификации [2] и

одновременно не отличается от показателя пациентов 3-й группы с декомпенсированным ВГД, использующих аналоги простагландинов $(0,575\pm0,01\text{ мм})$ и их сочетание с β -блокаторами $(0,593\pm0,03\text{ мм})$; кроме того, толстая роговица отмечена у пациентов с компенсированным ВГД, применяющих монотерапию β -блокаторами $(0,570\pm0,04\text{ мм})$. При этом в других подгруппах толщина роговицы характеризовалась как «нормальная» в соответствии с классификацией, и лишь в одной подгруппе из восьми расценива-

лась как «тонкая» $(0,499 \pm 0,04 \text{ мм})$, что отражает достаточно широкую вариабельность этого показателя у пациентов с рефрактерной глаукомой.

УБМ-показатели толщины склерального лоскута у пациентов с компенсированным ВГД (2-я группа) достоверно не отличались от показателя пациентов контрольной группы; при этом у пациентов 3-й группы с декомпенсированным ВГД, независимо от применяемых местных гипотензивных препаратов, она была меньшей, чем в остальных группах (см. рис. 2).

Анализ показателей высоты фильтрационной подушки с помощью УБМ продемонстрировал наиболее высокую информативность этого параметра для оценки функционирования искусственно созданных путей оттока ВГЖ при рефрактерной глаукоме. У пациентов контрольной группы высота фильтрационной подушки составила $1,58 \pm 0.03$ мм, у пациентов 2-й группы с компенсированным ВГД $-1,10 \pm 0,11$ мм при монотерапии аналогами простагландинов ($p \le 0.05$), 0.90 ± 0.06 мм при лечении β -блокаторами $(p \le 0.01)$, 1,60 ± 0,01 и 1,40 ± 0,07 мм при лечении сочетанием аналогов простагландинов и β-блокаторов, а также сочетанием β-блокаторов и ингибиторов карбоангидразы соответственно. Аналогичные показатели пациентов 3-й группы составили 0.40 ± 0.11 ; 0.50 ± 0.06 ; 0.60 ± 0.02 и 0.67 ± 0.09 мм соответственно, что достоверно $(p \le 0.001)$ меньше по сравнению с контрольной группой.

С учетом классификации [6], при использовании комбинированной терапии у пациентов 2-й группы высота фильтрационной подушки достигала среднего значения контрольной группы; она оценивалась в 5 баллов, значимо превосходя соответствующий показатель каждой из подгрупп 3-й группы. При этом монотерапия демонстрировала невысокую эффективность лечения в обеих группах (1-2 балла): высота фильтрационной подушки у пациентов 2-й группы по сравнению с показателем контрольной группы была меньшей при применении аналогов простагландинов в 1,4 раза, при применении β-блокаторов – в 1,75 раза. В 3-й группе высота фильтрационной подушки была снижена по сравнению с контрольной группой в несколько раз, что свидетельствовало о несостоятельности путей оттока ВГЖ и неэффективности как моно-, так и сочетанной консервативной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с рефрактерной глаукомой, использующих в послеоперационном периоде местные гипотензивные препараты различных

групп и их сочетания (аналоги простагландинов, β -блокаторы, комбинацию аналогов простагландинов и β -блокаторов, комбинацию β -блокаторов и ингибиторов карбоангидразы) с помощью УБМ исследованы изменения структур переднего отрезка глаза.

Среди изученных УБМ-параметров (высота фильтрационной подушки и толщина конъюнктивального лоскута, склерального лоскута и роговицы) наибольшей информативностью обладает показатель высоты фильтрационной подушки, непосредственно отражающий функциональное состояние путей оттока ВГЖ. Показатели толщины конъюнктивального и склерального лоскутов у пациентов с рефрактерной глаукомой могут служить лишь косвенными маркерами нарушенного ВГД. Наконец, УБМ-параметр толщины роговицы подвержен значительным колебаниям, отражающим, в первую очередь, конституциональные особенности глаз пациентов, и не может служить показателем как внутриглазной гипертензии, так и эффективности местной моно- и комбинированной гипотензивной терапии.

В целом, в послеоперационном периоде у пациентов с рефрактерной открытоугольной глаукомой в зоне антиглаукомного оперативного вмешательства высота фильтрационной подушки не имела достоверных отличий от величины соответствующего УБМ-параметра пациентов контрольной группы при использовании комбинированной терапии — сочетания β-блокаторов с аналогами простагландинов или ингибиторов карбоангидразы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Астахов С.Ю., Грабовецкий В.Ф., Нефедова Д.М., Ткаченко Н.В. Преимущества и недостатки гипотензивных капель без консервантов // Офтальмол. ведомости. 2011. 4. (2). 95–97.
- 2. Балашевич Л.И., Качанов А.Б., Никулин С.А. и др. Влияние толщины роговицы на пневмотонометрические показатели внутриглазного давления // Офтальмохирургия. 2005. (1). 31–33.
- 3. Гусаревич О.Г., Гусаревич А.А., Нурланбаева А.Е., Айдагулова С.В. Медикаментозная терапия рефрактерной глаукомы: настоящее и будущее // РМЖ Клин. офтальмология. 2014. (2). 64–68.
- 4. Кулешова О.Н., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В. Анализ морфологических изменений юкстаканаликулярной ткани и склеры по операционному материалу при первичной ювенильной и открытоугольной глаукоме // Офтальмохирургия. 2008. (3). 12–15.
- 5. Фенькова О.Г., Фурсова А.Ж., Гусаревич О.Г. Клинико-морфологические и функциональные критерии оценки степени тяжести врожденной глаукомы // РМЖ Клин. офтальмология. 2011. (2). 56–58.

- 6. Щуко А.Г., Жукова С.И., Юрьева Т.Н. Ультразвуковая диагностика в офтальмологии. М.: Офтальмология, 2013. 128 с.
- 7. Bettin P., Di Matteo F. Glaucoma: present challenges and future trends // Ophthalmic Res. 2013. 50. (4). 197–208.
- 8. *Dreer L.E., Girkin C., Mansberger S.L.* Determinants of medication adherence to topical glaucoma therapy // J. Glaucoma. 2012. 21. (4). 234–240.
- 9. *Golez E., Latina M.* The use of anterior segment imaging after trabeculectomy // Semin. Ophthalmol. 2012. 27. (5-6). 155–159.
- 10. *Kerr N.M., Patel H.Y., Chew S.S. et al.* Patient satisfaction with topical ocular hypotensives // Clin. Exp. Ophthalmol. 2013. 41. (1). 27–35.
- 11. *Mostafavi D., Nagel D., Danias J.* Haptic-induced postoperative complications. Evaluation using ultrasound biomicroscopy // Can. J. Ophthalmol. 2013. 48. (6). 478–481.
- 12. *Salim S., Dorairaj S.* Anterior segment imaging in glaucoma // Semin. Ophthalmol. 2013. 28. (3). 113–125.

STUDY OF THE ANTERIOR EYE SEGMENT STRUCTURES IN APPLYING OF ANTIGLAUCOMA DRUGS ACCORDING TO THE ULTRASOUND BIOMICROSCOPY

Aliya Ergalievna NURLANBAYEVA¹, Anzhella Zhanovna FURSOVA², Anna Arkad'evna GUSAREVICH³, Ol'ga Gennad'evna FEN'KOVA², Ol'ga Gennad'evna GUSAREVICH^{1,2}, Svetlana Vladimirovna AIDAGULOVA¹

- ¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52
- ² State Novosibirsk Regional Clinical Hospital 630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130
- ³ Road Clinical Hospital 630003, Novosibirsk, Vladimirovskiy spusk str., 2a

Objective: Using ultrasound biomicroscopy to evaluate the anterior eye segment changes of patients with refractory glaucoma applying local hypotensive drugs of different groups. Material and methods: 108 eyes of 104 patients divided into three groups depending on the level of intraocular pressure and hypotensive therapy. Results and discussion: The filtering bleb height in the area of filtration surgery did not have the significant difference from the control group at complex therapy in the postoperative period. UBM-indicators of conjunctival and scleral flaps thicknesses may serve only as indirect markers of elevated intraocular pressure.

Key words: refractory glaucoma, antiglaucoma surgery, ultrasound biomicroscopy, local hypotensive therapy.

Nurlanbayeva A.E. – postgraduate student, ophthalmologist

Fursova A.Zh. – doctor of medical sciences, head of the ophthalmology department, ophthalmologist

Gusarevich A.A. – candidate of medical sciences, ophthalmologist

Fen'kova O.G. – candidate of medical sciences, ophthalmologist

Gusarevich O.G. – doctor of medical sciences, professor of the chair of ophthalmology, ophthalmologist

Aidagulova S.V. – doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory for cellular biology and fundamental basis of reproduction, e-mail: a sv@ngs.ru

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ОРБИТАЛЬНОГО КРОВОТОКА В РАЗВИТИИ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОРЕТИНОПАТИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ ВРОЖДЕННОЙ ГЛАУКОМОЙ

Ольга Геннадьевна ФЕНЬКОВА¹, Анжелла Жановна ФУРСОВА¹, Алия Ергалиевна НУРЛАНБАЕВА², Ольга Геннадьевна ГУСАРЕВИЧ^{1,2}

¹ ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования — определение патогенетической значимости изменений артериального орбитального кровотока у детей с врожденной глаукомой в развитии у них глаукомной нейроретинопатии. Материал и методы: проведен сравнительный анализ электрофизиологических и допплерографических показателей у 42 детей с врожденной глаукомой и 20 детей контрольной группы. Результаты и обсуждение. У детей с врожденной глаукомой снижены показатели регионарного глазного кровотока. Установлена положительная корреляционная вза-имосвязь между дефицитом регионарного глазного кровоснабжения и функциональной активностью сетчатки.

Ключевые слова: врожденная глаукома, электроретинограмма, орбитальный кровоток.

В нозологической структуре заболеваний органа зрения у детей, приводящих к необратимой слепоте и слабовидению, преобладает врожденная патология, обусловленная как нарушениями внутриутробного развития, так и наследственными факторами [5, 7–9].

Врожденная глаукома — одна из наиболее тяжелых форм детской офтальмопатологии, в результате развития которой в 2,5—7 % случаев возникают слепота и слабовидение [1, 5, 6, 9]. В Российской Федерации на долю врожденной глаукомы приходится в среднем до 0,1 % заболеваний [1, 6, 9]. Медико-социальная значимость данной офтальмопатологии высока, так как ей страдают дети, в то время как до 90 % информации от внешнего мира ребенок получает через зрительный анализатор [6]. Полноценная зрительная информация стимулирует развитие центров головного мозга, отвечающих за формирование интеллекта человека [2, 6].

Неослабевающий интерес офтальмологов к врожденной глаукоме во многом объясняется разнообразием клинических проявлений, сложностью патогенеза и необратимостью последствий этого заболевания [1, 2, 9]. Согласно общепринятой теории, причиной данного заболевания является аномалия развития дренажной системы глаза, а клинико-морфологические и функциональные признаки обусловлены ретенцией внутриглазной жидкости и повышением внутриглазного давления [3, 4, 6, 8–12]. Тем не менее патогенез поражения сетчатой оболочки глаза, приоритетность причин развития глаукомной оптической нейроретинопатии при врожденной глаукоме до конца не ясны и требуют дальнейшего изучения [8].

Таким образом, несмотря на исследования, направленные на изучение этиологии, патогенеза, диагностики и лечения врожденной глаукомы, проблема этого заболевания остается актуальной и требует дальнейшего изучения [3, 5, 7, 9]. В каждом из этих направлений имеются неиспользованные возможности, и каждое из них важно для получения и сохранения полноценного зрения у ребенка с врожденной глаукомой [7, 9]. Все вышеперечисленное определило цель исследования — изучить состояние артериальной орбитальной гемодинамики у детей с врожденной глаукомой, определить патогенетическую значи-

Фенькова О.Г. – к.м.н., врач-офтальмолог, e-mail: rakurs4@yandex.ru

Фурсова А.Ж. - д.м.н., зав. офтальмологическим отделением, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

Нурланбаева А.Е. – аспирант кафедры офтальмологии, e-mail: Aliya 84 84@mail.ru

Гусаревич О.Г. – д.м.н., проф., проф. кафедры офтальмологии, e-mail: olga.gusarevich@gmail.com

мость изменений артериального орбитального кровотока у детей с врожденной глаукомой в развитии у них глаукомной оптической нейроретинопатии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 62 ребенка в возрасте от 7 месяцев до 14 лет (122 глаза). В соответствии с определенной целью исследования были сформированы две клинические группы, в первую вошли 42 ребенка (82 глаза) с первичной врожденной глаукомой с нормализованным офтальмотонусом в возрасте от 7 месяцев до 14 лет, во вторую (контрольную) – 20 детей (40 глаз) без офтальмологической, сердечно-сосудистой и неврологической патологии в возрасте от 5 до 14 лет. Для оценки состояния кровотока в глазничной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) обследование проводили на многофункциональной ультразвуковой диагностической системе Sonoline G40 («Siemens», Германия) методом цветового дуплексного картирования. Электрофизиологическое обследование выполняли с помощью прибора «Электроретинограф» научно-медицинской фирмы MBN (г. Москва). Биопотенциалы сетчатой оболочки глаза нерва регистрировали следующими электрофизиологическими методиками: общая электроретинограмма (ЭРГ), ритмическая ЭРГ, макулярная ЭРГ, осцилляторные потенциалы (ОП), ЭРГ на длительный стимул.

Результаты статистической обработки материала представлены в виде средних арифметических величин (M) и их ошибки (SE). Для проверки нормальности распределения данных использовали W-критерий Шапиро — Уилка. При

анализе результатов допплерографического и электрофизиологического обследования оценку статистической значимости различий между совокупностями вариантов определяли с помощью t-критерия Стъюдента для независимых выборок. Для варианта допплерографических и электрофизиологических показателей оценивали коэффициенты корреляции и их статистическую значимость (p < 0.05) по Пирсону.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖЛЕНИЕ

В группе детей с первичной врожденной глаукомой отмечен умеренный регресс амплитуды общей ЭРГ в среднем от 11 до 18 %, обусловленный наличием функциональных нарушений со стороны фоторецепторных и биполярных клеток периферических отделов сетчатой оболочки глаза (p < 0.05) (табл. 1). При количественном анализе показателей электроретинографического обследования детей данной клинической группы также было установлено снижение амплитуды основной волны фликер ЭРГ в 1,5 раза (p < 0.05), локальной ЭРГ на все три хроматических стимула в 1,4 раза (p < 0.05), общего индекса ОП в 1,6 раза (p < 0.05), депрессия on- и off-ответов ЭРГ на длительный стимул в 1,9 и 2,6 раза соответственно (p < 0.05) (см. табл. 1). Субнормальный ответ локальной и фликер ЭРГ, угнетение off- и on-ответов ЭРГ на длительный стимул свидетельствуют об угнетении биоэлектрической активности наружных слоев центральных отделов сетчатой оболочки глаза [3, 4, 10, 13]. Снижение общего индекса ОП, появление патологической конфигурации ранних и поздних компонентов указывают на возникновение ишемии в наружных и внутренних слоях сетчатой оболочки глаза, а также на наличие

Результаты электроретинографического обследования детей

| Методы ЭРГ | Амплитуда, мкВ | | | |
|---------------------------|------------------------|------------------------|--|--|
| | 1-я клиническая группа | 2-я клиническая группа | | |
| Общая ЭРГ | 230,01 ± 1,68* | $280,62 \pm 3,45$ | | |
| Локальная ЭРГ: | | | | |
| красный стимул | $12,51 \pm 0,17*$ | $17,37 \pm 0,21$ | | |
| зеленый стимул | $22,19 \pm 0,21*$ | $31,75 \pm 0,46$ | | |
| синий стимул | $46,06 \pm 0,57*$ | $65,4 \pm 0,45$ | | |
| Фликер ЭРГ | 26,37 ± 0,36* | $38,15 \pm 0,35$ | | |
| ЭРГ на длительный стимул: | | | | |
| оп-ответ | $19,01 \pm 0,25*$ | $36,47 \pm 0,37$ | | |
| off-ответ | $14,43 \pm 0,20*$ | $37,62 \pm 0,47$ | | |
| Осцилляторные потенциалы | $10,60 \pm 0,13*$ | $17,01 \pm 0,27$ | | |

Примечание. Здесь и в табл. 2*- отличие от величины соответствующего показателя 2 клинической группы статистически значимо при p < 0.05.

Таблица 1

 Таблица 2

 Результаты допплерографического обследования артериального орбитального кровотока

| Исследуемый | 1-я клиниче | ская группа | 2-я клиническая группа | | |
|----------------------|-------------------|------------------|-----------------------------------|--------------------------|--|
| кровеносный сосуд | | | Линейная скорость кровотока, см/с | Индекс резистентности | |
| ГА | $38,71 \pm 1,32$ | $0.76 \pm 0.02*$ | $38,64 \pm 1,08$ | 0.73 ± 0.02 | |
| ЦАС | $12,54 \pm 0,64*$ | $0,72 \pm 0,03*$ | $15,03 \pm 1,39$ | $0,64 \pm 0,08$ | |
| ЗКЦА | $13,54 \pm 0,48*$ | $0,59 \pm 0,01*$ | $16,27 \pm 2,21$ | $0,54 \pm 0,02$ | |

существующей межнейрональной ретинальной дезорганизации и на возможную гибель нейронов [3, 4, 10, 11, 13]. Во второй (контрольной) клинической группе детей биоэлектрической активности центральных и периферических отделов сетчатки не установлено.

При сравнительном анализе результатов допплерографического обследования артериального орбитального кровотока в обеих клинических группах были отмечены явные различия в состоянии кровотока сосудов глаза (табл. 2). В сравнении с контрольной группой у детей с первичной врожденной глаукомой была снижена линейная скорость кровотока в бассейне ЦАС (на 16,6 %, p < 0.05) и ЗКЦА (на 16,8 %, p < 0.05), а также повышен индекс резистентности (на 11,1 и 8,5 % соответственно, p < 0.05). Увеличение показателя периферического сосудистого сопротивления на 3,9 % было отмечено и в системе ГА у детей первой клинической группы. При анализе скоростных показателей кровотока по ГА у детей с первичной врожденной глаукомой статистически значимых изменений не выявлено. Снижение скоростных показателей кровотока и увеличение периферического сосудистого сопротивления в бассейне ЦАС и ЗКЦА свидетельствуют о существующем при первичной врожденной глаукоме дефиците кровоснабжения сетчатой оболочки глаза, в том числе и в условиях нормализованного офтальмотонуса. Изолированные изменения скоростного кровотока в системе ЦАС и ЗКЦА, в сравнении с ГА, свидетельствуют об известной автономности глазной регионарной гемодинамики. Тем не менее увеличение периферического сосудистого сопротивления в системе ГА позволяет косвенно предположить компенсаторный характер данного явления в ответ на снижение кровоснабжения сетчатой оболочки глаза у детей с первичной врожденной глаукомой.

При проведении корреляционного анализа установлена прямая зависимость между электрофизиологическими показателями функциональной активности сетчатой оболочки глаза и гемодинамическими нарушениями в системе ЦАС у детей первой клинической группы: общая

 $\Theta P\Gamma - r = 0.28$ (p < 0.05), локальная $\Theta P\Gamma - r = 0.46$ (p < 0.05), фликер ЭРГ – r = 0.34 (p < 0.05), ЭРГ на длительный стимул – r = 0.74 (p < 0.05), индекс $O\Pi - r = 0.76$ (p < 0.05). Высокая прямая корреляция также была определена между изменениями гемодинамики в системе ЗКЦА и функциональными ретинальными нарушениями у детей с первичной врожденной глаукомой: общая $\Theta P\Gamma - r = 0.35 \ (p < 0.05)$, локальная $\Theta P\Gamma - r = 0.54$ (p < 0.05), фликер ЭРГ – r = 0.31 (p < 0.05), ЭРГ на длительный стимул – r = 0.68 (p < 0.05), индекс $O\Pi - r = 0.74$ (p < 0.05). Исследование зависимости между электроретинографическими показателями и гемодинамическими изменениями в системе ГА не выявило достоверной связи между результатами электрофизиологического обследования сетчатой оболочки глаза и скоростными параметрами кровотока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые показано наличие прямой корреляционной связи между гемодинамическими нарушениями регионарного глазного кровотока и угнетением биоэлектрического потенциала сетчатой оболочки глаза у детей с первичной врожденной глаукомой и развитием у них глаукомной оптической нейроретинопатии. Это, в свою очередь, свидетельствует о необходимости комплексного подхода к лечению и профилактике прогрессирования глаукомной оптической нейроретинопатии у детей с первичной врожденной глаукомой с учетом гемодинамических нарушений регионарного глазного кровотока.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Аветисов Э.С., Хватова А.В., Анджелов В.О. и др.* Выборочные данные о распространенности глазной патологии среди детей // Вестн. офтальмологии. 1983. (2). 32–37.
- 2. Ахророва З.Д., Гафурова Л.Б. Социальнобиологические аспекты гидрофтальма // VII Съезд офтальмологов России : тез. докл. М., 2000. Ч. 1. 328–329.

- 3. *Егорова И.В.* Функциональные методы исследования в диагностике глаукомы // Глаукома. 2003. (2). 39–45.
- 4. Егорова И.В., Шамшинова А.М., Еричев В.П. Психофизические и электрофизиологические методы исследования в диагностике глаукомы // Клиническая физиология зрения / Ред. А.М. Шамшинова, А.А. Яковлев, Е.В. Романова. М., 2002. 400–411.
- 5. Поспелов В.И. Причины слепоты и слабовидения у детей // Профилактика слепоты и слабовидения у детей : матер. всерос. науч.-практ. конф. детских офтальмологов. М., 1996. 13–15.
- 6. *Сайдашева Э.И., Сомов Е.Е., Фомина Н.В.* Врожденная глаукома // Избранные лекции по неонатальной офтальмологии. СПб., 2006. 105–126.
- 7. *Сидоренко Е.И.* Глаукомы детского возраста // РМЖ. Клин. офтальмология. 2003. 4. (2). http://www.rmj.ru/numbers 348.htm.
- 8. *Фенькова О.Г.*, *Фурсова А.Ж.*, *Гусаревич О.Г.* Клинико-морфологические и функциональные критерии оценки степени тяжести врожденной глау-

- комы // РМЖ. Клин. офтальмология. 2011. 12. (2). 56–58.
- 9. *Хватова А.В., Теплинская Л.Е., Яковлев А.А. и др.* Врожденная глаукома: современный взгляд на патогенез и лечение // Зрительные функции и их коррекция у детей: руководство для врачей / Ред. С.Э. Аветисов, Т.П. Кащенко, А.М. Шамшинова. М., 2005. 319–344.
- 10. *Шамшинова А.М., Казарян А.А.* Оптическая нейропатия глаукоматозного генеза // Электроретинография в офтальмологии. М., 2009. 242–259.
- 11. *Bui B.V., Armitage J.A.* Extraction and modeling of oscillatory potentials // Doc. Ophthalmol. 2002. 104. (1). 17–36.
- 12. *Kriss A., Russel-Eggitt I.* Electrophysiological assessment of visual pathway function in infants // Eye. 1992. 6. 145–153.
- 13. *Neufeld M.H., Liu B.* Glaucomatous optic neuropathy, when glia misbehave // Neuroscientist. 2003. 9. 485–495.

THE ROLE OF ORBITAL EYE BLOOD FLOW CHANGES IN THE DEVELOPMENT OF THE OPTIC NEURORETINOPATHY IN CHILDREN WITH PRIMARY CONGENITAL GLAUCOMA

Ol'ga Gennad'evna FEN'KOVA¹, Anzhella Zhanovna FURSOVA¹, Aliya Ergalievna NURLANBAYEVA², Ol'ga Gennad'evna GUSAREVICH^{1,2}

¹ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital 630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52

Objective: To study the pathogenetic significance of orbital eye blood flow changes in the development of glaucomatous neuroretinopathy in children with congenital glaucoma. Material and methods: A comparative analysis of electrophysiological and dopplerographic parameters of 42 children with congenital glaucoma and 20 control children has been carried out. Results and discussion: The index of regional ocular blood flow is down-regulated in children with congenital glaucoma. The positive correlation between the regional ocular blood flow deficiency and the retinal functional activity has been revealed.

Key words: congenital glaucoma, electroretinogramma, orbital eye blood flow.

Fen'kova O.G. – candidate of medical sciences, ophthalmologist, e-mail: rakurs4@yandex.ru **Fursova A.Zh.** – doctor of medical sciences, head of the ophthalmology department, ophthalmologist, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

Nurlanbayeva A.E. – postgraduate student, ophthalmologist, e-mail: Aliya_84_84@mail.ru Gusarevich O.G. – doctor of medical sciences, professor of the chair of ophthalmology, ophthalmologist, e-mail: olga.gusarevich@gmail.com

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИНФЕКЦИОНННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Татьяна Валерьевна КОМИССАРОВА

ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Ланченко, 130

Одним из важнейших критериев качества оказания медицинской помощи является инфекционная безопасность лечебно-диагностического процесса. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) — важнейшая составляющая этой проблемы в силу глобального характера распространения, негативных последствий для здоровья пациентов и экономики государства. Модернизация здравоохранения диктует необходимость интеграции системы контроля за ИСМП в систему управления обеспечением качества медицинской помощи в медицинских организациях. Осуществление мер обеспечения инфекционной безопасности лечебно-диагностического процесса должно являться предметом постоянного контроля со стороны медицинских работников всех уровней при оказании медицинской помощи.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, медицинская помощь, безопасность.

Одним из основных направлений деятельности здравоохранения ВОЗ признает создание и укрепление системы повышения безопасности пациентов и улучшение качества медицинской помощи [3, 9]. О международном масштабе проблемы свидетельствует создание Всемирного альянса за безопасность пациентов (WAPS) под эгидой ВОЗ в 2004 г. для координации усилий специалистов разных стран. В 2005 г. в г. Москве был проведен День WAPS, что позволило руководителям здравоохранения РФ обратить внимание на эту проблему. В настоящее время WAPS реализует программу «Чистая медицинская помощь – залог безопасности помощи», направленную на инфекции, связанные с предоставлением медико-санитарной помощи [7, 15]. Для решения проблемы обеспечения безопасности пациентов необходим комплексный подход, включающий оценку всех параметров оказания медицинской помощи: первичной, специализированной, в том числе высокотехнологичной. Особое внимание должно быть уделено безопасности гемотрансфузий [3-5, 10].

Важнейшим критерием качества оказания медицинской помощи является инфекционная безопасность лечебно-диагностического процесса. Перечень инфекционных заболеваний, сопровождающих лечебно-диагностический процесс, находится в состоянии динамических изменений. В настоящее время широкое распространение

получили такие инфекционные заболевания, как вирусные гепатиты с гемоконтактными механизмами передачи, ВИЧ-инфекция, инфекционные заболевания, вызываемые полирезистентной госпитальной микрофлорой [1, 5, 8, 13].

Распространению указанных заболеваний способствует ряд факторов: экспансия населения в ранее недоступные районы; развитие транспортной инфраструктуры, ведущее к ускорению распространения инфекции; нарастающая агрессивность и инвазивность медицинских магнипуляций; отсутствие эффективных программ профилактики инфекций в медицинских организациях [3, 4, 17].

Стратегической задачей здравоохранения во всем мире является обеспечение качества медицинской помоши и создание безопасной больничной среды. ИСМП – важнейшая составляющая этой проблемы в силу глобального характера распространения негативных последствий для здоровья пациентов и экономики государства [1, 2, 8, 13]. По различным оценкам ИСМП поражают 5-10 % пациентов стационаров и занимают десятое место в ряду причин смертности населения. По данным официальной статистики, ежегодно в РФ регистрируется от 50 до 60 тыс. случаев внебольничных инфекций, однако по расчетным данным ЦНИИ эпидемиологии эта цифра в 40-50 раз выше [1, 2, 17]. Удельный вес гнойносептических инфекций в общей структуре ИСМП

Комиссарова Т.В. – к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, e-mail: komissarova@oblmed.nsk.ru

достигает, по данным разных авторов, 85–93 %. На их долю приходится половина всех встречающихся осложнений хирургических вмешательств.

Пациенты с ИСМП находятся в стационаре в 2,5 раза дольше, чем аналогичные пациенты без признаков инфекции. В среднем на 10 дней задерживается их выписка. Риск летального исхода у этих пациентов в 7 раз выше по сравнению с подобными по возрасту, полу, основной и сопутствующей патологии и тяжести больными [1, 3, 8, 9]. В современной клинике внебольничные инфекции ухудшают прогноз течения заболевания, увеличивают длительность госпитализации и стоимость лечения, снижают эффективность антибактериальной терапии, способствуют распространению в стационаре резистентных штаммов микроорганизмов [5, 17].

Несмотря на то что стоимость лечения варьирует в разных медицинских организациях и существенно отличается в многолетней динамике, в среднем при присоединении ИСМП она в три раза выше, чем у неинфицированных пациентов. Несомненно, инфекционные осложнения существенно снижают качество жизни пациента и вызывают развитие стрессорных реакций. Кроме того, эти инфекции приводят к потере репутации медицинских организаций, что трудно оценить в финансовом выражении [2, 8, 13].

Подобная многоаспектность проблемы, актуальность ее медицинских организаций любого типа и уровня требует разработки и внедрения стандартных, унифицированных мер антиинфекционной защиты медицинских технологий, разработки программ инфекционной безопасности лечебно-диагностического процесса [2]. Интенсивное развитие высокотехнологичных, инвазивных методов диагностики и лечения в сочетании с широким распространением микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью определяет необходимость непрерывного совершенствования систем мониторинга этой группы инфекций [3-5]. Модернизация и инновационные процессы в здравоохранении, направленные на улучшение общественного здоровья населения на основе рационального распределения ресурсов, диктуют необходимость интеграции системы контроля за ИСМП в систему управления качеством в медицинской организации [3].

Медицинские организации представляют собой идеальное место для передачи инфекционных заболеваний. Это связано прежде всего с тем, что инвазивные медицинские манипуляции сопряжены с риском внесения микроорганизмов в организм человека и могут служить причиной возникновения инфекции; медицинские услуги

предоставляются большому числу пациентов в условиях ограниченного физического пространства и в течение непродолжительного времени; в силу своих профессиональных обязанностей медицинские работники и персонал медицинских организаций находятся в ежедневном контакте с потенциально инфицированными материалами; и, наконец, с тем, что многие из пациентов, обращающихся за медицинской помощью, имеют тяжелую соматическую патологию и, в связи с этим, в большей степени подвержены риску инфицирования или являются источником инфекции [5, 17]. Осуществление мер по обеспечению инфекционной безопасности лечебно-диагностического процесса должно являться предметом постоянного контроля со стороны медицинских работников всех уровней при оказании медицинской помоши.

Несмотря на то что достоверные данные о заболеваемости ИСМП в РФ ограничены, серьезность и неотложность проблемы не вызывают сомнения. В настоящее время, когда в РФ идут интенсивные процессы модернизации здравоохранения, повышение уровня инфекционной безопасности лечебно-диагностического процесса является одновременно как задачей модернизации, так и эффективным методом обеспечения качества оказания медицинской помощи [10].

К факторам, способствующим росту значимости инфекционной безопасности лечебно-диагностического процесса, относятся:

- постоянно расширяющийся перечень агрессивных, технологически сложных диагностических и лечебных процедур значительно повышает роль возникновения ИСМП; эффективная профилактика ИСМП необходима для того, чтобы осложнения от медицинских вмешательств не свели к минимуму пользу медицинских вмешательств;
- основной задачей модернизации здравоохранения в РФ является повышение уровня качества медицинской помощи при одновременном сокращении неоправданных расходов; доказано, что эффективно организованная программа инфекционного контроля является одним из самых экономически эффективных путей снижения заболеваемости и летальности в больницах;
- децентрализация системы здравоохранения привела к большей административной и финансовой автономности медицинских организаций; сокращение сроков госпитализации, экономия ресурсов, контроль расходов на антибактериальную терапию и другие вопросы, к которым инфекционная безопасность имеет непосредственное отношение, представляет проблему для руководителей здравоохранения;

– внедрение медицинского страхования и систем аккредитации медицинских организаций предполагает контроль качества лечения и ухода за пациентами со стороны страховых компаний, осуществляющих аккредитацию, и других официальных органов, что в свою очередь стимулирует развитие больничных систем инфекционной безопасности.

Эффективность инфекционной безопасности в медицинских организациях на национальном уровне зависит от координированных усилий федеральных органов управления здравоохранением, медицинских учебных заведений и организаций. Поскольку каждая медицинская организация имеет различный спектр предлагаемых видов медицинской помощи и специфичность обслуживаемого контингента (дети, лица пожилого возраста, больные с онкологическими, гематологическими и другими заболеваниями), то и программа инфекционного контроля в каждой конкретной организации должна быть адаптирована к ее особенностям. На уровне медицинских организаций для эффективности программ инфекционного контроля важно сотрудничество между больничными эпидемиологами, другими специалистами по инфекционному контролю, микробиологами, врачами-клиницистами, медицинскими сестрами и администраторами [3, 5, 9, 15].

В РФ эта работа начала планомерно проводиться начиная с 1993 г., после выхода Приказа № 220 Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ «О мерах по развитию и совершенствованию инфекционной службы в РФ». До этого работа по эпидемиологическому надзору за ИСМП возлагалась на врачаэпидемиолога курирующей санитарно-эпидемиологической службы. Появление в стационарах эпидемиологов неизбежно должно было привести к повышению уровня регистрации ИСМП. Однако на начальных этапах работы перед эпидемиологами возникло много проблем: недостаточно развитая микробиологическая база, отсутствие квалифицированных помощников (как правило, в стационаре выделена одна штатная должность эпидемиолога), большое количество санитарногигиенических проблем, требующих незамедлительного решения.

В результате активного сбора информации о наличии гнойно-септических инфекций и анализ этой заболеваемости выявился значительный рост нозокомиальных инфекций, что позволило определять условно-нормативные показатели заболеваемости внебольничными инфекциями для каждого конкретного стационара, разрабатывать план противоэпидемических мероприятий,

прогнозировать возникновение спорадических случаев ИСМП, предотвращать вспышечную заболеваемость нозокомиальными инфекциями. Отработаны схемы взаимодействия врачей госпитальных эпидемиологов с врачами клинических отделений, специалистами бактериологических лабораторий, клиническими фармакологами, что позволило разработать программы профилактики ИСМП в крупных многопрофильных стационарах, учреждениях родовспоможения.

Важным этапом работы по профилактике ИСМП в РФ явились введение санитарных правил СП 3.1.2485-09 «Профилактика внутрибольничных инфекций в стационарах (отделениях) хирургического профиля лечебных организаций», СанПиН 2.1.3.2524-09 «Санитарно-гигиенические требования к стоматологическим медицинским организациям», и, наконец, СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», в которых при всей неоднозначности и противоречивости определены важнейшие звенья инфекционной безопасности лечебно-диагностического процесса, включающие в себя санитарно-гигиенические требования размещения пациентов и организации лечебно-диагностического процесса, систему эпидемиологического надзора и организации контроля заболеваемости ИСМП, а также основные механизмы профилактики этой группы заболеваний.

В то время как основной задачей является снижение риска всех разновидностей инфекции, особое внимание в условиях медицинской организации должно быть обращено на профилактику трудноизлечимых инфекционных заболеваний, примерами которых служат ВИЧ и вирусные гепатиты [3, 7, 8, 10, 13].

Проводимые мероприятия по профилактике ИСМП являются важными в отношении:

- профилактики инфекций после проведения процедур и медицинских манипуляций, в том числе для предотвращения инфицирования хирургических ран и профилактики воспалительных заболеваний у различных групп пациентов;
- обеспечения населения качественной и безопасной медицинской помощью (что, в свою очередь, может способствовать более активному обращению населения за медицинской помощью, поскольку люди склонны пользоваться услугами только тех медицинских организаций, которые предоставляют высококачественные услуги);
- профилактики ИСМП среди медицинского и немедицинского персонала медицинских организаций;

- предотвращения распространения инфекционных агентов, характеризующихся множественной лекарственной устойчивостью;
- снижения расходов на медицинское обслуживание (профилактика инфекций обходится дешевле, чем лечение инфекционных заболеваний).

Следует отметить, что эффективное функционирование системы инфекционной безопасности лечебно-диагностического процесса требует серьезных финансовых вложений для обеспечения качества проведения стерилизационных мероприятий в лечебной организации. Наряду с этим получили международное признание меры профилактики инфекций, которые опираются на экономичные, практичные и простые приемы, которые в большинстве случаев не требуют значительных материальных затрат. Кроме того, даже при удовлетворительном состоянии соответствующих материально-технических ресурсов необходимо помнить о том, что основной предпосылкой успешного решения задач в области профилактики инфекций является эффективная работа медицинского персонала. Медицинская организация с ограниченными материально-техническими ресурсами, но с квалифицированным, мотивированным персоналом значительно эффективнее справится с задачами по практическому внедрению и соблюдению мер инфекционной безопасности, чем организация, которая располагает самым современным и дорогим оборудованием, удовлетворительным материальнотехническим обеспечением, но имеет при этом неподготовленный и немотивированный персонал [11, 12].

Кроме того, в процессе сертификации медицинской организации экспертами на основании действующего законодательства и нормативных актов должна проводиться оценка инфекционной безопасности лечебно-диагностического процесса и санитарно-гигиенических условий.

Основными оценочными параметрами являются [14, 16]:

- заболеваемость ИСМП;
- стандартизация выполнения инвазивных манипуляций;
- санитарно-гигиенические условия размещения пациентов;
- разработанные технологии защиты медицинского персонала от инфицирования и вредного воздействия факторов госпитальной среды;
- системы сбора, временного хранения и удаления отходов в медицинской организации.

Важнейшими направлениями в управлении ситуацией контроля инфекционной безопасности лечебно-диагностического процесса, по мнению

ведущих специалистов, занимающихся профилактикой ИСМП, являются:

- организация и обеспечение информационных потоков о наличии инфекционных осложнений, предвестниках эпидемиологического неблагополучия;
- оперативный эпидемиологический анализ заболеваемости ИСМП;
- эпидемиологическая оценка медицинских технологий и минимизация риска инфицирования:
- организация системы мер, направленных на снижение агрессивности лечебно-диагностического процесса;
- обеспечение высокого уровня противоинфекционной защиты медицинских технологий;
- мониторинг основных возбудителей ИСМП и контроль резистентности к антибактериальным и дезинфицирующим средствам;
- рациональная стратегия и тактика применения антимикробных средств;
- внедрение принципа «индивидуальной изоляции» при выполнении медицинских технологий с высоким риском инфицирования;
- разработка и внедрение стандартов выполнения лечебно-диагностических манипуляций;
- экономический анализ и оптимизация финансовых затрат на обеспечение инфекционной безопасности;
- разработка и внедрение долгосрочных программ профилактики ИСМП как в каждом конкретном стационаре, так и на региональном уровне.

Реализация этих направлений позволяет эффективно контролировать инфекционную безопасность лечебно-диагностического процесса в стационарах различного профиля, значительно снизить заболеваемость и экономические потери от последствий ИСМП [6, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обеспечение инфекционной безопасности — это дело каждого медицинского работника. Таким же образом, как любой работник медицинской организации может подвергаться риску инфицирования, так и соблюдение мер профилактики ИСМП зависит от личного вклада каждого работника. Все работники лечебно-профилактических учреждений могут и должны соблюдать правила профилактики ИСМП в процессе выполнения своих служебных обязанностей. Для максимальной эффективности мер профилактики ИСМП каждый работник медицинской организации учреждения обязан лично способствовать выполнению конкретных мероприятий в этой области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Акимкин В.Г. Группы внутрибольничных инфекций и системный подход к их профилактике в многопрофильном стационаре // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003. (5). 15–19.
- 2. *Брусина Е.Б., Рычагов И.П.* Эпидемиология внутрибольничных гнойно-септических инфекций в хирургии. Новосибирск: Наука, 2006. 171 с.
- 3. ВОЗ. Безопасность пациентов (доклад Секретариата), 59-я сессия 59/22 4 мая 2006 г.
- 4. Госпитальная инфекция в многопрофильной хирургической клинике / Ред. Е.Г. Григорьев, А.С. Коган. Новосибирск: Наука, 2003. 220 с
- 5. Гудкова Е.И., Чистенко Г.Н., Сивец Н.Ф. и др. Внутрибольничные инфекции в Республике Беларусь: перспективы профилактики и борьбы // Сепсис: вопросы клинической патофизиологии, эпидемиологии и интенсивной терапии: мат. межрегион. науч.-практ. конф. Кемерово, 2006. 38–45.
- 6. Дроздова О.М., Балыбина О.А., Рычагов И.П. Факторы риска инфицирования медицинского персонала возбудителями гемоконтактных инфекций: мат. ІХ съезда Всерос. науч.-практ. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов: в 3-х т. М., 2007. 1. 338.
- 7. Дроздова О.М., Брусина Е.Б., Рычагов И.П. и др. Эпидемиологический мониторинг внутрибольничных инфекций у медицинского персонала: метод. рекомендации. Кемерово, 2007. 63 с.
- 8. Зуева Л.П. Опыт внедрения системы инфекционного контроля в лечебно-профилактических учреждениях. СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2006. 264 с.
 - 9. Информационный бюллетень ВОЗ 28.10.2004.
- 10. Основы инфекционного контроля: практическое руководство: пер с англ., 2-е изд. / Американ-

- ский международный союз здравоохранения. М.: Альпина Паблишер, 2003. 1–2.
- 11. Рыменкова О.Л., Рычагов И.П., Данцигер Д.Г. Социально-медицинская эффективность внедрения новых технологий организации медицинской помощи населению на региональном уровне // Здравоохранение. 2006. (6). 39–44.
- 12. Рычагов И.П., Брусина Е.Б. Оценка инфекционной безопасности больничной среды и санитарно-гигиенических условий в лечебно-профилактическом учреждении // Сепсис: вопросы клинической патофизиологии, эпидемиологии, диагностики и интенсивной терапии: мат. межрегион. науч.-практ. конф. Кемерово, 2006. 107–117.
- 13. *Скачкова Е.И.*, *Гашаев А.В.*, *Новожилов А.В.* Инфекционная безопасность в медицинском учреждении. М., 2005. 70 с.
- 14. Царик Г.Н., Рытенкова О.Л., Рычагов И.П. и др. Оценка инфекционной безопасности больничной среды. Положение о системе управления обеспечением качества медицинской и лекарственной помощи населению Кемеровской области. Кемерово, 2006. 75 с.
- 15. *Царик Г.Н., Рычагов И.П., Шпилянский Э.М., Те И.А.* Проблемы и перспективы разработки стандартов медицинских технологий регионального уровня // Сибирский консилиум. 2007. (5). 70–75.
- 16. Царик Г.Н., Шпилянский Э.М., Рычагов И.П. Научное обоснование инновационных технологий организации и управления обеспечением качества медицинской помощи населению // Вопр. экспертизы качества мед. помощи. 2007. (1). 27–37.
- 17. Шикина И.Б., Кошель В.И., Восканян Ю.Э. $u \partial p$. Пути обеспечения безопасности пациентов в многопрофильном стационаре: метод. рекомендации. Ставрополь, 2006. 27 с.

MAIN PRINCIPLES OF INFECTIOUS SAFETY OF MEDICAL-DIAGNOSTIC PROCESS IN MEDICAL ORGANIZATION (THE LITERATURE REVIEW)

Tatyana Valerevna KOMISSAROVA

State Novosibirsk District Clinical Hospital 630087 Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

One of the most important factors of quality of medical aid administrating is infectious safety of medical-diagnostic process. Healthcare acquired infections are the key-element of this problem due to global character of distribution, negative consequences for health of patients and state economy. Public health services modernization dictates necessity of integration of the monitoring system for healthcare acquired infections into the control system of maintenance of quality of medical aid in the medical organizations. Realization of measures of maintenance of infectious safety of medical-diagnostic process should be the subject of constant control from medical workers of all levels at medical aid rendering.

Key words: intrahospital infections, medical aid, safety.

Komissarova T.V. – candidate of medical sciences, deputy chief doctor

РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПО ИТОГАМ РАБОТЫ ЛИАМОБИЛЯ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Ян Казимирович ЛАБЕЦКИЙ^{1,2}, Борис Матвеевич ДОРОНИН¹, Ирина Аркадьевна БОНДАРЬ¹, Олеся Юрьевна ШАБЕЛЬНИКОВА²

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Оценены результаты скрининга диабетической периферической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа по итогам работы Диамобиля в Новосибирской области. Обследовано 874 пациента с сахарным диабетом 2 типа, возраст обследованных 59.8 ± 8.7 года. Длительность диабета варьировала от впервые выявленного до 47 лет, в среднем 8.1 ± 6.9 года. У 50.8 % больных выявлена диабетическая периферическая полинейропатия. Установлена ее взаимосвязь с параметрами углеводного обмена, длительностью сахарного диабета, гипертриглицеридемией и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: скрининг, сахарный диабет, диабетическая полинейропатия.

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) стремительно увеличивается во всем мире. По данным ВОЗ, в Европе около 10,3 % мужчин и 9,6 % женщин старше 25 лет страдают СД. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра, на 01.01.2013 г. зарегистрировано 3 млн 779 тыс. больных СД, из них 325 тыс. – пациенты с СД 1 типа и 3 млн 453 тыс. – пациенты с СД 2 типа [2]. СД имеет большое социальное значение в связи с повышенным риском инвалидизации и преждевременной смерти. В мире ежегодно умирает около 3,4 млн пациентов с СД [5], и к 2030 г. ожидается удвоение этой величины [6]. Продолжительность жизни и трудоспособность больных СД определяется наличием и степенью выраженности клинических проявлений сосудистых и неврологических осложнений. Диабетическая периферическая полинейропатия (ДПН) является одним из основных факторов риска развития синдрома «диабетической стопы» [1] и снижает качество жизни пациентов. По данным литературы, частота ДПН у больных СД 2 типа варьирует от 30 до 60 %, около 10-30 % из них испытывают боль [7]. При этом своевременное выявление ДПН и ее лечение способно предотвратить прогрессирование этого осложнения СД. Для раннего скрининга осложнений СД с 2010 г. в

отдаленных районах Новосибирской области работает передвижной лечебно-профилактический модуль для оказания специализированной помощи больным СД (Диамобиль).

Цель исследования — оценить результаты скрининга диабетической периферической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа по итогам работы Диамобиля в Новосибирской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 874 больных СД 2 типа (218 мужчин и 656 женщин) на базе Диамобиля в течение 2010—2012 гг., возраст обследованных $59,8\pm8,7$ года. Длительность диабета варьировала от впервые выявленного до 47 лет, в среднем $8,1\pm6,9$ года. В зависимости от длительности заболевания все пациенты были распределены на 4 группы: впервые выявленный сахарный диабет — 52 пациента, длительность диабета до 5 лет — 339 больных, от 5 до 10 лет — 241 человек, более 10 лет — 243 пациента. По половому признаку, индексу массы тела и частоте артериальной гипертензии указанные группы статистически значимо не различались. Достоверные различия выявлены по возрасту пациентов, показателям углеводного

Лабецкий Я.К. — аспирант кафедры неврологии, e-mail: 12z@ngs.ru Доронин Б.М. — д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии Бондарь И.А. — д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии Шабельникова О.Ю. — к.м.н., зав. эндокринологическим отделением

Таблица 1 Характеристика обследованных больных в зависимости от длительности СД 2 типа

| Показатель | Впервые выявленный, $n = 52$ | 1–5 лет, n = 339 | 5–10 лет, n = 241 | Более 10 лет, n = 243 |
|--|------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------------|
| Пол, м/ж | 13/39 | 91/248 | 57/184 | 57/186 |
| Возраст, лет | $57,7 \pm 9,7$ | $58,4 \pm 9,1$ | $59,3 \pm 8,6$ | $62,8 \pm 7,5$ |
| Индекс массы тела, кг/м ² | $34,7 \pm 6,5$ | $34,3 \pm 6,4$ | $33,2 \pm 6,5$ | $33,2 \pm 6,2$ |
| Частота артериальной гипертензии, % | 96 | 93 | 97 | 98 |
| Содержание гликированного гемоглобина, % | $7,9 \pm 1,8$ | $8,2 \pm 2,0$ | $9,1 \pm 1,9$ | $9,3 \pm 2,0$ |
| Гликемия натощак, ммоль/л | $7,7 \pm 3,6$ | $8,1 \pm 3,3$ | $9,6 \pm 3,6$ | $10,2 \pm 4,0$ |
| Постпрандиальная гликемия, ммоль/л | $7,9 \pm 2,1$ | $8,9 \pm 2,8$ | $11,3 \pm 3,6$ | $12,0 \pm 8,5$ |
| Холестерин, ммоль/л | $5,6 \pm 2,1$ | $6,0 \pm 1,4$ | $6,2 \pm 1,5$ | $6,0 \pm 1,7$ |
| Триглицериды, ммоль/л | $2,08 \pm 1,33$ | $2,5 \pm 1,92$ | $2,44 \pm 1,83$ | $2,24 \pm 1,8$ |
| Микроальбуминурия, мг/л | 7,6 [5,0; 18,1] | 7,6 [3,8; 20,0] | 9,5 [4,4; 32,6] | 10,1 [4,9; 45,9] |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин \times 1,73 м 2 | $75,5 \pm 18,7$ | $73,7 \pm 20,7$ | $71,9 \pm 19,6$ | $67,2 \pm 22,7$ |

обмена, микроальбуминурии и скорости клубочковой фильтрации (табл. 1).

Всем пациентам выполняли стандартный неврологический осмотр, количественную оценку ДПН проводили в соответствии со шкалой НДСм. Для определения порогов вибрационной, болевой, температурной и тактильной чувствительности использовали градуированный камертон C128 Riedel Siefert (фирмы Kicher & Wilhelm, Германия), укол иглой, Тір Therm (Neue Medizintechnik GmbH, Германия) и монофиламент (Thio-Feel 10G, Viatris, GmbH, Германия) соответственно. Исследование периферического кровотока проводили пальпацией пульсации a. dorsalis pedis.

Все обследованные подписывали информированное согласие, исследование и информированное согласие пациента одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России от 20.12.2012 г., протокол № 49.

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$ при нормальном распределении и медианы, и межквартильного размаха Ме [25 %; 75 %] при асимметричном распределении. Проводили корреляционный анализ по Пирсону и дисперсионный анализ ANOVA Краскела — Уоллиса. Уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По итогам работы Диамобиля в Новосибирской области, частота ДПН составила 50,8 %, что соответствует результатам скрининга по итогам работы Диамобиля в других регионах РФ (от 30,6

до 77,3 %) [3]. ДПН в группе больных с впервые выявленным СД зарегистрирована у 15,3 % обследованных (n = 8), в группе с длительностью СД до пяти лет – у 34,2 % (n = 116), от пяти до десяти лет – у 55,4 % (n = 133), более десяти лет – у 76.9% (n = 187). По данным литературы, частота ДПН варьирует от 8,0 до 98,2 % и зависит от применяемых диагностических методов и групп обследованных пациентов [4]. По нашим данным, при анализе чувствительных нарушений при ДПН у больных СД 2 типа преимущественно нарушалась вибрационная и болевая чувствительность, что, вероятно, связано с длительностью заболевания у большинства обследованных: при длительности диабета до 5 лет нарушения регистрировались у 93 и 68 % соответственно, прогрессивно увеличиваясь до 97 и 80 % при стаже более 10 лет. Другие исследователи отмечают, что в первую очередь нарушается температурная и болевая чувствительность [10].

В обследованной группе больных с ДПН установлена корреляция нарушений рефлексов и всех видов чувствительности с длительностью СД и уровнем гликированного гемоглобина. Также имелась слабая корреляция отдельных нарушений с возрастом, индексом массы тела и содержанием триглицеридов, что подтверждает влияние на прогрессирование ДПН не только гипергликемии, но и дислипидемии [8] (табл. 2).

По шкале НДСм тяжесть ДПН возрастала с увеличением длительности СД 2 типа, особенно в группах больных со стажем от 5 до 10 лет и свыше 10 лет, достигая умеренной степени ДПН (7 и 10 баллов соответственно). Однако при сопоставлении больных ДПН с наличием и отсутствием синдрома «диабетической стопы» установлено, что у первых тяжесть полинейропатии достигает

Результаты корреляционного анализа неврологических нарушений в ногах при диабетической периферической полинейропатии у больных СД 2 типа (r)

| Поморожани | Рафионал | Вид чувствительности | | | |
|---------------------------------------|----------|----------------------|---------|---------------|--------------|
| Показатель | Рефлексы | Тактильная | Болевая | Температурная | Вибрационная |
| Возраст | 0,102* | 0,055 | 0,034 | 0,065 | 0,186* |
| Длительность СД | 0,287* | 0,291* | 0,364* | 0,255* | 0,314* |
| Индекс массы тела | 0,106* | -0,019 | 0,056 | -0,041 | 0,029 |
| Содержание гликированного гемоглобина | 0,154* | 0,123* | 0,183* | 0,115* | 0,197* |
| Содержание триглицеридов | 0,049 | 0,004 | 0,086* | 0,022 | -0,006 |

Примечание. Звездочкой отмечены статистически значимые (p < 0.05) коэффициенты корреляции.

выраженной степени, 14 баллов по шкале НДС, — таким образом, тяжесть ДПН является одним из прогностических факторов развития синдрома «диабетической стопы» [1].

В проведенном исследовании установлена взаимосвязь степени тяжести ДПН как с параметрами углеводного обмена — гликемией натощак (r=0,216; p<0,05), уровнем гликированного гемоглобина (r=0,213; p<0,05) и постпрандиальной гликемией (r=0,150; p<0,05), так и с длительностью сахарного диабета (r=0,415; p<0,05) и артериальной гипертензией (r=0,154; p<0,05). Большинство больных СД с ДПН имели неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена. При длительности заболевания более 10 лет у 90 % пациентов уровень гликированного гемоглобина был выше 7,0 % при впервые выявленном СД — у 87 %.

Установлено сочетание ДПН с другими осложнениями СД: с синдромом «диабетической стопы» (у 5,4 %), с ретинопатией (у 44 %) и нефропатией (у 32 % обследованных), причем наличие ДПН коррелировало с диабетической ретинопатией ($r=0,353;\ p<0,05$), диабетической нефропатией ($r=0,159;\ p<0,05$), синдромом «диабетической стопы» ($r=0,165;\ p<0,05$) и макроангиопатией ($r=0,251;\ p<0,05$), что, вероятно, связано с общностью патогенеза.

выводы

- 1. Частота ДПН при СД 2 типа по итогам работы Диамобиля в Новосибирской области составила 50,8 % при впервые выявленном СД 2 типа 15,3 %.
- 2. Самым частым признаком ДПН при СД 2 типа являлось нарушение вибрационной чувствительности, что требует обязательной оценки всех видов чувствительности, включая вибраци-

онную, и может являться причиной поздней диагностики ДПН.

- 3. Нарушение всех видов чувствительности коррелировало с длительностью СД 2 типа и уровнем гликированного гемоглобина, а также содержанием триглицеридов и индексом массы тела, что диктует необходимость коррекции дислипидемии при ДПН.
- 4. Тяжесть ДПН по шкале НДСм зависела от длительности СД 2 типа и артериальной гипертензии, степени компенсации углеводного обмена
- 5. Выявлена взаимосвязь развития ДПН с нефропатией, ретинопатией, синдромом «диабетической стопы» и макроангиопатией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- $1.\ \Gamma$ урьева И.В. Факторы риска развития синдрома диабетической стопы // Рус. мед. журн. 2003. (6). 318–321.
- 2. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2013. 120 с.
- 3. Сунцов Ю.И. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным М., 2008. 80 с.
- 4. *Тириков И.В.* Диабетическая полинейропатия (частота, факторы риска, прогнозирование, развития, варианты клинического течения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2012.
- 5. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2009.
- 6. *Mathers C.D., Loncar D.* Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. 2006. 3. (11). e442.
- 7. Tavakoli M., Malik R.A. Management of painful diabetic neuropathy // Expert Opin. Pharmacother. 2008. 9. (17). 2969—2978.

- 8. Tesfaye S., Chaturvedi N., Simon E.M. et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy // New Engl. J. Med. 2005. 4. (352). 341–350.
- 9. *Zochodne D*. Diabetic polyneuropathy: an update // Curr. Opin. Neurol. 2008. 21. (5). 527–533.
- 10. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // Diabetes Care. 2008. 31. 464–469.

THE RESULTS OF THE SCREENING OF PERIPHERAL POLYNEUROPATHY IN PATIENT WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 ON THE WORK RESULTS OF DIAMOBILE IN NOVOSIBIRSK REGION

Yan Kazimirovich LABETSKIY^{1,2}, Boris Matveevich DORONIN¹, Irina Arkad'evna BONDAR'¹, Olesya Yur'evna SHABEL'NIKOVA²

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

² Novosibirsk State Regional Clinical Hospital 630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130

The results of screening for diabetic peripheral polyneuropathy in patients with diabetes mellitus type 2 received by Diamobile in the Novosibirsk region have been estimated. 874 patients with diabetes mellitus type 2, aged 59.8 ± 0.6 8.7 years have been surveyed. The diabetes duration varied from the first identified to 47 years, the average of 8.1 ± 6.9 years. The diabetic peripheral neuropathy has been revealed in more than half of the patients. Its relationship with parameters of carbohydrate metabolism and duration of diabetes and hypertension has been established.

Key words: screening, diabetes, diabetic polyneuropathy.

Labetskiy Ya.K. – postgraduate student of the chair for neurology, e-mail: 12z@ngs.ru

Doronin B.M. – doctor of medical sciences, professor, chief of the department of neurology

Bondar' I.A. – doctor of medical sciences, professor, chief of the department of endocrinology

Shabel'nikova O.Yu. – candidate of medical sciences, head of endocrinological department

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕМОСИДЕРОЗА ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ

Яна Леонидовна МАНАКОВА^{1,2}, Наталья Петровна ДОМНИКОВА²

¹ ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – редкая приобретенная форма гемолитической анемии, характеризующаяся внутрисосудистым гемолизом. Одним из ее осложнений является гемосидероз почек. Представлены три клинических случая ПНГ, где с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) верифицировано отложение гемосидерина в почечной паренхиме. При ПНГ МРТ-изображения демонстрируют патогномоничные признаки, обусловленные отложением гемосидерина, на Т2-взвешенных изображениях от почечной коры определяется типично резкое снижение интенсивности сигнала.

Ключевые слова: МРТ, гемосидероз почек, пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – редкая приобретенная форма гемолитической анемии, связанная с изменением структуры эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, протекающая с признаками внутрисосудистого гемолиза, который сопровождается гемоглобинурией, гемосидеринурией, повышением содержания в плазме крови свободного гемоглобина 1, 5, 13]. Болезнь подробно описана в 1928 г. E. Markiafava и его учеником F. Micheli, и вскоре ей был присвоен эпоним «синдром Маркиафавы – Микели», в 1959 г. измененный на «анемия Штрюбинга – Маркиафавы» [10]. Основные клинические синдромы ПНГ являются следствием хронического внутрисосудистого гемолиза, который сопровождается высвобождением свободного гемоглобина из разрушенных эритроцитов, при этом лабораторным маркером внутрисосудистого гемолиза служит уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Считавшиеся ранее классическими ночные пароксизмальные гемолитические кризы встречаются довольно редко [4, 13].

Мембраны эритроцитов больных ПНГ имеют повышенную чувствительность к воздействию антител — агглютининов и особенно гемолизинов. При прохождении через канальцы почек гемоглобин, частично разрушаясь, откладывается в эпителии проксимальных извитых канальцев,

трансформируясь в гемосидерин [1, 4, 10]. Поражение почек наблюдается у 65 % больных ПНГ, варьируя от острой обратимой дисфункции до хронического фатального повреждения [9, 17]. Острая почечная недостаточность является общеизвестным осложнением гемолитического криза [2, 11], в то время как хроническая встречается редко, несмотря на впечатляющие проявления гемосидероза почек из-за хронического гемолиза. Более того, по мнению Р. Kümpers et al., при ПНГ она является диагнозом исключения, даже если радиологические доказательства тяжелого гемосидероза почек приковывают внимание врача [6]. По данным Р. Hillmen et al., почечная дисфункция у 21 % пациентов с ПНГ в течение болезни трансформируется в хроническую болезнь почек [3]. Патогенез почечной недостаточности при ПНГ обусловлен участвующими в различных сочетаниях инфарктами почек в результате микрососудистых тромбозов, отложением гемосидерина, папиллярными некрозами и присоединением мочевой инфекции [12].

Своевременная диагностика и адекватное лечение ПНГ имеют решающее значение для предотвращения прогрессирования заболевания с развитием почечной недостаточности [11]. По данным многочисленных зарубежных исследований, длительное лечение препаратами гуманизи-

Манакова Я.Л. – к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики, e-mail: Ymanakova@mail.ru **Домникова Н.П.** – д.м.н., зав. отделением гематологии с блоком асептических палат, e-mail: domnikova@oblmed.nsk.ru

рованных моноклональных антител, ингибирующих конечную активацию комплемента, может улучшить долгосрочную функцию почек у пациентов с ПНГ [7, 8, 11].

Ультразвуковое исследование почек у пациентов, страдающих ПНГ, позволяет выявить только признаки изменений, характерных для хронической почечной недостаточности [2]. В единичных публикациях при рентгеновской компьютерной томографии зафиксировано повышение коэффициента абсорбции рентгеновского излучения от почечной паренхимы до 78 HU [16, 17]. По мнению большинства авторов, магнитно-резонансная томография (МРТ) является лучшим методом визуализации отложений гемосидерина в почечной коре у пациентов с ПНГ [3, 8, 12, 14, 15].

На Т1-взвешенных изображениях корковый слой нормальной почки характеризуется сигналом низкой или средней интенсивности и отчетливо дифференцируется от мозгового вещества. На Т2-взвешенных изображениях корковое и мозговое вещество имеют умеренно высокую интенсивность сигнала при отсутствии отчетливой дифференцировки. Гемосидерин, содержащий трехвалентное железо, накапливается в почечной коре и обусловливает низкую интенсивность сигнала на Т2-взвешенных изображениях. Мозговое вещество почек не изменяется и, следовательно, имеет нормальную интенсивность сигнала при всех типах взвешенности [5, 6, 8, 14–16].

Вашему вниманию представлено описание трех пациентов с ПНГ, у которых благодаря использованию МРТ было верифицировано отложение гемосидерина в почечной паренхиме. Всем пациентам проведена МРТ на томографе Signa (GE, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, с использованием поверхностной катушки и получением Т1- и Т2-взвешенных изображений, включая режим Fat sat, синхронизированных по дыханию в трех ортогональных плоскостях и DWI ($b = 600 \text{ с/мм}^2$).

Пациент Д., 25 лет, считает себя больным с 2009 г., когда у него впервые появились признаки анемии (гемоглобин – 118 г/л). С 2010 г. наблюдалось снижение содержания гемоглобина до 93–83 г/л, появилась желтушность кожных покровов. С 2011 г. уровень гемоглобина уменьшался до 65 г/л, в сочетании с повышением содержания билирубина в крови (50 мкмоль/л).

При обследовании: признаки анемии (эритроциты $2,47 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 80 г/л, ретикулоцитоз до 84,7 %), проба Кумбса отрицательная. При цитофлуориметрическом исследовании выявлен клон ПНГ (в эритроцитах частичная недостаточность CD59 – в 32,0 % случаев, полное отсутствие CD59 – в 18,88 %, суммарная величина



Рис. 1. Пациент Д. МРТ органов брюшной полости. T2-взвешенные изображения в коронарной плоскости

эритроцитарного ПНГ-клона – 50,88 %). Ha фоне поддерживающей терапии сохраняется анемия тяжелой степени и явления гемолиза (активность ЛДГ 2918 ЕД/л). В общем анализе мочи выявлены признаки гематурии (до 15-20 эритроцитов в поле зрения), а также белок (8,7 г/л). Суточная протеинурия составила 0,58 г. В пробе по Нечипоренко – эритроциты 6.25×10^3 , аморфные соли сплошь. В моче обнаружен гемосидерин. Функциональные показатели почек не нарушены. При ультразвуковом исследовании почек выявлено снижение эхоструктуры паренхимы, в пирамидках визуализируются гипоэхогенные участки, чашечно-лоханочный комплекс не изменен, конкрементов и объемных образований не обнаружено. При проведении МРТ на Т2-взвешенных изображениях визуализировано резкое снижение интенсивности сигнала от коркового вещества почек по сравнению с мозговым. Патологических изменений в других паренхиматозных органах брюшной полости методом МРТ не выявлено, печень и селезенка имели обычную интенсивность сигнала. Хотя при ПНГ возможен интрамедуллярный гемолиз при неэффективности гемопоэза, сигнал на МРТ от костного мозга пациента изменен не был (рис. 1).

Пациентка Г., 27 лет, с 2006 г. наблюдается по поводу апластической анемии. Проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия, на фоне которой в 2007 г. достигнута ремиссия. Тогда же диагностирована субклиническая ПНГ. В мае 2009 г. выявлено существенное нарастание клона ПНГ (гранулоциты CD11b+/CD55-/CD59-

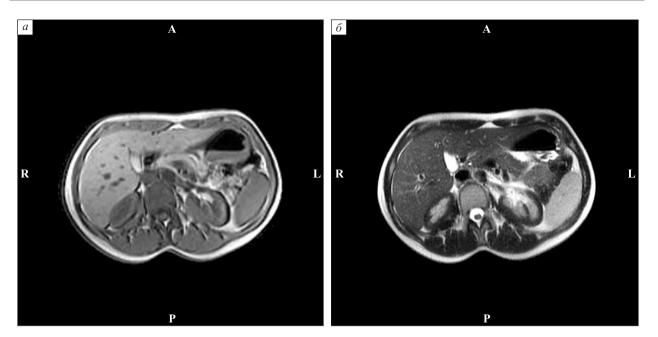


Рис. 2. Пациентка Г. МРТ органов брюшной полости. Т2- (а) и Т1- (б) взвешенные изображения в аксиальной плоскости (б)

66,7 %) с наличием минимальных признаков внутрисосудистого гемолиза (активность ЛДГ 820 ЕД/л, содержание билирубина 31 мкмоль/л). В настоящее время в клинической картине доминируют признаки ПНГ. По результатам высокочувствительной проточной цитометрии от 30.01.2013 г. клон ПНГ: 88 % гранулоцитов CD24-/FLAER-, 64 % эритроцитов CD235+/CD59-. На фоне поддерживающего лечения сохраняется хронический внутрисосудистый гемолиз.

По данным обследования: анемия тяжелой степени (гемоглобин 59 г/л, эритроциты 2,83 × × 10¹²/л, ретикулоцитоз 61 ‰), реакция мочи на гемосидерин положительная, функция почек сохранена (клубочковая фильтрация 119,34 мл/мин, канальцевая реабсорбция 98,89 %, мочевина 4,1 ммоль/л, креатинин 68,8 мкмоль/л). УЗИ почек: правая почка 107 × 34 мм, паренхима 13 мм, левая почка 113 × 47 мм, паренхима 20 мм, контуры ровные, соотношение слоев правильное, паренхима не изменена, пирамидки визуализируются, конкрементов и патологических образований нет.

При МРТ на Т2-взвешенных изображениях визуализировано резкое снижение интенсивности сигнала от коркового вещества почек по сравнению с мозговым (рис. 2, a) при отсутствии достоверных изменений на Т1-взвешенных изображениях (рис. 2, δ).

Пациент С., 29 лет, с 2003 г. страдает апластической анемией. Проведена комбинированная иммуносупрессивная терапия, достигнута полная ремиссия. При обследовании в сентябре 2004 г. выявлен клон ПНГ. Ухудшение самочувствия с сентября 2010 г. — появились эпизоды подъема артериального давления, одышка, дважды гемолитические кризы (черного цвета моча, боли в поясничной области, лихорадка, снижение уровня гемоглобина до 103 г/л, эритроцитов до $2,61 \times 10^{12}/\text{л}$), проводилась симптоматическая терапия. При цитофлуориметрическом исследовании крови в феврале 2012 г. отмечалось нарастание клона ПНГ (в эритроцитах частичная недостаточность CD59 — в 5,21 % случаев, полное отсутствие CD59 — в 46,85 %, суммарная величина эритроцитарного ПНГ клона 52,06 %).

Результаты обследования в динамике: анемия средней степени тяжести (эритроциты $2,79 \times 10^{12}$ л, гемоглобин 82 г/л, ретикулоцитоз 27.3 %), мочевина -6.6 ммоль/л, креатинин -64 мкмоль/л, ЛДГ – 1263 ЕД/л, суточная протеинурия 0,84 г/сут. При исследовании мочи на гемосидерин реакция положительная (++++). УЗИ почек: правая почка 129 × 70 мм, паренхима 20 мм, левая 133 × 67 мм, паренхима 20 мм, положение нормальное, контуры ровные, соотношение слоев правильное, паренхима не изменена, пирамидки не визуализируются, патологических образований нет. Мультиспиральная компьютерная томография: печень умеренно увеличена, контуры четкие, ровные, структура печени однородна, усредненные показатели плотности ее паренхимы 50-54HU, сосудистый рисунок хорошо дифференцируется. При болюсном контрастном усилении паренхима печени равномерно накапливает контрастное вещество, очагов патологического



Рис. 3. Пациент С. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости (а). МРТ органов брюшной полости, T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости (б)

накопления не выявляется. Внутри- и внепеченочные протоки не расширены. Селезенка оперативно удалена. Почки расположены типично. Форма и размеры почек обычные, плотностные показатели в пределах нормы. Толщина паренхимы не изменена, корковое и мозговое вещество отчетливо дифференцируется. До и после контрастного усиления очаговых образований в паренхиме почек не выявлено. Полостные системы почек не расширены, экскреторная функция не нарушена (рис. 3, a). При MPT на T2-взвешенных изображениях корковое вещество почек имеет сигнал низкой интенсивности по сравнению с мозговым веществом (рис. 3, δ).

МРТ является основополагающим методом лучевой диагностики, наглядно демонстрирующим отложение гемосидерина в почечной коре у пациентов с ПНГ. Полученные нами результаты совпадают с литературными данными, в том числе о диссоциации между сохранностью глобальных ренальных функций и выраженностью визуальных изменений, полученных с помощью МР исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Воробьев А.И.* Руководство по гематологии. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005.
- 2. *Al-Harbi A., Alfurayh O., Sobh M. et al.* Case report. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and renal failure // Saudi J. Kidney Dis. Transplant. 1998. 9. (2). 147–151.
- 3. Hillmen P., Elebute M., Kelly R. et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on

kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Am. J. Hematol. 2010. 85. (8). 553–559.

- 4. *Kaushansky K., Lichtman M., Beutler E. et al.* Williams Hematology, 8th ed. McGraw-Hill Companies Inc., 2010. 2460 p.
- 5. Kelly R., Richards S., Hillmen P., Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab // Ther. Clin. Risk Manag. 2009. 5. 911–921.
- 6. Kümpers P., Herrmann A., Lotz J. et al. A blue kidney chronic renal failure as a consequence of siderosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria? // Clin. Nephrol. 2006. 66. (3). 210–213.
- 7. Moumas E., Bridoux F., Leroy F. et al. Fanconi syndrome and chronic kidney disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: effect of eculizumab therapy // Clin. Nephrol. 2012. 78. (4). 316–321.
- 8. *Muñoz-Linares C., Ojeda E., Forés R. et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a single Spanish center's experience over the last 40 yr // Eur. J. Haematol. 2014. 93. 309–319.
- 9. Nair R.K., Khaira A., Sharma A. et al. Spectrum of renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of three cases and a brief review of the literature // Int. Urol. Nephrol. 2008. 40. (2). 471–475.
- 10. *Parker C.J.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A historical overview // Hematology. 2008. (1). 93–103.
- 11. *Qi K.*, *Zhang X.G.*, *Liu S.W. et al.* Reversible acute kidney injury caused by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Am. J. Med. Sci. 2011. 341. (1). 68–70.

- 12. Rimola J., Martin J., Puig J., Massuet A. The kidney in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: MRI findings // Br. J. Radiol. 2004. 77. 953–956.
- 13. *Rosse W.F.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease // Medicine (Baltimore). 1997. 76. (2). 63–93.
- 14. *Roubidoux M.A.* MR of the kidneys, liver, and spleen in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Abdom. Imaging. 1994. 19. (2). 168–173.
- 15. Shinde S.N., Agarwal M.B. Renal low-signal intensity on magnetic resonance imaging in a case

- of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria // Br. J. Haematol. 2005. 131. (5). 559.
- 16. Verswijvel G., Vanbeckevoort D., Maes B., Oyen R. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. MRI of renal cortical haemosiderosis in two patients, including one renal transplant // Nephrol. Dial. Transplant, 1999, 14, (6), 1586–1589.
- 17. Zachée P., Henckens M., Van Damme B. et al. Chronic renal failure due to renal hemosiderosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Clin. Nephrol. 1993. 39. (1). 28–31.

MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF KIDNEY HEMOSIDEROSIS IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA

Yana Leonidovna MANAKOVA^{1,2}, Nataliya Petrovna DOMNIKOVA²

- ¹ Novosibirsk State Medical University of Minszdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52
- ² Novosibirsk State Regional Clinical Hospital 630087, Nemirovocha-Danchenko str., 130

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare form of acquired hemolytic anemia characterized by intravascular hemolysis. One of its complications is the kidneys hemosiderosis. Three PNH clinical cases have been presented where verified hemosiderin deposition in the renal parenchyma was revealed with MRI. At PNH the MRI scans demonstrate pathognomonic signs associated with kidney hemosiderin deposition. The typical sharp decrease of signal intensity has been revealed on T2- weighted images of renal cortex.

Key words: MRI, renal hemosiderosis, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH).

Manakova Ya.L. – candidate of medical sciences, assistant professor of the department of radiation diagnosis,

 $e\hbox{-}mail\hbox{:}\ Ymanakova@mail.ru$

Domnikova N.P. – doctor of medical sciences, head of the department of hematology,

e-mail: domnikova@oblmed.nsk.ru

60 ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ПЕЧЕНИ В ГОСУДАРСТВЕННОЙ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Иван Анатольевич ПОРШЕННИКОВ^{1,2}, Александр Юрьевич БЫКОВ¹, Анатолий Васильевич ЮДАНОВ^{1,2}

¹ ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница 6300087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

В статье обобщен клинический опыт 60 трансплантаций печени, выполненных с августа 2010 г. по июль 2014 г. Представлены спектр нозологических форм, явившихся показаниями к вмешательствам, в том числе к ретрансплантации печени, технические аспекты выполнения трансплантаций от донора-трупа и от живого родственного донора, проблемы послеоперационного периода, аспекты иммуносупрессивной терапии и результаты реализации программы трансплантации печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, родственная трансплантация печени, ретрансплантация печени.

Первая в мире ортотопическая трансплантация печени (ОТП) была выполнена Т. Starzl в 1963 г. [14]. На сегодняшний день эта технология является признанным и исключительно эффективным методом при терминальных диффузных и очаговых заболеваниях печени, а спектр показаний к данной лечебной процедуре насчитывает десятки нозологических форм. Тройка мировых лидеров по количеству выполняемых ОТП на 1 млн населения в 2011 г. была представлена Испанией (24,1), США (20,9) и Францией (17,9) [7]. В России в 2013 г. всего было выполнено 272 OTП (1,9 на 1 млн населения) в 15 центрах, при этом можно констатировать, что в 9 центрах трансплантации выполнялись серийно, и лишь в 4 центрах количество операций превысило 20 в год [2].

Программа трансплантации печени в Новосибирской области стартовала в августе 2010 г. в ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница (ГБУЗ НСО ГНОКБ) и по состоянию на июль 2014 г. мы располагаем опытом 60 ОТП, включая 11 случаев трансплантации фрагмента печени от живого родственного донора. В 2013 г. обеспеченность населения Новосибирской области этим видом медицинской помощи составила 8,1 на 1 млн на-

селения (22 ОТП), а наш регион стал вторым по данному показателю после Москвы и Московской области (9,7 на 1 млн населения, 185 ОТП) [3]. Если принять во внимание, что 185 ОТП выполнены в 2013 г. в 4 московских центрах, 3 из которых являются федеральными и оказывают помощь жителям всех регионов Российской Федерации, можно уверенно говорить о том, что мы являемся одними из лидеров в стране по трансплантационной активности, динамика которой представлена на рис. 1.

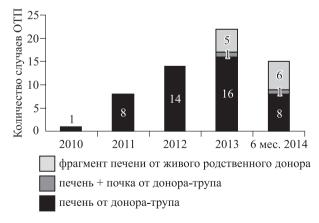


Рис. 1. Развитие программы трансплантации печени в ГБУЗ НСО ГНОКБ

Поршенников И.А. – к.м.н., зам. главного врача по хирургической помощи, доцент кафедры госпитальной и детской хирургии, e-mail: porshennikov@mail.ru.

Быков А.Ю. – зав. отделением трансплантации органов

Юданов А.В. – к.м.н., главный врач, доцент кафедры госпитальной и детской хирургии

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Решипиенты

В период с августа 2010 г. по июль 2014 г. в хирургическом отделении по пересалке органов ГБУЗ НСО ГНОКБ выполнено 60 ОТП 56 реципиентам в возрасте от 8 до 66 лет $(42,5 \pm 14,8 \text{ года})$ здесь и далее данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, SD – среднеквадратичное отклонение). Среди них было 35 (62,5 %) женщин и 21 (37,5 %) мужчина, при этом 1 ОТП была выполнена ребенку в возрасте 8 лет, 2 ОТП – подросткам в возрасте 15 и 17 лет, 6 ОТП – пациентам в возрасте более 60 лет. 11 (16,6 %) реципиентам произведена трансплантация фрагмента печени (правой половины) от живого родственного донора, 45 (80,4 %) – целая печень трансплантирована от донора-трупа, при этом в двух случаях выполнена комбинированная трансплантация печени и почки с одномоментной билатеральной нефрэктомией при поликистозе. Трем реципиентам осуществлены ретрансплантации (peOTП) целой печени, одному из них – 2 peOTП. Показания к трансплантации суммированы в таблице.

При оценке класса печеночной недостаточности по Child-Pugh на момент трансплантации/ ретрансплантации получено следующее распределение реципиентов: Child-Pugh A - 7 (11,7 %), Child-Pugh B - 34 (56,7 %), Child-Pugh C - 19 (31,7 %). Значение MELD варьировало от 3 до 41 (13.8 ± 8.1) . Восемнадцать (32.1 %) реципиентов имели кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода в анамнезе, троим на этапе наблюдения в листе ожидания выполнены процедуры портальной декомпрессии в объеме Н-образного мезокавального шунтирования еРТГЕ-протезами, все шунты на момент трансплантации функционировали. Один пациент до включения в лист ожидания был оперирован ранее в другом лечебном учреждении в объеме спленорельного шунтирования, на момент трансплантации шунт не функционировал.

Таблица

Показания к трансплантации печени

| The state of the s | | | | | |
|--|----|------|--|--|--|
| Показание | n | % | | | |
| ОТП от донора-трупа (n = 49) | | | | | |
| Цирроз печени в исходе HCV | 10 | 20,4 | | | |
| Цирроз печени в исходе HBV | 2 | 4,1 | | | |
| Цирроз печени в исходе HCV+HBV | 1 | 2,0 | | | |
| Криптогенный цирроз печени | 7 | 14,3 | | | |
| Аутоиммунный цирроз печени | 1 | 2,0 | | | |
| Алкогольный цирроз печени | 4 | 8,2 | | | |
| Первичный билиарный цирроз печени | 7 | 14,3 | | | |
| Первичный склерозирующий холангит | 1 | 2,0 | | | |
| Альвеококкоз печени | 5 | 10,2 | | | |
| Поликистоз | 2 | 4,1 | | | |
| Гепатоцеллюлярная карцинома | 3 | 6,1 | | | |
| Опухоль Клатскина, тип IV (по Bismuth-Corlette) | 1 | 2,0 | | | |
| Эпителиоидная гемангиоэндотелиома | 1 | 2,0 | | | |
| Ретрансплантация: | 4 | 8,2 | | | |
| ПНФТ | 2 | 4,1 | | | |
| Фиброзирующий холестатический гепатит трансплантата | 1 | 2,0 | | | |
| Инфекция ложа протеза НПВ после родственной ОТП | 1 | 2,0 | | | |
| ОТП фрагмента печени от живого родственного донора $(n = 11)$ | | | | | |
| Цирроз печени в исходе HBV | 2 | 18,2 | | | |
| Криптогенный цирроз печени | 1 | 9,1 | | | |
| Аутоиммунный цирроз печени | 1 | 9,1 | | | |
| Токсический цирроз печени | 1 | 9,1 | | | |
| Первичный склерозирующий холангит | 1 | 9,1 | | | |
| Цирроз печени в исходе болезни Вильсона – Коновалова | 1 | 9,1 | | | |
| Альвеококкоз печени | 1 | 9,1 | | | |
| Гепатоцеллюлярная карцинома | 1 | 9,1 | | | |
| Метастатический колоректальный рак | 1 | 9,1 | | | |
| Фульминантная печеночная недостаточность | 1 | 9,1 | | | |
| | | | | | |

Ретрансплантации 2 реципиентам выполнены после ОТП от донора-трупа: в первом случае — на 8-е сутки после первой операции как результат первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ), во втором — через 9 мес. в связи с развитием фиброзирующего холестатического гепатита с трансформацией в цирроз трансплантата на фоне HCV-инфекции. На 7-е и 10-е сутки соответственно после реОТП реципиенты умерли от септических осложнений.

Еще 2 реОТП целой печени выполнены пациенту 29 лет, который перенес трансплантацию правой половины печени от живого родственного донора с протезированием ретропеченочного сегмента нижней полой вены (НПВ) ePTFE-протезом Gore-Tex 20 мм и реконструкцией венозного от трансплантата в протез НВП в условиях экстрабедренно-порто-аксиллярного корпорального венозного обхода по поводу распространенного нерезектабельного альвеококкоза. Данный случай уникален не только для отечественной, но и для мировой практики и заслуживает подробного описания. Посттрансплантационный период осложнился формированием ограниченного желчного скопления в подпеченочном пространстве, инфицированием ложа протеза НПВ, тяжелым сепсисом, что явилось показанием к релапаротомии на 15-е сутки после ОТП. На фоне активного дренирования зоны протеза и подпеченочного пространства развилась несостоятельность холангио-еюноанастомоза. В течение 6 мес. на фоне консервативной терапии и подбора различных дренирующих систем удалось контролировать инфекцию и в итоге сформировать неполный наружный желчный свищ. Далее была предпринята безуспешная попытка реконструктивного вмешательства, во время которого констатирована полная несостоятельность холангио-еюноанастомоза с реализацией в ограниченную полость в подпеченочном пространстве и инфицированием ложа ePTFE-протеза HПB, с техническими сложностями проведено полное наружное дренирование печеночного протока трансплантата, пациент включен в лист ожидания реОТП. Через 8 мес. после ОТП выполнена трансплантатэктомия, удаление протеза НПВ, резекция и пластика правого купола диафрагмы, реОТП целой печени без вено-венозного обхода. На первые сутки после реОТП констатировано наличие ПНФТ без нарушений перфузии трансплантата и венозного оттока от него с развитием тяжелого коагулопатического кровотечения, полиорганной недостаточности. Повторная реОТП проведена через 37 ч после первой. Далее пациент перенес первичную дисфункцию трансплантата на фоне имевшейся полиорганной недостаточности. В результате проведенных лечебных мероприятий состояние пациента было стабилизировано, срок нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии составил 31 день.

Анестезиологическое обеспечение

Пятьдесят восемь (96,7 %) вмешательств выполнены в условиях комбинированной анестезии на основе севофлюрана (0,7-1,0 МАС) с грудной эпидуральной аналгезией по H. Breivik и G. Niemi [10] с катетеризацией эпидурального пространства на уровне Тһ - Тһ - при двух трансплантациях (3,3 %) в качестве метода анестезии использована ингаляционная низкопоточная анестезия севофлюраном (0,8–1,0 МАС) в сочетании с фентанилом. Первый вариант анестезии позволяет добиться исключительной гемодинамической стабильности реципиента на всех этапах операции, а также при возможной кровопотере, обеспечивает эффективное обезболивание в интра- и послеоперационном периодах, способствуя скорейшей реабилитации. Мониторинг показателей центральной гемодинамики и волемического статуса осуществлялся с использованием технологии РіССО.

Хирургическая техника при трансплантации целой печени

Гепатэктомия с сохранением ретропеченочного сегмента НПВ выполнена в 30 (61,2 %), с резекцией НПВ – в 19 (38,8 %) случаях ОТП от донора-трупа. Кавальная реконструкция по типу «анастомоз надпеченочного сегмента НПВ трансплантата в бок НПВ реципиента» реализована в 24 (49 %), по типу «рідду back» в 6 (12,2 %) и, соответственно, в классическом варианте – в 19 (38,8 %) случаях. При этом в одном случае классической техники ОТП ввиду гепатэктомии с резекцией диафрагмы, перикарда при альвеококкозе и необходимости формирования верхнего кавального анастомоза с правым предсердием наддиафрагмальный сегмент НПВ был вставкой из ePTFE-протеза Gore-Tex 20 мм между правым предсердием и надпеченочным сегментом НПВ трансплантата (рис. 2). Экстракорпоральный вено-венозный обход по схеме «бедренная + воротная вены – подмышечная вена» с использованием центрифужного насоса применен в двух случаях классической техники ОТП, включая описанный выше. Портальная реконструкция в 47 (95,9 %) случаях особенностей не имела, ввиду внепеченочной окклюзии воротной вены реципиента в одном (2 %) случае последняя протезирована аллографтом из подвздошных сосудов донора и еще в одном (2 %) случае – внутренней яремной веной реципиента в позиции «верхняя брыжеечная вена реципиента - воротная вена трансплантата» (рис. 3). В ходе 3 (6,1 %) операций перед



Рис. 2. Протезирование наддиафрагмального сегмента НПВ протезом Gore-Tex 20 мм со спиральным усилением

портальной реперфузией были разобщены ранее сформированные Н-образные мезокавальные шунты (см. рис. 3). Артериальная реконструкция отличалась значительной вариабельностью - 17 различных комбинаций в зависимости от типа артериальной анатомии реципиента и трансплантата, наиболее частым (24,5 %) из которых явился анастомоз между собственной печеночной артерией реципиента и общей печеночной артерией трансплантата. В одном (2 %) случае ввиду окклюзии нативной общей печеночной артерии трансплантат реперфузирован из селезеночной артерии реципиента. В одном (2 %) случае вследствие окклюзии чревного ствола использован аллографт из подвздошных артерий донора в позиции «инфраренальная аорта реципиента – чревный ствол трансплантата». Билиарная реконструкция в 10 (20,4 %) случаях выполнена в виде холедохо-еюностомии с Y-образно выключенной петлей тощей кишки, в 39 (79,6 %) случаях – в виде холедохо-холедохостомии. Наружное билиарное дренирование использовано в 14 (28,6 %) наблюдениях, при этом мы ни разу не применяли Т-образные дренажи, предпочитая устанавливать дренаж 6 Fr через культю пузырного протока трансплантата. Данный вариант дренирования является безопасным, не приводит к развитию билиарных стриктур, позволяет снизить билиарную гипертензию, получить контролируемую ситуацию в случае развития билиарных осложнений и может быть использован при любом типе желчеотведения.

Хирургическая техника при трансплантации фрагмента печени от живого родственного донора

Операция у донора. В нашей серии все трансплантаты, полученные от живых родственных

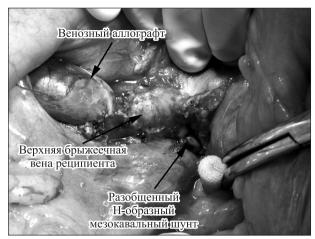


Рис. 3. Реконструкция портального притока крови к трансплантату с использованием венозного аллографта в позиции «верхняя брыжеечная вена реципиента — воротная вена трансплантата при внепеченочной окклюзии воротной вены реципиента». Виден ранее сформированный и разобщенный перед реперфузией Н-образный мезокавальный шунт

доноров, представляли правую половину печени (V-VIII сегменты). Помимо стандартных исследований, проводимых для исключения наличия каких-либо заболеваний, протокол обследования потенциальных родственных доноров включал мультиспиральную компьютерную томографию брюшной полости с целью определения типа артериальной и венозной анатомии печени, КТволюметрию для расчета объема трансплантата и остающейся части печени и МР-холангиографию для верификации типа билиарной анатомии. Безопасным для донора считали объем ремнанта > 30 % от объема целой печени [4]. После холецистэктомии и выделения всех элементов правых портальных ворот печени производилась мобилизация правой доли печени, выделялась правая печеночная вена и, при наличии, правая нижняя печеночная вена, выполнялся hanging-маневр. Далее эхоскопически определялась проекция срединной печеночной вены на диафрагмальную поверхность печени и, отступя 5 мм вправо от проекции срединной вены, ориентируясь на тесьму hanging-маневра, производилась диссекция паренхимы печени на сохраненном кровотоке с помощью ультразвукового деструктора (Stryker Sonopet, Stryker, США или CUSA Excel, Integra. США), трубчатые структуры по линии разделения паренхимы клипировались, лигировались и коагулировались. По завершении сплиттинга (рис. 4) выполнялся финальный гемостаз и пересекался правый печеночный проток. После синхронизации с операционной бригадой, вы-

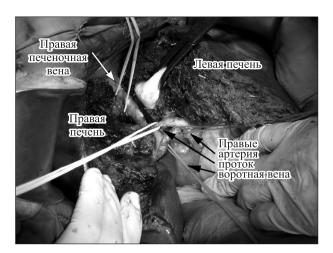


Рис. 4. Вид печени в организме живого родственного донора после завершения ее разделения на правую и левую половины

Перемещенная аутовенозная вставка из инфраренального сегмента НПВ

Соте-Тех в инфраренальной позиции

Вепефузированный пранеплантат правой половины печени

Рис. 5. Протезирование ретропеченочного сегмента нижней полой вены перемещенным аутографтом при родственной трансплантации

полняющей гепатэктомию у донора, последовательно пересекались правые артерия, воротная и печеночная/ые вены. Консервация трансплантата осуществлялась путем перфузии его 5 л раствора НТК (Кустодиол) через воротную вену и 200 мл физиологического раствора с 2500 ЕД гепарина через печеночную артерию.

Операция у реципиента. Гепатэктомия принципиально не отличалась от таковой при ОТП от донора-трупа. У 8 (72,7 %) реципиентов она выполнена с сохранением, у 3 (27,3 %) – с резекцией ретропеченочного сегмента НПВ, при этом всегда использовался вено-венозный обход. В случаях, когда выполнялась резекция НПВ, этапу имплантации донорского органа предшествовало протезирование НПВ: у одного пациента она выполнена ePTFE-протезом Gore-Tex 20 мм, у двух других - перемещенным аутографтом из инфраренального сегмента НПВ, который в свою очередь замещен ePTFE-протезом (рис. 5). Такой сложный вариант реконструкции мы стали выполнять после того как получили осложнение в виде инфицирования ложа синтетического протеза при развитии билиарного осложнения, что в итоге потребовало ретрансплантации. Смысл его заключается в использовании в зоне возможного подтекания желчи аутологичного материала для протезирования ретропеченочного сегмента НПВ. Описаний подобной техники в литературе мы не встретили. Реконструкция венозного оттока осуществлялась путем формирования гепатико-кавального анастомоза с ретропеченочным сегментом либо протезом НПВ, у 3 (27,3 %) реципиентов с НПВ были анастомозированы две (основная и нижняя) печеночные вены, у одного (9,1 %) реципиента дополнительно осуществлена реконструкция венозного оттока по вене VIII сегмента, анастомозированной с выделенной на протяжении срединной веной реципиента. Особенностей портальной и артериальной реконструкции не было. Билиарная реконструкция в 8 (72,7 %) случаях осуществлена в варианте билиобилиарного анастомоза, в 3 (27,3 %) – в варианте билио-дигестивного анастомоза с Y-образно выключенной петлей тощей кишки.

Прочие параметры операций. Интраоперационная кровопотеря при трансплантациях варьировала от 300 до 30 000 мл (2740 \pm 4406 мл). В пяти наблюдениях объем кровопотери составил 10 л и более. Если исключить эти неординарные случаи из статистики, то в среднем объем кровопотери при стандартной ОТП в нашей серии равнялся 1644 ± 1048 мл. Среднее время холодовой и тепловой ишемии трансплантата при ОТП от донора-трупа составило 479 ± 152 и 50 ± 16 мин соответственно. При ОТП от живого родственного донора эти показатели оказались 160 ± 110 и 44 ± 16 мин соответственно.

Иммуносупрессия

У всех реципиентов была применена индукция базиликсимабом: 2 введения по 20 мг интраоперационно и на 4-е сутки после ОТП. Основным компонентом иммуносупрессивной терапии был такролимус. У больных с невирусными и неопухолевыми заболеваниями в схему включались микофенолаты, у всех пациентов с опухолями – mTOR-ингибитор эверолимус, у реципиентов с циррозами в исходе вирусных гепатитов применялась монотерапия такролимусом. У всех, за исключением реципиентов с аутоиммунными заболеваниями (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, аутоим-

мунный цирроз), использован бесстероидный режим иммуносупрессии: глюкокортикоиды вводились интраоперационно и в течение первых двух суток с редукцией по схеме 500–250–125 мг метилпреднизолона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖЛЕНИЕ

Госпитальная летальность в нашей серии составила 10,5 % (6 реципиентов). Причины ее: 1) аритмогенный шок — внезапная смерть одного реципиента на 5-е сутки после ОТП, 2) ПНФТ — смерть одного реципиента на 7-е сутки после реОТП на фоне сепсиса, 3) сепсис — смерть трех реципиентов на 10-е сутки после реОТП и на 51-е и 69-е сутки после ОТП, 4) острая сердечная недостаточность на фоне массивной кровопотери — один случай интраоперационной смерти.

Поздняя летальность составила 5,4 % (3 реципиента). Причинами ее явились: 1) прогрессирование гепатоцеллюлярной карциномы – смерть на 350-е сутки после ОТП, 2) фиброзирующий холестатический гепатит с трансформацией в цирроз трансплантата – смерть на 416-е сутки после ОТП, 3) рак головки поджелудочной железы de novo – смерть на 117-е сутки после ОТП.

Общая кумулятивная выживаемость реципиентов представлена на рис. 6. 1-летняя выживаемость составила 85 %, 3-летняя – 77 %.

Проблемы ближайшего послеоперационного периода

Статистика для послеоперационного периода приведена с учетом случая интраоперационной летальности. Продолжительность нахождения реципиентов в отделении реанимации и интенсивной терапии варьировала от 2 до 69 дней и в среднем составила $8,0\pm10,1$ дня.

Течение посттрансплантационного периода, соответствующее критериям ранней дисфункции трансплантата [11] зафиксировано после 9 (15,3 %) ОТП. Первично нефункционирующий трансплантат имелся в 2 (3,4 %) случаях, обоим пациентам выполнена ретрансплантация на 8-е и 2-е сутки. Летальность при реОТП по поводу ПНФТ составила 50 %. В первом случае причиной ПНФТ явился крупнокапельный стеатоз

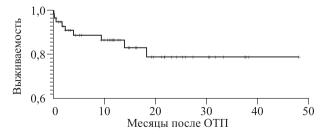


Рис. 6. Выживаемость реципиентов после ОТП

трансплантата более 50 % по данным гистологического исследования, во втором случае четко выделить ее сложно, по-видимому, имело место сочетание факторов маргинальности донора и длительный период вторичной тепловой ишемии трансплантата (80 мин), обусловленный техническими особенностями и сложностями выполнения венозной реконструкции при реОТП. У обоих реципиентов не имелось нарушений перфузии пересаженных органов.

Использование методов заместительной почечной терапии в послеоперационном периоде потребовалось после 10 (16,9 %) ОТП.

Кардиальные осложнения зафиксированы после 2 (3,4 %) трансплантаций, в одном случае аритмогенный шок явился причиной внезапной смерти реципиента, в другом имел место острый инфаркт миокарда на 2-е сутки после ОТП с острой сердечной недостаточностью Killip IV, кардиогенным отеком легких, полиорганной недостаточностью, явления которых были купированы на фоне проведения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации и продленной вено-венозной гемофильтрации.

Развитие госпитальной пневмонии осложнило течение посттрансплантационного периода в 10 (16,9 %) случаях.

Осложнений сосудистых реконструкций ОТП в раннем посттрансплантационном периоде не зафиксировано.

Билиарные осложнения отмечены после 7 (11,9 %) ОТП, в 5 случаях это были ограниченные желчные скопления в подпеченочном пространстве, в одном случае — ишемический некроз общего желчного протока трансплантата, в одном случае — стеноз билио-билиарного анастомоза, корригированный посредством эндобилиарного стентирования пластиковым стентом.

Проблемы отдаленного послеоперационного периода

В отдаленном периоде зафиксировано одно (1,7 %) сосудистое осложнение в виде тромбоза левой печеночной артерии и левой воротной вены трансплантата через 4 месяца после ОТП с реализацией в очаговые некрозы и жидкостные скопления в левой половине трансплантата, которые были последовательно чрескожно пункционно дренированы, выздоровление наступило через 3 мес. после развития данного события.

Билиарные стриктуры в отдаленном периоде отмечены в 2 (3,4 %) случаях: в первом имела место стриктура билио-билиарного анастомоза с внутрипеченочным холангиолитиазом, что потребовало выполнения реконструктивной гепатико-еюностомии на Y-образно выключенной петле через 4 мес. после ОТП, во втором случае жел-

чеотток был нарушен вследствие стриктуры терминального отдела нативного общего желчного протока, что скорригировано посредством эндоскопической папиллосфинктеротомии.

Противовирусная терапия и ее эффективность

Трансплантация печени при циррозе в исходе HBV не представляет большой проблемы. Все HBsAg-позитивные реципиенты (5 человек) до ОТП получали противовирусную терапию аналогами нуклеозидов. На момент трансплантации репликация HBV имелась лишь у одного из них. В 2 случаях с целью профилактики инфицирования трансплантата использован HBIG по стандартной схеме. После ОТП все реципиенты получали терапию энтекавиром, на настоящий момент все они являются HBV DNA-негативными. Цирротической трансформации трансплантата в результате HBV-инфекции не зафиксировано ни у одного пациента.

ОТП реципиентам с HCV-инфекцией на сегодняшний день является одной из ключевых проблем трансплантологии. В нашей серии всем реципиентам с HCV-инфекцией выполнены трансплантации целой печени от донора-трупа. На сегодняшний день мы придерживаемся стратегии выполнения только такого варианта ОТП, поскольку считаем не вполне оправданным риск для живого родственного донора с целью пересадки фрагмента печени реципиенту со 100 % вероятностью инфицирования трансплантата и значительно большим, чем при других нозологических формах, риском его потери. Из 11 реципиентов с HCV-инфекцией 1 генотип вируса имелся у семи (63,6 %), 2 генотип – у двух (18,1 %) и 3 генотип – у двух (18,1 %) больных. Все они были HCV RNA-позитивными на момент ОТП. Противовирусная терапия пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином инициирована у девяти (81,8 %) пациентов, у двух она была прекращена, быстрый вирусологический ответ достигнут у одного, ранний вирусологический ответ - у трех, не достигнут ранний вирусологический ответ - у одного, у двух сроки терапии не позволяют оценить ответ на противовирусную терапию. Устойчивый вирусологический ответ получен у двух реципиентов. Два трансплантата потеряно вследствие фиброзирующего холестатического гепатита: в первом случае выполнена реОТП, второй случай связан со смертью реципиента. На момент написания статьи HCVинфекция привела к морфологически подтвержденной трансформации в цирроз трансплантата еще у одного реципиента на сроке 2 года 3 месяца после ОТП.

Трансплантация печени при опухолях

Мы имеем опыт трансплантации печени 7 пациентам со следующими типами опухолей печени: гепатоцеллюлярная карцинома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, перихилярная холангиокарцинома (опухоль Клатскина) и метастазы колоректального рака. Опухоли — весьма неоднозначное и дискутабельное показание к ОТП — составили 12,5 % всех заболеваний в нашей серии и заслуживают, на наш взгляд, подробного описания.

Что касается гепатоцеллюлярной карциномы, то для пациентов с данным типом опухоли возможные лечебные процедуры представлены резекцией/трансплантацией, различными вариантами локальной деструкции (радиочастотная либо микроволновая аблация), химиоэмболизацией печеночной артерии и таргетной терапией сорафенибом. Стратегия лечения определяется в зависимости от стадии процесса и класса печеночной недостаточности. Наиболее распространенная на сегодняшний день система стадирования, определяющая алгоритм лечения, разработана Барселонской клиникой по лечению рака печени [8]. Наилучшие результаты трансплантации (до 88 % 3-летней выживаемости) достигнуты у больных, удовлетворяющих Миланским критериям (единственная опухоль ≤ 5 см или не более трех опухолей < 3 см; без сосудистой инвазии) или более широким UCSF-критериям (единственная опухоль ≤6,5 см, либо не более трех опухолей \leq 4,5 см или общим диаметром \leq 8 см; без сосудистой инвазии) [5]. Наш опыт включает четырех реципиентов, лишь у одного из них опухоль находилась в пределах Миланских критериев. Трем выполнена ОТП от донора-трупа, одному - от живого родственного донора. Один реципиент умер от опухолевой прогрессии на 350 сутки после ОТП. У остальных троих период наблюдения без признаков опухолевой прогрессии на момент написания статьи составляет 655, 538 и 56 дней.

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома – редкое первичное злокачественное новообразование из группы мезенхимальных опухолей с неизвестной этиологией, представляющее менее 1 % случаев всех злокачественных новообразований печени. В мировой литературе опубликовано менее 500 описаний случаев данного заболевания, а тактические рекомендации основаны лишь на ретроспективных исследованиях ограниченных клинических серий [6]. Диагноз основывается на результатах гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала, подтверждающего эндотелиальную дифференцировку опухоли, активно экспрессирующей

vWF, CD31, CD34. У 90 % пациентов на момент установления диагноза опухоль представляет мультифокальное билобарное поражение печени, поэтому ОТП чаще всего является единственно возможной лечебной опцией [9]. Наш опыт представлен одной пациенткой в возрасте 20 лет, которая находилась в листе ожидания в течение 20 дней. Послеоперационный диагноз был сформулирован следующим образом: «Эпителиоидная гемангиоэндотелиома печени, множественное билобарное поражение с инвазией портальных ворот и окклюзией левой воротной вены. Канцероматоз брюшной полости (сальники, париетальная брюшина малого таза, левого купола диафрагмы, тело матки, яичники, аппендикс)». Выполнена экстирпация матки с придатками, тазовая перитонеумэктомия с лимфаденэктомией, оментумэктомия, аппендэктомия, гепатэктомия с резекцией ретропеченочного сегмента НПВ, ортотопическая трансплантация печени. Трансплантат получен от донора с расширенными критериями, имел три гемангиомы (80 мм в SIV-VI и две по 20 мм в SII и SIII). Продолжительность наблюдения составляет 695 дней, пациентка не имеет признаков опухолевой прогрессии.

При опухоли Клатскина наиболее важный фактор, определяющий выживаемость - возможность R0-удаления опухоли. 30-40 % пациентов с опухолью Клатскина неоперабельны с 5-летней выживаемостью 0 %. 60-70 % могут быть оперированы, но у 15-50 % опухоль нерезектабельна с идентичным прогнозом. Последним в случае отсутствия внутрипеченочных, регионарных и отдаленных метастазов может быть предложена трансплантация печени, которая сопровождается приемлемой 5-летней выживаемостью 50 % [13]. Мы оперировали одну пациентку с опухолью Клатскина IV типа по Bismuth-Corlette. ОТП не имела каких-либо заслуживающих внимание особенностей. Период отдаленного наблюдения составляет 443 дня.

Наконец, метастазы колоректального рака. Трансплантация по поводу множественных билобарных метастазов по результатам ранних ретроспективных исследований имела 62 % и 18 % 1- и 5-летнюю выживаемость. На сегодняшний день нерезектабельные метастазы колоректального рака считаются противопоказанием к ОТП. Тем не менее результаты трансплантации при этом лучше, чем какого-либо из вариантов паллиативного лечения, а использование новых протоколов иммуносупрессии может значительно улучшить отдаленные результаты [12]. Наш опыт представлен одной пациенткой в возрасте 28 лет, которой была выполнена колпроктэктомия, пара-

ортальная, паракавальная, парапортальная лимфодиссекция и одномоментная гепатэктомия с резекцией и протезированием ретропеченочного сегмента НПВ аутовенозной вставкой из инфраренального сегмента НПВ, протезирование инфраренального сегмента НПВ еРТFЕ-протезом, ортотопическая трансплантация правой половины печени от живого родственного донора (сестры). На сегодняшний день срок наблюдения за данной пациенткой составляет 154 дня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за 3,5 года функционирования программы трансплантации печени в ГБУЗ НСО «ГНОКБ» нам удалось получить результаты, соответствующие результатам ведущих федеральных центров, оказывающих данный вид помощи в России и в мире [1, 3]. Особенностью нашей программы является то, что мы серийно выполняем ОТП как от доноров-трупов, так и от живых родственных доноров, что на сегодняшний день реализовано лишь в трех центрах в нашей стране. Полученный опыт 60 трансплантаций включил практически все возможные технически сложные с хирургической точки зрения ситуации. При этом мы констатируем тот факт, что большинство трансплантатов целой печени получено от доноров с расширенными критериями. Можно однозначно утверждать, что наиболее актуальной проблемой трансплантологии в нашем регионе на сегодняшний день является проблема органного донорства, так как лишь возможность селекции и получения максимально качественных органов может явиться тем фактором, который позволит максимально улучшить результаты трансплантаций и экономическую эффективность программы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н. и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре // Вестн. трансплантол. искусственных органов. 2012. 14. (1). 6–14.
- 2. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестн. трансплантол. искусственных органов. 2014. 16. (2). 5–23.
- 3. Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К. и др. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций // Вестн. трансплантол. искусственных органов. 2012. 14. (4). 11-16.
- 4. *Chan S.C., Fan S.T., Chok K.S.H. et al.* Increasing the recipient benefit/donor risk ratio by lowering the graft

size requirement for living donor liver transplantation // Liver Transpl. 2012. 18. 1078–1082.

- 5. Clavien P., Lesurtel M., Bossuyt P. et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report // Lancet Oncol. 2012. 13. e11–e22.
- 6. *Grotz T.E., Nagorney D., Donohue J. et al.* Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: is transplantation the only treatment option? // HPB. 2010. 12. 546–553.
- 7. International figures on donation and transplantation // Newsletter Transplant. 2012. 17. 33–64.
- 8. *Llovet J.M.*, *Bru C.*, *Bruix J.* Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification // Semin. Liver Dis. 1999. 19. 329–338.
- 9. Mehrabi A., Kashfi A., Fonouni H. et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy // Cancer. 2006. 107. 2108–2121.

- 10. *Niemi G., Breivik H.* Epidural fentanyl markedly improves thoracic epidural analgesia in a low-dose infusion of bupivacaine, adrenaline and fentanyl. A randomized, double-blind crossover study with and without fentanyl // Acta Anaesthesiol. Scand. 2001. 45. 221–232.
- 11. Olthoff K.M., Kulik L., Samstein B. et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors // Liver Transpl. 2010. 16. 943–949.
- 12. *Popescu I., Alexandrescu S.T.* Surgical options for initially unresectable colorectal liver metastases // HPB Surgery. 2012. 2012. ID 454026.
- 13. Robles R., Sánchez-Bueno F., Ramírez P. et al. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma // World J. Gastroenterol. 2013. 28. 9209–9215.
- 14. Starzl T.E., Marchioro T.L., von Kaulla K. et al. Homotransplantation of the liver in humans // Surg. Ginecol. Obstet. 1963. 117. 659–676.

60 LIVER TRANSPLANTATIONS AT THE STATE NOVOSIBIRSK REGIONAL CLINICAL HOSPITAL: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Ivan Anatolievich PORSHENNIKOV^{1,2}, Aleksandr Yurievich BYKOV¹, Anatoliy Vasilievich YUDANOV^{1,2}

¹ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital 6300087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

² Novosibirsk State Medical University 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

A single center experience of the first 60 liver transplantations performed from August 2010 to July 2014 is summarized. Indications for liver transplantation, including retransplantation, technical features of transplantations from cadaveric donors and from living donors, postoperative complications, immunosuppressive regimens and results of the program have been described.

Key words: liver transplantation, living donor related liver transplantation, liver retransplantation.

Porshennikov I.A. – candidate of medical sciences, head of service of surgery, assistant professor of the department of hospital and pediatric surgery, e-mail: porshennikov@mail.ru

Bykov A.Yu. – head of organ transplantation department

Yudanov A.V. – candidate of medical sciences, head doctor, assistant professor of the department of hospital and pediatric surgery

УДК 615.38-057.875(571.14)

РАЗВИТИЕ СТУДЕНЧЕСКОГО ДОНОРСКОГО ДВИЖЕНИЯ В НОВОСИБИРСКЕ

Дмитрий Борисович ЧЕРНЯВСКИЙ¹, Анастасия Александровна ГРЕБЕНЮК¹, Константин Васильевич ХАЛЬЗОВ¹, Юлия Владимировна МООР¹, Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА²

¹ ГБУЗ НСО Новосибирский центр крови 630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича, 2/I

В настоящее время донорство становится социально значимым явлением и неотъемлемой частью жизни современного общества. Эффективное рекрутирование доноров – базис работы службы крови любой страны мира. За последние 15 лет отмечается общее сокращение числа доноров в России, которое привело к дефициту компонентов донорской крови. Альтернативным источником доноров в г. Новосибирске стало создание студенческих донорских акций.

Ключевые слова: донор, студенты, альтернативные источники доноров.

В последние десятилетия донорство переживает значительный спад, что может быть связано с демографическими и социальными преобразованиями в обществе [2-4]. Проблема недостатка компонентов донорской крови в г. Новосибирске потребовала незамедлительных и последовательных решений, направленных на увеличение количества доноров и популяризацию донорства среди населения [5]. В качестве дополнительного резерва доноров рассмотрены студенты вузов г. Новосибирска, так как в ряде исследований показано, что для них характерны хорошая мотивация к сдаче крови, высокий уровень здоровья и, как следствие, незначительное количество отводов от донорства [7]. Привлечение данной категории доноров позволило бы обеспечить лечебные учреждения города и области качественными и безопасными компонентами донорской крови. Это и предопределило необходимость создания и последующего развития проекта массового донорства среди студентов вузов.

Цель работы – оценить вклад доноров-студентов в развитие массового донорства в г. Новосибирске.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие донорыстуденты из 11 вузов г. Новосибирска, которые составили основную группу. В качестве группы сравнения были представлены доноры Новосибирского Центра крови (80 кадровых доноров, 236 доноров резерва, 153 донора-родственника). Исследование выполнялось в несколько этапов. Первый этап - подготовительный, задачей которого было изучение мотивации к донорству у жителей города и области, определение социального статуса кандидатов в доноры. Также на этом этапе проводились переговоры с администрацией вузов и студенческими профсоюзами о необходимости вовлечения студентов в доноры и проведения «Дня донора» на базе учебного заведения. Первые положительные ответы были получены в трех вузах, и уже осенью 2003 г. в них проведены первые «Дни донора». Результатом акции стала заготовка более 300 л донорской крови и вовлечение в донорство более 700 студентов. Вся заготовленная донорская плазма была заложена в карантин, что предопределило проведение по-

² ГБОУ ВПО Новосибирский Государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Чернявский Д.Б. – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения экстракорпоральной детоксикации, гемодиализа и переливания крови, e-mail: gravitolog@yandex.ru

Гребенюк А.А. – ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: nbb@sibmail.ru **Хальзов К.В.** – к.м.н., главный врач, главный трансфузиолог НСО, главный трансфузиолог СФО, e-mail: nbb@sibmail.ru

Моор Ю.В. – зам. главного врача по медицинской части, e-mail: nbb@sibmail.ru **Поспелова Т.И.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail:post_gem@mail.ru

вторных донорских акций в этих вузах через 6 месяцев [1, 6, 8].

После успешного проведения «Дней донора» на втором этапе была создана общественная организация «Линия жизни», в задачу которой входили помощь в организации и проведении студенческих донорских акций, привлечение студентов из других вузов, а также агитация и пропаганда донорства среди студенческих коллективов. В целях обеспечения выполнения Приказа МЗ РФ от 07.05.2003 г. № 193 «О внедрении в практику работы службы крови в Российской Федерации метода карантинизации свежезамороженной плазмы» начиная с весны 2004 г. студенческие донорские акции стали носить регулярный характер, проводились в течение 2-х месяцев весной и осенью каждого календарного года. Третий этап исследования, аналитический, включал в себя анализ частоты и структуры выявленных отводов от сдачи крови по медицинским показаниям согласно Приказу МЗ РФ от 14.09.2001 г. № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов». Также на этом этапе изучалась частота выявления и структура маркеров гемотрансмиссивных инфекций. Все образцы крови прошли обязательное тестирование на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций, таких как сифилис, вирусные гепатиты В и С, ВИЧ. Дополнительно у каждого донора определялась активность АлАТ в сыворотке крови, оценивалась неспецифическая реакция к кардиолипиновому антигену, что служило

поводом для внесения образца крови в брак с последующей утилизацией.

Различия между группами оценивали с помощью точного критерия Фишера, статистически значимыми считали результаты при p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2003 по 2014 г. проведены 23 студенческие донорские акции. Настоящее исследование включает анализ их эффективности в 2003-2006 гг., так как именно в этот период происходило становление проекта «Наш дар во имя жизни», совершенствовались организационные основы, оптимизировался алгоритм проведения акции. За три года проведено шесть донорских акций, общее количество студентов составило 9566. По причине выявленных противопоказаний от сдачи крови отведено 2505 человек (26 %). следовательно, донором стал 7061 (74 %) студент. Доноры крови – 6558 человек (92,9 %), доноры плазмы -503 (7,1 %). Объем заготовленной крови составил 2819,9 л, плазмы – 301 л. В группе сравнения, из 469 участников, от донорства по медицинским показаниям было отведено 168 человек, что составило 36 %.

При изучении структуры противопоказаний к донорству выявлено, что как у студентов, так и у доноров Центра крови достоверно чаще регистрировались относительные (временные) противопоказания по сравнению с абсолютными, p < 0.05 (табл. 1).

Таблица 1 Частота и структура медицинских противопоказаний к донорству среди доноров-студентов (основная группа) и доноров Центра крови (группа сравнения)

| Показатель | Доноры-студенты | | Доноры Центра крови | |
|--------------------------------|-----------------|------|---------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Абсолютные противопоказания | | | | |
| Соматические заболевания | 275* | 54,1 | 40 | 88,9 |
| Травмы, операции | 136* | 26,8 | 3 | 6,7 |
| Инфекционные заболевания | 97 | 19,1 | 2 | 4,4 |
| Bcero | 508* | 20,3 | 45 | 26,8 |
| Относительные противопоказания | | | | |
| Низкий вес донора | 93 | 4,7 | 1 | 0,8 |
| Погрешность в диете | 314* | 15,7 | 1 | 0,8 |
| Период менструации | 260* | 13,0 | 3 | 2,4 |
| Татуировки, пирсинг | 72 | 3,6 | 4 | 3,2 |
| Низкий уровень гемоглобина | 158* | 7,9 | 8 | 6,5 |
| Прочие причины | 1100* | 55,1 | 106 | 86,3 |
| Всего | 1997* | 79,7 | 123 | 73,2 |

Примечание. Здесь и в табл. 2* – отличие от величины соответствующего показателя группы сравнения статистически значимо при p < 0.05.

Таблица 2 Абсолютный донорский брак среди доноров-студентов (основная группа) и доноров Центра крови (группа сравнения)

| Заболевание | Доноры-студе | енты (n = 7061) | Доноры Центра крови (n = 301) | | |
|-------------------------|--------------|-----------------|-------------------------------|-------|--|
| | n | % | n | % | |
| Гепатит С | 118 | 1,67 | 7 | 2,33 | |
| Гепатит В | 55 | 0,79 | 4 | 1,33 | |
| Сифилис | 15* | 0,21 | 4 | 1,33 | |
| Высокая активность АлАТ | 191* | 2,70 | 27 | 8,97 | |
| ВИЧ | 3* | 0,04 | 1 | 0,33 | |
| Всего | 397* | 5,62 | 44 | 14,62 | |

К абсолютным противопоказаниям мы отнесли соматические заболевания, инфекционные заболевания в анамнезе, травмы и оперативные вмешательства, связанные с удалением органа или части органа (см. табл. 1). В структуре абсолютных противопоказаний к сдаче крови на первом месте были соматические заболевания, которые достоверно чаще становились причиной отвода от донорства по сравнению с другими противопоказаниями из данной группы, при этом у лиц основной группы они встречались статистически значимо реже, чем у обследованных группы сравнения (p < 0.05). Вероятно, возраст доноров имеет непосредственное влияние на частоту их выявления, что еще раз доказывает тот факт, что в качестве доноров предпочтительнее видеть более молодых. Это подтверждается результатами обследования доноров Центра крови, среди которых соматические заболевания в возрасте 18-25 лет были выявлены у 5 % обследуемых, в возрасте 26–40 лет – у 20 %, а в возрасте старше 40 лет – уже у 75 %. В структуре соматических заболеваний у студентов первое место занимала патология сердечно-сосудистой системы – 35 % человек (чаще это были аритмии, патология клапанного аппарата сердца), второе - заболевания бронхолегочной системы (24 % обследованных), неврологические заболевания (20 % студентов). В то же время среди доноров Центра крови сердечно-сосудистые заболевания встречались в 75 % случаев, патология бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта – в 10 и 15 % соответственно.

Отводы по причине травм и оперативных вмешательств в анамнезе чаще наблюдались у студентов, чем у доноров Центра крови, что, вероятно, связано с составом группы сравнения, в которой 67 % — кадровые доноры и доноры резерва, неоднократно сдававшие кровь и обследованные.

Сравнительный анализ относительных противопоказаний (низкий уровень гемоглобина у

донора, период менструации, погрешность в диете перед кроводачей) показал более частое их выявление среди доноров основной группы, чем среди доноров группы сравнения (см. табл. 1). В то же время относительные противопоказания, составившие группу «прочие причины» (низкое или высокое артериальное давление перед кроводачей, употребление алкоголя, аллергические реакции, прием лекарственных препаратов, острые респираторные вирусные инфекции и обострение хронических заболеваний), чаще регистрировались среди доноров Центра крови, чем среди студентов (p < 0.05), что также связано со старшим возрастным составом доноров Центра крови.

Исследование частоты и структуры маркеров гемотрансмиссивных инфекций среди доноров-студентов и доноров Центра крови показало большую частоту абсолютного брака среди вторых, чем среди первых (p < 0.05) (табл. 2), преимущественно вследствие более частого обнаружения высокой активности АлАТ (p < 0.05) и, отчасти, большей встречаемости маркеров сифилиса и ВИЧ-инфекции (p < 0.05). Чаще всего маркеры гемотрансмиссивных инфекций выявлялись у доноров-родственников – 23 % случаев, в то время как у доноров резерва они выявлены в 12 %, а среди кадровых доноров – в 6 % случаев. В группе кадровых доноров абсолютный брак крови был ассоциирован только с высокой активностью АлАТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организация массового донорства среди студентов высших учебных заведений является действенным инструментом в решении проблемы донорского дефицита и позволяет увеличить запасы донорской крови в лечебных учреждениях. Студентам свойственен более высокий уровень здоровья, меньшие показатели отводов от сдачи крови, связанные с наличием абсолютных и относительных противопоказаний, по сравнению с

донорами-родственниками и донорами резерва. Абсолютный донорский брак в виде маркеров гемотрансмиссивных инфекций у студентов выявляется в меньшем объеме, чем у доноров-родственников и доноров резерва.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Барышев Б.А*. Карантинизация свежезамороженной плазмы // Трансфузиология. 2002. 3. (1). 59–61.
- 2. Вершинина О.А., Зайцева Г.А., Ворожцова С.И., Куликова М.М. Оценка демографических и некоторых функциональных показателей первичных доноров // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины: тез. Всерос. конф. Киров, 2010. 67–69.
- 3. Гильмутдинов Р.Г., Ефашкина Т.А., Ишбулдина А.М. Система обеспечения качества на страже безопасности гемотрансфузионных средств // Вестник службы крови России. 2010. (2). 16–18.

- 4. Жибурт Е.Б., Губанова М.Н., Шестаков Е.А., Исмаилов Х.Г. Потребность клиники в компонентах крови изменяется // Вестн. нац. медико-хирургич. центра. 2010. 5. (2). 103–107.
- 5. Жибурт Е.Б., Вечеренко А.В., Быстров М.В. и др. Лицензирование как способ повышения эффективности производственной деятельности службы крови // Трансфузиология. 2003. 4. (2). 7–19.
- 6. *Карякин А.В., Терентывва Л.А.* Статистика выявления антител к вирусу гепатита С среди доноров крови Российской Федерации // Новое в трансфузиологии. 2004. (38). 29–33.
- 7. Пятков В.А., Зайцева Г.А., Куликова М.М., Исаева Н.В. Мониторинг здоровья доноров важное условие сохранения донорского потенциала // Трансфузиология. 2011. 12. (2). 96.
- 8. Строганова И.А. Опыт работы Мурманской областной станции переливания крови по повышению качества компонента донорской крови «криопреципитат замороженный» // Трансфузиология. 2008. 9. (4). 41–49.

DEVELOPMENT OF STUDENT DONOR MOVEMENT IN NOVOSIBIRSK

Dmitri Borisovich CHERNYAVSKY¹, Anastasiya Aleksandrovna GREBENYUK¹, Konstantin Vasil`evich KHALSOV¹, Yuliya Vladimirovna MOOR¹, Tatyana Ivanovna POSPELOVA²

¹ Novosibirsk Blood Center 630054, Novosibirsk, Serafimovich str., 2/1

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Nowadays the donorship becomes socially significant phenomenon and essential part of modern society. Effective donors recruitment is the basis of the blood supply service of any country in the world. Over the past 15 years there has been an overall reduction in the number of donors in Russia, which has led to a shortage of components and products donated blood. An alternative source of donors in Novosibirsk was the creation of student donor shares.

Key words: donor, students, alternative donors.

Chernyavskii D.B. – transfusiologist of gravitational surgery department, e-mail: gravitolog@yandex.ru Grebenyuk A.A. – assistant professor of department of therapy, hematology and blood transfusion, e-mail: nbb@sibmail.ru

Halzov K.V. – candidate of medical sciences, head physician, e-mail: nbb@sibmail.ru

Moor Yu.V. – deputy head physician, e-mail: nbb@sibmail.ru

Pospelova T.I. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of therapy, hematology and blood transfusion, e-mail: post gem@mail.ru