



## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

С радостью представляю очередной, десятый выпуск научно-практического журнала “Современные медицинские технологии”. Этот номер стал важной вехой в развитии журнала, который за последнее время вырос в серьезное научно-практическое издание.

Не случайно в этом номере представлены материалы на темы, которые находятся сегодня в центре внимания российской и мировой медицинской науки и практики, – онкологии, ревматологии и неврологии.

Совершенствование хирургической техники, прогресс в анестезиологии и реаниматологии, развитие высокотехнологических методик позволяют сегодня отечественным хирургам-онкологам решать сложнейшие задачи, спасать и продлевать жизнь вчера еще безнадежным больным. Постоянный творческий поиск заметно расширил перспективы торакоабдоминальной онкохирургии и возможности лечения колоректального рака. Об этом идет речь в материале директора Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина академика РАН и РАМН М. Давыдова.

Читатель журнала сможет познакомиться и с другой важной темой – с новыми технологиями нейрореабилитации, практикой создания новейшего интерфейса “головной мозг – компьютер”, перспективами ультразвукового исследования структур головного мозга – транскраниальной сонографии.

Сегодня очень остро стоит проблема ревматических заболеваний. Некоторые ответы на многие вызовы этого серьезного недуга вы также найдете на страницах этого выпуска, как и материалы, посвященные другим актуальным вопросам практической медицины.

Говоря о структуре десятого номера, нельзя не отметить, что его по-прежнему открывает рубрика “Государственный взгляд”. В ней традиционно поднимаются ключевые вопросы государственной политики в области охраны здоровья граждан.

В планах редакции журнала “Современные медицинские технологии” – расширение тематики, освещение наиболее острых проблем, которые решает отечественная наука. Надеемся, что ставка на практическую сторону рассматриваемых вопросов позволит сделать еще один важный шаг по укреплению позиций журнала как молодого, но перспективного научного издания, предлагающего своим читателям интересные и актуальные материалы.

ВАЛЕРИЙ ЧЕРЕШНЕВ,  
председатель Комитета  
Государственной Думы  
по науке и наукоемким технологиям,  
академик РАН и РАМН



## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### Бокерия Лео Антонович

Директор ФГБУ “Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева” РАМН, президент Общероссийской общественной организации “Лига здоровья нации”, академик РАН и РАМН

### Дмитриев Виктор Александрович

Генеральный директор Ассоциации российских фармацевтических производителей

### Измеров Николай Федотович

Научный руководитель ФГБУ “НИИ медицины труда” РАМН, д.м.н., профессор, академик РАМН, заслуженный деятель науки Российской Федерации

### Какорина Екатерина Петровна

Профессор кафедры организации здравоохранения, медицинской статистики и информатики ГБОУ ВПО “Первый МГМУ имени И.М. Сеченова”

### Калинин Юрий Тихонович

Президент Российской ассоциации производителей и поставщиков лекарственных средств, изделий и техники медицинского назначения

### Кузнецов Виктор Иванович

Генеральный директор АНО “Редакция “Федерального справочника”

### Лазебник Леонид Борисович

Президент Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума НП “Национальная медицинская палата”, д.м.н., профессор

### Лядов Константин Викторович

Директор ФГБУ “Лечебно-реабилитационный центр”, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН

### Насонов Евгений Львович

Директор ФГБУ “Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой” РАМН, д.м.н., профессор, академик РАМН

### Оганов Рафаэль Гегамович

Главный специалист-эксперт ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России, президент Российского кардиологического общества, академик РАМН

### Разумов Александр Николаевич

Директор ФБУЗ “Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины” Департамента здравоохранения Москвы, заведующий кафедрой восстановительной медицины МГМУ имени И.М. Сеченова, почетный профессор Ливерпульского университета, д.м.н., профессор, академик РАМН, действительный член МАИ, МАИ, Экологической академии

### Рыбаков Игорь Федорович

Президент Международного объединения разработчиков, производителей и пользователей медицинской техники НП “МОМТ”

### Серёгина Ирина Федоровна

Заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, д.м.н.

### Смирнов Александр Юрьевич

Генеральный директор Ассоциации организаций оборонно-промышленного комплекса производителей медицинских изделий и оборудования (АПМИ-ОПК)

### Старинский Валерий Владимирович

Заместитель директора по науке ФГБУ “Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена”, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации

### Сухих Геннадий Тихонович

Директор ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова”, академик РАМН

### Тутельян Виктор Александрович

Директор ФГБУ “Научно-исследовательский институт питания” РАМН, д.м.н., профессор, академик РАМН

### Цыб Анатолий Федорович

Директор ФГБУ “Медицинский радиологический научный центр” Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАМН

### Черешнев Валерий Александрович

Председатель Комитета Государственной Думы по науке и наукоемким технологиям, академик РАН и РАМН

### Шипков Владимир Григорьевич

Исполнительный директор Ассоциации международных фармацевтических производителей (АИРМ)

## Государственный взгляд

4

Об итогах деятельности  
Минздрава России в 2012  
году и задачах на 2013 год



Дмитрий Медведев

6

Минздрав России: в начале  
позитивных перемен



Вероника Скворцова

## Онкология

9

Перспективы  
торакоабдоминальной  
онкохирургии



Михаил Давыдов

12

Современные  
тенденции в лечении  
колоректального рака



Вячеслав Алиев  
Юрий Барсуков

18

Новые технологии  
улучшения онкологической  
помощи населению  
Новгородской области



Александр Петров  
Вячеслав Черенков

19

Областной  
онкологический  
диспансер



Виктория Дворниченко

20

Современная  
онкоортопедия



Мамед Алиев  
Евгений Сушенцов

24

Диагностика  
и лечение  
инфильтративных  
менингиом  
основания черепа



Али Бекашев

30

Применение  
нестероидных  
противовоспалительных  
препаратов  
в онкологической  
практике



Александр Палехов

34

Химиотерапия  
в лечении больных  
колоректальным раком  
с метастатическим  
поражением печени



Юрий Патютко  
Александр Поляков  
Константин Мамонтов

39

Сосудистая пластика  
в хирургии тазовых  
неорганных  
опухолей



Иван Стилиди

## Неврология

44

Новые подходы к нейро-  
реабилитации: интерфейс  
мозг – компьютер



Людмила Черникова  
Олеся Мокиенко  
Александр Фролов

49

Транскраниальная  
сонография в диагностике  
паркинсонизма



Сергей Иллариошкин  
Екатерина Федотова  
Андрей Чечёткин

54

Применение  
индуцированных плюри-  
потентных стволовых  
клеток в неврологии

Сергей Иллариошкин  
Мария Лагарькова  
Леонид Хаспекоев  
Игорь Гривенников  
Ольга Лебедева

60

Функциональная магнитно-  
резонансная томография  
при заболеваниях цент-  
ральной нервной системы



Марина Кротенкова  
Елена Кремнёва  
Родион Коновалов

64

Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии



Михаил Пирадов  
Александр Червяков  
Наталья Савицкая  
Людмила Черникова  
Елена Кремнёва

70

Цереброваскулярная патология и асимптомные стенозы сонных артерий



Маринэ Танашян  
Ольга Лагода  
Андрей Чечёткин  
Андрей Фоякин  
Родион Коновалов

### Ревматология

74

Концепция развития непрерывного постдипломного образования по специальности “ревматология”



Евгений Насонов  
Елена Галушко  
Наталья Чичасова

78

Проблемы ревматических заболеваний в XXI веке

Евгений Насонов

81

Пациент с болью в спине – возможности терапии



Павел Камчатнов  
Александр Чугунов  
Екатерина Трубецкая

### Опыт регионов

88

Совершенствование сельского здравоохранения в Липецкой области



Дмитрий Мочалов

90

Модернизация службы охраны материнства и детства в Воронежской области



Владимир Ведринцев

### Зарубежный опыт: Республика Казахстан

94

Позитивные тренды медицины



Салидат Каирбекова

96

Единая национальная система здравоохранения в медицинской отрасли



Жанат Касымжанова

98

Перспектива развития перинатального центра №1



Дина Туракбаева

100

Онкологический диспансер г. Астаны



Мухтар Тулеутаев

102

Перспектива развития онкологического диспансера Западно-Казахстанской области



Есенгельды Рабаев

104

Новейшие методы лечения в травматологии и ортопедии



Ержан Нурлыбаев

106

Лаборатория коллективного пользования КГМУ: на пути к исследовательскому университету



Илья Азизов

107

### В записную книжку главврача

### Из мира высоких технологий

110

Новейшие тенденции в строительстве медицинских объектов



Александр Савенков

112

Hi-Tech-новости

114

Углерод в медицине: применение салфеток “Легиус” и “Сорусал”



Марк Казаков



## Государственный взгляд

Дмитрий  
Медведев

Председатель  
Правительства  
Российской Федерации



Год прошел, как мы восстановили Министерство здравоохранения Российской Федерации в качестве самостоятельного ведомства. Мне кажется, это было обоснованно. Тогда была поддержана точка зрения и предложения медицинского сообщества. В целом хотел бы сказать, что, несмотря на проблемы, которые сегодня существуют в деятельности любых структур, в целом Министерство работает в хорошем ритме.

Я напомним: более активная работа у нас всех началась после начала реализации национального проекта “Здоровье”. Потом были другие существенные документы, включая указы Президента Российской Федерации, документы Правительства Российской Федерации, государственную программу. Цель остается прежней – сделать медицину современной, качественной и сохранить ее доступность.

Решение этих масштабных задач требует серьезного организационного и финансового планирования. Минувший 2012 год был посвящен подготовке и принятию важных программ, можно сказать, стратегических для отрасли. Правительство Российской Федерации утвердило государственную программу развития здравоохранения, стратегию лекарственного обеспечения населения до 2025 года и дорожную карту по формированию эффективной системы оказания медицинской помощи, включая амбулаторное лечение, стационар и высокотехнологичные центры для наиболее сложных случаев.

Принято почти 800 новых стандартов медицинской помощи, а также 60 порядков оказания медицинской помощи, которые с 1 января 2013 года стали обязательными для всех медицинских организаций. Нужно проанализировать практику применения этих документов: что в них себя оправдывает, а что не работает, и учесть при подготовке программы государственных гарантий бесплатной медицинской помощи на 2014 год.

Теперь в отношении конкретных направлений работы. В 2013 году должны быть завершены программы модернизации регионального здравоохранения. Для укрепления его материально-технической части за пос-

# Об итогах деятельности Минздрава России в 2012 году и задачах на 2013 год

ледние годы было сделано, в общем-то, достаточно много. В 2012 году закончено строительство 71 учреждения здравоохранения, почти 2,5 тыс. капитально отремонтировано. То есть в этом смысле набранный темп сохраняется. План по закупке медицинского оборудования даже перевыполнен с учетом рационального использования средств. На селе продолжается приведение в порядок фельдшерско-акушерских пунктов, расширяются возможности для дистанционного консультирования и диагностики. Сегодня во всех субъектах люди могут записаться на прием к врачу в электронном виде, хотя не везде это работает так, как надо. Оснащение дежурных диспетчерских станций средствами системы ГЛОНАСС должно и сократить время приезда бригад скорой помощи к пациентам, и, конечно, повысить эффективность самой службы.

Нужно взять под особый контроль меры, которые стимулируют специалистов к работе в сельской местности. Тема нам всем хорошо знакома, специально деньги на нее искали. В 2013 году выделяется 2 млрд рублей для привлечения более 4 тыс. врачей, а в прошлом году было направлено около 8 млрд рублей и привлечено около 8 тыс. врачей. Хотел бы обратить внимание на то, что с начала года эта работа идет вяло: только 50 врачей получили соответствующие выплаты. Я напому: деньги искали, специально вводили эти выплаты. Намеченные планы нужно исполнить в срок.

Второе. Относительно доступности высокотехнологичной медицинской помощи. Ее оказывают 120 федеральных и 222 региональных медицинских учреждения. В 2012 году введена в эксплуатацию 5 специализированных федеральных центров, которые занимаются наиболее востребованными направлениями, такими как сердечно-сосудистая хирургия, нейрохирургия, травматология, ортопедия и эндопротезирование.

Все учреждения должны работать с максимальной отдачей, чтобы граждане получали лечение оперативно и в необходимом объеме, а для этого нужно обеспечить своевременное поступление средств, включая средства, которые идут в региональные

медицинские организации. Длительность процедуры заключения соглашений с субъектами Федерации о предоставлении высокотехнологичной помощи приводит к тому, что фактическое финансирование начинается не ранее чем во II квартале. Это не очень хорошо.

Третье. Современная медицина неотделима от мощной научной базы. У нашей страны здесь хороший потенциал, именно медицинские технологии и создание новых лекарств включены в направления технологической модернизации экономики России. В 2012 году Правительством Российской Федерации принята стратегия развития медицинской науки на период до 2025 года. Я считаю, что необходимо максимально задействовать наши исследовательские центры, возможности крупнейших федеральных медицинских учреждений страны. Они и должны стать главными источниками инноваций в здравоохранении.

Четвертое. Качество медицинской помощи прямо зависит от квалификации врачей и медицинских сестер, от их профессионального роста. В апреле 2013 года была утверждена программа, специальный комплекс мер, которые должны устранить дефицит кадров и повысить качество их подготовки. Для решения этой задачи необходимо сосредоточиться на совершенствовании программы дополнительного профессионального образования, включая обучающие центры, которые используют современные симуляционные технологии. Шире использовать и дистанционное обучение, и онлайн-технологии – в общем, все современные возможности, которые только есть, и, конечно, развить целевой прием.

Понятно, что привлечь в здравоохранение действительно знающих и добросовестных людей может только нормальная, достойная оплата труда. Решения на эту тему приняты, они должны исполняться. Есть позитивные результаты, есть и проблемы. В I квартале 2013 года почти в трети регионов уменьшился фонд оплаты труда работников участковой службы и ФАП. Все это из-за того, что вовремя не были приняты нормативные документы.

В числе основных целей – увеличение продолжительности жизни граждан. В 2012 году заметно снизились показатели по ряду патологий, это хорошие цифры: по туберкулезу – на 12% по отношению к 2011 году, по болезням системы кровообращения – почти на 3%. Конечно, эту тенденцию по возможности нужно закреплять.

Не менее важно сконцентрироваться на профилактике и ранней диагностике заболеваний. С 2013 года сняты почти все ограничения на прохождение диспансеризации – по категориям населения, возрасту, состоянию здоровья. Сегодня можно говорить уже о всеобщем характере такой работы, о всеобщем характере диспансеризации. Это требует и правильной организации работы, и особого внимания со стороны руководителей органов управления здравоохранением.

Еще раз хотел бы сказать о таком значимом достижении последних лет, как рост рождаемости. Это результат в том числе совершенствования репродуктивной медицины.

Дальнейшее улучшение медицинской помощи женщинам – наш безусловный приоритет на ближайшие годы. Опыт показывает, что ситуация в регионах качественно меняется с появлением перинатальных центров, то есть курс, который мы формировали тоже где-то пять-семь лет назад, оказался правильным. И эту программу мы будем продолжать, средства на ее реализацию у нас предусмотрены.

Очевидно, что работа по всем направлениям, которые я назвал и которые не назвал, должна вестись скоординированно властями всех уровней и в тесном взаимодействии с экспертами, гражданским обществом, через Совет общественных организаций по защите прав пациентов, также с помощью механизмов “открытого правительства” и с использованием других экспертных площадок. ■

*По материалам расширенного заседания коллегии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 24 мая 2013 года*

Вероника  
Скворцова  
Министр  
здравоохранения  
Российской Федерации



# Минздрав России: в начале ПОЗИТИВНЫХ перемен

Важнейшим системным документом, определяющим цели, задачи и пути развития отечественной медицины до 2020 года, стала государственная программа развития здравоохранения, базирующаяся на принятом Федеральном законе от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации” и включающая 11 подпрограмм по всем основным отраслевым направлениям.

В 2012 году отмечалось повышение рождаемости населения на 5,6% – с 12,6 до 13,3 на 1 тыс. населения. Наряду с мерами социального стимулирования семей к рождению ребенка, позитивную роль здесь сыграл весь комплекс мер по охране материнства и детства, включая организацию службы психологического консультирования беременных женщин, в том числе оказавшихся в трудной жизненной ситуации, что позволило снизить число аборт за один год на 53,9 тыс., то есть на 5,5%. На 20% увеличилось число случаев применения высокотехнологичных репродуктивных технологий для лечения бесплодия, в результате чего на свет появилось более 3 тыс. детей. Таким образом, в 2012 году достигнут перекрест показателей смертности и рождаемости и практически остановлена убыль населения страны.

Важнейшим приоритетом отечественного здравоохранения является развитие медицинской помощи матерям и детям. По мнению ВОЗ, показатели младенческой и материнской смертности являются индикаторами, по которым можно судить о зрелости и эффективности национальной системы здравоохранения.

В конце 2011 года мы достигли самого низкого показателя младенческой смертности за всю историю нашей страны – 7,4 на 1 тыс. родившихся живыми. Это позволило перейти с 2012 года на международные критерии живорождения. Подобный переход для любой страны является серьезным вызовом. По расчетам экспертов ВОЗ, основанным на методе Dellaportes, младенческая смертность в России должна была повыситься до 14,5, то есть почти на 100%. Однако

благодаря реализации целого комплекса мер младенческая смертность в 2012 году повысилась лишь на 19% – до 8,7 на 1 тыс. родившихся живыми.

В 2012 году Министерство здравоохранения Российской Федерации направило беспрецедентные усилия на развитие профилактики неинфекционных заболеваний, являющихся основной причиной смертности в нашей стране, как и во всем мире. Сокращение потребления табака и алкоголя, здоровое питание, физическая активность, регулярная диспансеризация населения – вот те меры, которые позволяют сохранить здоровье. Для их координации по предложению Министерства была сформирована Правительственная комиссия по охране здоровья граждан, которую возглавил Председатель Правительства Российской Федерации Дмитрий Анатольевич Медведев.

В 2012 году подготовлен, обсужден и принят Федеральный закон “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака”, содержащий в себе наиболее эффективные антитабачные меры.

В 2012 году в рамках приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения продолжались мероприятия по дополнительной диспансеризации работающих граждан, подростков и детей, попавших в трудную жизненную ситуацию.

Наряду с успешной деятельностью внутри страны, нами достигнут значительный прогресс в определении стратегии и тактики борьбы с неинфекционными заболеваниями на международной арене. При активном участии Министерства в 2012 году сформулированы и согласованы со странами – членами ВОЗ глобальные цели в сфере противодействия распространению неинфекционных заболеваний до 2025 года, а также система мониторинга их достижения. Разработан глобальный план действий ВОЗ по неинфекционной тематике на 2013–2020 годы, объединивший политические обязательства стран-членов и инструментарий по их практической реализации на страновом уровне. Подготовлен совместно с американскими и европейски-

ми партнерами проект резолюции ВОЗ о создании целевой группы ООН в рамках ЭКОСОС (Экономический и социальный совет ООН. – *Ред.*), где планируется председательство Российской Федерации.

Забываясь о развитии профилактической помощи, огромное внимание Министерство уделяло совершенствованию оказания всех видов медицинской помощи, связанных с лечением и реабилитацией больных. В течение 2012 года продолжалась реализация программ модернизации здравоохранения, начатых в 2011 году, для обеспечения которых государством было выделено более 664 млрд рублей. В рамках программ модернизации завершено строительство 71 заведения здравоохранения, отремонтировано почти 2,5 тыс. учреждений, переоснащено почти 5 тыс. учреждений, для чего приобретено более 288 тыс. единиц медицинского оборудования. Это привело к тому, что за 2012 год фондооснащенность государственных учреждений здравоохранения увеличилась на 60% по отношению к 2011 году – с 7,7 тыс. до 12,9 тыс. рублей на 1 кв. м.

За период с июля по декабрь 2012 года Министерством совместно с аппаратом главных внештатных специалистов и их обновленными комиссиями были разработаны, утверждены и размещены на официальном сайте 60 порядков оказания медицинской помощи и 797 стандартов медицинской помощи по всем классам заболеваний и видам медицинской помощи.

Впервые при участии экспертов Всемирного банка были разработаны российские клиничко-статистические группы, постановлением Правительства Российской Федерации установлены возможные альтернативные способы оплаты медицинской помощи по законченному случаю или по клиничко-статистическим группам, что на сегодняшний день является самым эффективным методом оплаты. Это позволило полностью исключить устаревшие формы оплаты по валовым показателям (койко-дню, посещению), которые приводят к экстенсивным, неэффективным финансовым расходам на здравоохранение.

С января 2013 года благодаря программам модернизации медицинская помощь сельским жителям начала оказываться в обновленных 4534 врачебных амбулаториях, 3769 офисах врачебной общей практики и почти в 40 тыс. фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктов. Нам предстоит продолжить эту работу в ближайшие годы в рамках реализации региональных программ развития здравоохранения.

В 2012 году обеспеченность россиян высокотехнологичной медицинской помощью выросла на 40,7% по сравнению с 2011 годом. Во многом это связано с существенным увеличением объема высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемой медицинскими учреждениями регионов, более чем в три раза за один год – с 35 тыс. до 120 тыс. пациентов. Более 40% всех трансплантаций почки в 2012 году проводилось уже на уровне регионального здравоохранения.

В 2012 году Министерством совместно с профильным экспертным сообществом разработан и утвержден порядок медицинской реабилитации граждан. В регионах было развернуто 2704 стационарных реабилитационных койки, открыто 227 коек в дневных стационарах, начата подготовка мультидисциплинарных реабилитационных бригад.

В 2012 году переработаны регламенты проверок Росздравнадзора, введены новые формы инспекций исполнения порядков оказания медицинской помощи, реализации программы государственных гарантий, соблюдения принципов бесплатной медицинской помощи, подготовлены поправки в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях, позволяющие расширить полномочия службы по быстрому реагированию на выявленные нарушения.

Системообразующую роль в интеграции всех уровней оказания медицинской помощи играет информатизация здравоохранения. За 2012 год в медицинские организации поставлено более 286 тыс. единиц компьютерной техники, количество локальных медицинских сетей выросло в 3,5 раза. В 4 тыс. медицинских организаций внедрен сервис “запись на прием к врачу в электронном виде”. С момента его ввода 1 декабря 2012 года им воспользовались около 7 млн россиян.

Почти в 2,5 тыс. медицинских организаций обеспечена возможность ведения электронной медицинской карты, и загружено в федеральный сервис более 36 млн электронных карт, что составляет на сегодняшний день около 26% численности населения страны. В 2803 медицинских организациях обеспечена возможность обмена этими медицинскими данными. Около 19 тыс. автомобилей санитарного транспорта и более 2,5 тыс. станций и отделений скорой ме-

дицинской помощи оснащены средствами спутниковой навигации ГЛОНАСС. Создан электронный каталог “Российская медицина” с общим объемом библиографических записей, уже превышающим 500 тыс. Организована и введена в работу учебная электронная библиотека по 36 медицинским специальностям, оцифровано более 3 тыс. полнотекстовых документов и около 600 книг. Это наши первые шаги в области информатизации отрасли. Совместно с Министерством связи и экспертным сообществом мы ускоряем реализацию всех проектов.

Функционирование системы здравоохранения невозможно без достаточного количества подготовленных медицинских работников. Совершенствование медицинского образования и кадровой политики – важнейшее направление нашей деятельности. Ядром системы подготовки врачебных кадров являются 46 вузов Минздрава России, выпускающие по 32 тыс. медицинских и фармацевтических специалистов в год, в том числе 26 тыс. обученных на бюджетной основе. Ежегодный выпуск интернов и ординаторов составляет 22 тыс. человек. Независимый анализ в общеузовских рейтингах на основе среднего балла ЕГЭ у поступивших в 2012 году установил лидирующие позиции медицинских вузов Минздрава России – мы заняли первое место. Все вузы Минздрава России признаны Министерством образования и науки эффективными.

Расчеты, проведенные в каждом регионе страны на основе учета плотности населения и других особенностей, показали, что абсолютный дефицит врачей снизился за последние годы до 40 тыс. человек, тогда как дефицит средних медицинских работников вырос до 270 тыс. Дефицит врачей в отсутствие кадрового дисбаланса мы могли бы компенсировать за четыре года. Однако за последние десятилетия в отрасли сложились грубые кадровые диспропорции. Это и дисбаланс в обеспеченности разными профильными специалистами с острой нехваткой одних и избытком других, и дисбаланс в обеспеченности врачами сельской местности и городов, амбулаторных и стационарных учреждений, стационаров разного уровня.

Существенно облегчили кадровое наполнение сельского здравоохранения программа “Земский доктор”, которая привлекла на село около 8 тыс. молодых специалистов, а также разработанные поправки в Трудовой кодекс, разрешающие сельским врачам дежурство на дому.

Нельзя забывать о том, что медицинский работник выполняет стратегически значимую функцию охраны здоровья населения. Этот труд должен достойно оплачиваться. В соответствии с указом президента оплата труда врача к 2018 году должна планомерно

достичь размера, двукратно превышающего среднюю зарплату по региону, а зарплата среднего и младшего медицинского персонала – сравняться со средней.

В 2012 году была разработана стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года, призванная систематизировать уже существующие в России элементы регулирования фармацевтического рынка в интересах наиболее полного удовлетворения потребности населения в медикаментах. Первый период реализации стратегии уже начат. Он посвящен прежде всего гармонизации нормативной базы и созданию системы рационального применения лекарственных препаратов.

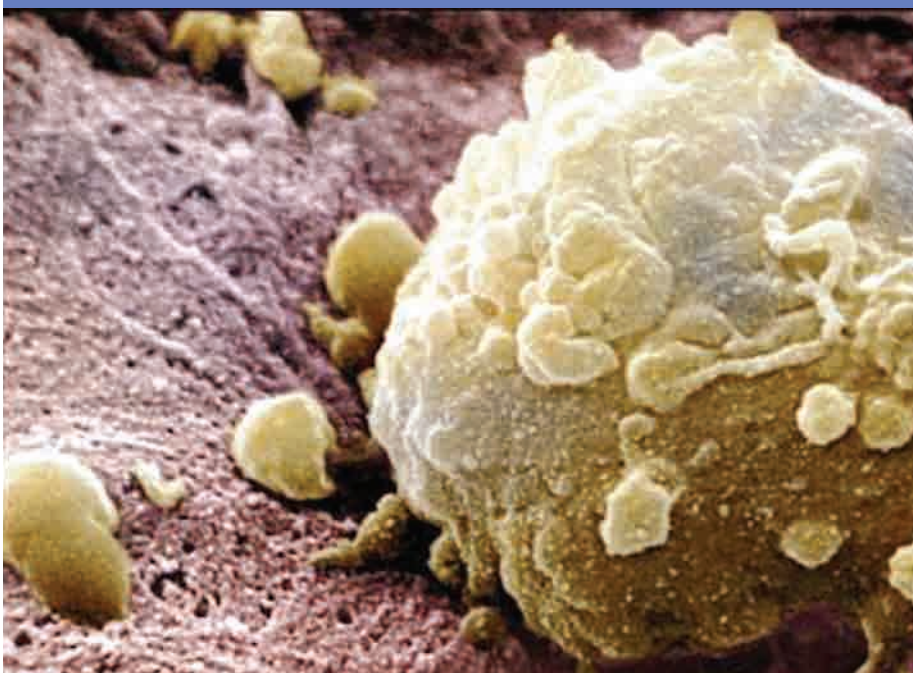
В 2012 году в целях создания эффективного механизма, позволяющего исключить необоснованный рост цен на лекарства и не допускающего сокращения ассортимента лекарств в аптечных учреждениях, Минздравом России совместно с Федеральной службой по тарифам внесены изменения в методику установления предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших.

Для преодоления межведомственной разобщенности при планировании и реализации научных проектов был сформирован и начал активную деятельность научный совет Министерства, в который вошли ведущие эксперты из разных областей медицинской науки.

Большой вклад в развитие Министерства и формирование открытого формата его деятельности вносит работа в рамках “открытого правительства”. Необходимо упомянуть, что в настоящее время все нормативные правовые акты Министерства размещаются в сети Интернет для длительного общественного обсуждения и представления предложений, которые тщательно анализируются и учитываются в работе.

Важно отметить, что масштаб накопившихся в отрасли за последние десятилетия инфраструктурных, кадровых, финансово-экономических и других проблем требует параллельного развития всех взаимосвязанных и взаимообуславливающих отраслевых блоков. Мы уверены, что, действуя коллегиально и слаженно, сможем решить все те задачи, которые поставлены перед отечественным здравоохранением руководством страны, правительством и самой жизнью. ■

*По материалам выступления  
на заседании коллегии  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
Москва, 24 мая 2013 года*



## Онкология



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ!

Злокачественные новообразования уже многие годы являются одной из наиболее распространенных причин смертности во всем мире, уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В России ежегодно выявляется более 516 тыс. раковых заболеваний, почти 2% населения состоят на учете в онкологических диспансерах.

Онкологический диагноз очень серьезен, но сегодня это вовсе не приговор больному. Самый важный аспект борьбы с этим грозным недугом состоит в раннем распознавании и грамотном выборе тактики лечения. Если заболевание будет выявлено на I–II стадии, то онкологи гарантируют, что 90–95% больных будут жить пять и более лет.

Для выполнения этой задачи необходимо, с одной стороны, активизировать участие медицинских работников первичного звена в процессе выявления онкологических заболеваний, чтобы они при любых подозрениях отправляли больного на дополнительное обследование. С другой стороны, нужно вести просветительскую работу, повышать сознательное отношение граждан к своему здоровью. Если бы больные своевременно обращались к онкологу, многих жертв удалось бы избежать.

Выработке системных решений в лечении и профилактике онкологических заболеваний способствует широкий обмен накопленным опытом и всестороннее обсуждение актуальных проблем в этой области на страницах специализированных медицинских изданий. В этой связи хочу отметить издание «Современные медицинские технологии», журнал, регулярно предоставляющий свои страницы для обсуждения вопросов, стоящих перед онкологами и их пациентами. Нынешний выпуск не стал исключением. Более того, проблемам онкологии в нем посвящен целый раздел. Уверен, что материалы данного раздела, равно как и всего выпуска журнала, станут серьезным источником актуальной информации и для практикующих специалистов, и для широкого круга читателей.

Главный специалист-онколог  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации академик РАМН  
**ВАЛЕРИЙ ЧИССОВ**



Михаил  
Давыдов

директор ФГБУ  
"Российский  
онкологический  
научный центр имени  
Н.Н. Блохина" РАМН,  
д.м.н., профессор,  
академик РАН и РАМН



# Перспективы торакоабдоминальной онкохирургии

За последние 20 лет в торакоабдоминальной онкохирургии сформировалась устойчивая тенденция, характеризующаяся расширением показаний к выполнению радикальных операций пациентам, считавшимся ранее инкурабельными. Это стало возможным благодаря совершенствованию хирургической техники, прогрессу в анестезиологии и реаниматологии, развитию высокотехнологических методик. В настоящее время пересматривается место хирургического метода в лечении больных с сопутствующей тяжелой сердечно-сосудистой патологией, с опухолями, поражающими магистральные сосуды и камеры сердца, с распространенной опухолью трахеи, в том числе с поражением ее бифуркации и главных бронхов.

Тактика хирургического лечения больных с опухолями торакоабдоминальной локализации, формирующими опухолевый тромб в полости крупных сосудов и камер сердца, по-прежнему остается предметом научного поиска. В значительной степени это обусловлено тем, что в мировой медицинской литературе существуют лишь немногочисленные публикации об успешном хирургическом лечении этой группы пациентов. Например, в России Ю.В. Белов с соавторами к 2012 году представил опыт хирургического лечения больных с опухолями внутригрудной локализации с инвазией аорты (5 человек) и ствола легочной артерии (3 больных). Во всех случаях были выполнены резекция и протезирование внутригрудного отдела аорты или ствола легочной артерии, у некоторых – с использованием искусственного кровообращения. Чаще всего в медицинской литературе встречаются публикации о хирургическом лечении рака почки, осложненного формированием опухолевого тромба в просвете нижней полой вены и полости правого предсердия (М.И. Давыдов, 2005; J.G. Lubahn, 2006). Хирургические технологии включали в ряде случаев применение искусственного кровообращения, а также резекцию и протезирование нижней полой вены. Большим опытом операций такого объема на работающем сердце (более 100 вмешательств) обладает

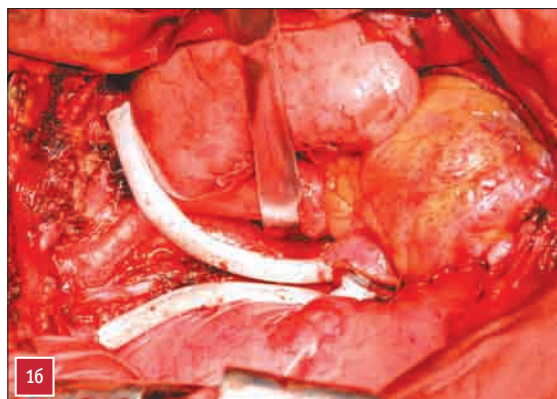


Рис. 1. Злокачественная тимома переднего средостения, врастающая в верхнюю полую вену и формирующая опухолевый тромб в полости правого предсердия: а – КТ с контрастированием до операции; б – вид операционного поля после удаления опухоли и протезирования сосудов

федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина" Российской академии медицинских наук (ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН).

Внедрение в клиническую практику современных технологий сердечно-сосудистой хирургии, включая операции с искусственным кровообращением, позволило нам пересмотреть лечебную тактику в отношении пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, осложненными формированием массивных опухолевых тромбов, и при конкурирующей тяжелой сердечно-сосудистой патологии. Так, например, в группе пациентов (n = 6) с первичной саркомой нижней полой вены, осложненной формированием опухолевого тромба в полости правого предсердия, пролабирующего в правый желудочек, использование вспомогательного искусственного кровообращения позволило успешно выполнить резекцию и протезирование полой вены, а также удалить тромб из правого предсердия.

Актуальным остается хирургическое лечение больных с опухолями средостения с инвазией крупных сосудов и камер сердца. Использование в части случаев вспомогательного искусственного кровообращения позволяет минимизировать риск радикальных хирургических вмешательств. Одна из таких редких операций выполнена больной со злокаче-

ственной тимомой переднего средостения, врастающей в верхнюю полую вену и формирующей в полости правого предсердия крупный опухолевый тромб (рис. 1а). Было произведено удаление опухоли с тромбэктомией из правого предсердия с резекцией и протезированием плечеголовных и верхней полой вены (рис. 1б). Аппарат искусственного кровообращения был подключен на короткое время – только на этапе тромбэктомии из предсердия. Больная выписана в удовлетворительном состоянии и наблюдается более года без признаков рецидива.

У другого пациента со злокачественной шванномой переднего средостения, врастающей в плечеголовный ствол аорты, удалили опухоль с резекцией плечеголового ствола аорты, дистальных отрезков общей сонной и подключичной артерий, с последующим протезированием Y-образным кондуитом (рис. 2). Во время протезирования велось нейрофизиологическое мониторирование головного мозга.

Внедрение в клинику новых технологий позволило также пересмотреть место хирургии в лечении пациентов с опухолями брюшной полости и забрюшинного пространства, инвазирующими магистральные сосуды (рис. 3).

Систематическое выполнение таких операций с приемлемым риском осложнений возможно в крупных клиниках, ос-

нащенных необходимым оборудованием и обладающих большим опытом комбинированных и реконструктивных операций, опытом в сосудистой хирургии, высокопрофессиональной анестезиологической и реанимационной службами.

До недавнего времени тяжелые сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных считали противопоказанием к радикальной операции, в связи с чем отдавалось предпочтение паллиативной или

Значительное число публикаций посвящено выполнению одномоментных операций в объеме коронарного шунтирования и резекции легкого. Однако есть доводы как за, так и против данного подхода. С одной стороны, одномоментный подход экономически выгоден и обеспечивает в кратчайший срок излечение от двух конкурирующих заболеваний. С другой стороны, существует ряд контраргументов, связанных с высоким риском кровотечений, обусловленным не-

В то же время, по данным В.А. Порханова с соавторами (2008 год), выполнение симультанной операции на сердце и легком в условиях ИК по сравнению с последовательной тактикой предпочтительнее, поскольку сопровождается меньшей частотой осложнений (14%) и летальностью (4,7%).

Внедрение в клиническую практику ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН современных методов хирургической коррекции тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболе-



Рис. 2. Шваннома переднего средостения, врастающая в плечеголовной ствол аорты: а – КТ с контрастированием до операции; б – вид операционного поля после удаления опухоли и протезирования сосудов

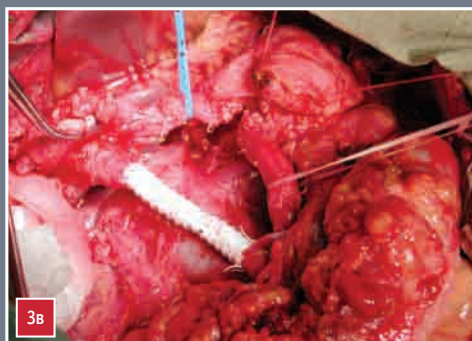
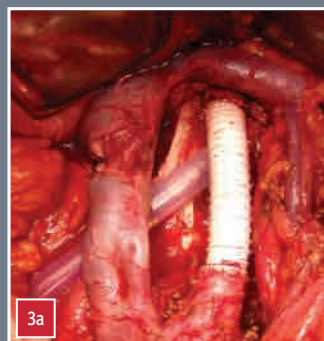


Рис. 3. Протезирование магистральных сосудов в абдоминальной онкохирургии: а – протезирование аорты после удаления забрюшинных метастазов герминогенной опухоли; б – протезирование нижней полой вены после комбинированной нефрэктомии; в – протезирование верхней брыжеечной вены после комбинированной панкреатодуоденальной резекции

симптоматической терапии. Согласно данным медицинской литературы и накопленному опыту специалистов ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН внедрение в клиническую практику современных методов обследования и хирургического лечения тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний увеличивает число радикально оперированных онкологических больных и позволяет достичь удовлетворительных ближайших и отдаленных результатов лечения. Особое место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения. По данным Ю.П. Островского (2003 год), 69% больных раком легкого, пищевода и желудка, поступающих в клинику для хирургического лечения, страдают ИБС.

В специализированной медицинской литературе наибольшее количество сообщений посвящено хирургической тактике в лечении больных раком легкого с тяжелой сопутствующей коронарной патологией.

необходимостью применения антикоагулянтов при использовании АИК, а также повышенный риск развития инфекционных осложнений и диссеминации опухолевого процесса из-за подавления гуморального и клеточного иммунитета. Так, по данным K.S. Ulichny (1992 год), осложнения, связанные с кровотечением, наблюдались у 15,8% больных, которым проводили одномоментные операции с резекцией легкого в условиях искусственного кровообращения (ИК) или после отмены гепарина. D.L. Miller (1994 год) сообщил, что симультанные операции приводят к повышению уровня смертности по сравнению с последовательной тактикой, а по данным A.J. Voets (1997 год), послеоперационная летальность у одномоментно оперированных больных оказалась слишком высокой, составив 20,8%, и чаще всего была связана с развитием сепсиса. Кроме того, стернотомия при раке легкого не всегда позволяет выполнить адекватную лимфодиссекцию.

ваний у больных раком легкого позволило радикально расширить круг оперированных пациентов и снизить риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений в интра- и послеоперационном периоде. У 90% больных сопутствующая сердечно-сосудистая патология была представлена тяжелой ИБС, по поводу которой было произведено коронарное шунтирование (53%) либо коронароангиопластика со стентированием (47%). Частота вмешательств в объеме каротидной эндартерэктомии по поводу тяжелой сопутствующей ишемической болезни головного мозга (ИБМ) составила 8%, частота протезирования клапанов сердца по поводу пороков – 2%. Симультанные операции произведены у 21% больных, последовательная тактика была выбрана в отношении 79% пациентов. В группе радикально оперированных пациентов удалось достичь 3- и 5-летней выживаемости, равной 55,7 и 39% соответственно. Наибольшая эффективность в профилакти-

ке развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в интра- и послеоперационном периоде по поводу рака легкого была отмечена при последовательной тактике, когда первым этапом выполнялась коррекция сердечно-сосудистой патологии. Такая тактика характеризовалась наименьшей частотой развития инфаркта миокарда (3,6%) и отсутствием летальных исходов.

Одним из последних достижений онкохирургии с использованием новых тех-

вана лиофилизированная донорская трахея, в просвет которой для профилактики коллапса трансплантата вследствие трахеомалации дополнительно был установлен стент. Больные благополучно перенесли операцию, однако нуждались в систематической эндоскопической санации трахеобронхиального дерева как непосредственно после хирургического вмешательства, так и в отдаленном периоде. Пациентки прожили 1,3 и 1,5 года: одна из них погибла от

зоны использование лиофилизированной трахеи было практически невозможным.

В 2011 году в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН впервые в мире больной раком нижней трети трахеи с распространением на ее бифуркацию была выполнена трансплантация трахеи с обоими главными бронхами (рис. 4).

Использовалась деиммунизированная по оригинальной методике донорская трахея, обработанная стволовыми клетками костного мозга пациентки. Необходимость в проведении иммуносупрессивной терапии отсутствовала, что является принципиальным в лечении больных со злокачественными опухолями. Важной особенностью исполненной методики явилось и то обстоятельство, что она не требовала установки стента. После операции трансплантат сохранял каркасные свойства. Дренажная функция легких у больной после операции быстро восстановилась, и уже в течение первой недели после операции отпала необходимость в санационных бронхоскопиях. Однако через месяц после операции появились и стали прогрессировать симптомы трахеомалации. Это осложнение, отмеченное и другими авторами (П. Маккиарини, 2012), послужило основой для разработки нового синтетического нанокompозитного носителя. Тканеинженерный эквивалент трахеи, полученный с его использованием, теоретически лишен, по мнению П. Маккиарини и соавторов, недостатков трансплантатов первого поколения, однако это предстоит еще проверить. ■

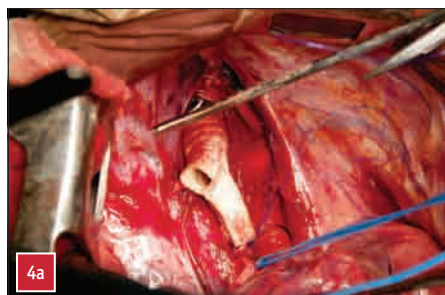


Рис. 4. Аллотрансплантация деиммунизированной трахеи с обоими главными бронхами: а – формирование анастомоза с левым главным бронхом; б – конечный вид операционной раны

нологий стала аллотрансплантация трахеи при ее обширном поражении, в том числе и с поражением бифуркации трахеи и главных бронхов. Впервые подобная операция по поводу рака в объеме субтотальной резекции трахеи выполнена в торакоабдоминальной клинике ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН двум пациентам в 2001 году. Для пластики была использо-

прогрессирования опухоли (множественные метастазы в легких), вторая – от гнойных осложнений, связанных с длительным нахождением стента. Не вполне удовлетворительные функциональные результаты этих операций и осложнения стентирования побудили нас к поиску качественно иных методов подготовки трансплантата. Кроме того, для пластики бифуркационной

## Обнаружены физические отличия раковых клеток от здоровых

Междисциплинарная группа американских ученых выявила большое количество морфологических, физиологических и поведенческих отличий метастатических клеток рака груди от клеток здорового эпителия.

Чтобы лучше понять механизм появления метастазов, исследователи сети физических научно-онкологических центров (Physical Sciences-Oncology Centers) Национального института рака (NCI) изучили морфологию, физические свойства, комплекс продуцируемых белков и поведение двух клеточных линий.

Ученые считают, что появление метастазов – регулируемый, многоступенчатый процесс, который начинается с потери адгезивной способности клетки. Это происходит благодаря уменьшению выработки соответствующих белков, таких как Е-кадгерин. За этим следует деградация внеклеточного матрикса, превращение клетки в подвижный фенотип, и только после этого она достигает нового органа, который начинает колонизировать.

В ходе экспериментов выяснилось, что опухолевые клетки практически по всем параметрам отличаются от здоровых, а также лучше

выживают при низком количестве кислорода в окружающей среде. Кроме того, изучая поведение метастатических клеток в трехмерном пространстве (ранее их поведение изучалось только в 2D), ученые выяснили, что опухолевые клетки движутся медленнее здоровых. Несмотря на это, метастатические клетки движутся по более прямой траектории и могут пройти через внеклеточный матрикс, что не характерно для здоровых.

Подвижность метастатических клеток – существенное свойство, позволяющее им пройти через плотную мембрану внеклеточного матрикса, которую организм использует, чтобы отгородить опухоль от остального тела.

Исследователи смогли определить и вырабатываемые метастатическими клетками белки, ответственные за физические свойства, такие как подвижность и адгезия. Ученые считают, что подобная база знаний поможет им создать новые методики борьбы с метастазами и предотвратить их распространение. ■

Источник: MedLinks  
(<http://www.medlinks.ru>)

Вячеслав Алиев

старший научный  
сотрудник отделения  
проктологии НИИ  
клинической онкологии  
ФГБУ "Российский  
онкологический научный  
центр имени Н.Н. Блохина"  
РАМН, к.м.н.



# Современные тенденции в лечении колоректального рака

Юрий Барсуков

заведующий отделением  
онкопроктологии  
ФГБУ "Российский  
онкологический научный  
центр имени Н.Н. Блохина"  
РАМН, д.м.н., профессор

По данным канцер-регистра федерального государственного бюджетного учреждения "Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина" Российской академии медицинских наук (ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН), в 2010 году в Российской Федерации было зарегистрировано 32 978 новых случаев рака ободочной кишки. Увеличение абсолютного числа заболевших раком с 2005 по 2010 год составило 12,7% у мужчин и 10,3% у женщин.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России рак ободочной кишки у мужчин в возрастной группе 40 лет и старше занимает 4-е ранговое место, у женщин 55–69 лет – 3-е, с увеличением возраста до 70–84 и старше 85 лет переходя на 2-е.

В 2010 году было зарегистрировано 25 568 новых случаев рака прямой кишки. С 2005 по 2010 год увеличение абсолютного числа заболевших данным недугом составило 8,9% у мужчин и 8% у женщин. Рак прямой кишки в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужчин занимает 5,3%, женщин – 4,7%. В динамике отмечено повышение количества заболеваний рака прямой кишки у мужчин и снижение или стабилизация – у женщин.

До 80% случаев злокачественных опухолей толстой кишки развиваются из существующих доброкачественных аденоматозных полипов. В настоящее время единственный метод профилактики колоректального рака – удаление полипов. Выявить их возможно только при тотальной колоноскопии. В Российской Федерации не существует единого национального стандарта, стратифицирующего порядок проведения данной процедуры. К примеру, Американское проктологическое общество еще в 1999 году для улучшения раннего выявления колоректального рака (КРР) предложило разделить все население на следующие группы:

- низкого риска: лица старше 50 лет с отрицательным семейным анамнезом. Данной группе лиц рекомендуется делать пробы на скрытую кровь и ежегодно проводить пальцевое исследование, а также раз в пять лет фиброколоноскопию или ирригоскопию;
- среднего риска: лица того же возраста, имеющие одного или нескольких родственников, страдающих КРР. В этой группе скрининг необходимо начинать по вышеуказанной схеме с 40 лет;
- высокого риска: больные семейным полипозом, язвенным колитом или болезнью Крона. Им необходимо ежегодно делать колоноскопию начиная с 12–14 лет.

Только регулярное ознакомление населения с информацией о первых признаках злокачественных новообразований толстой кишки, массовые пробы на скрытую кровь в кале и периодическое выполнение колоноскопии (в зависимости от группы риска) позволят снизить

**ТАБЛИЦА 1. СООТНОШЕНИЕ ТРАДИЦИОННОГО СТАДИРОВАНИЯ СЕДЬМОЙ КЛАССИФИКАЦИИ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПО СИСТЕМЕ TNM И МОДИФИКАЦИИ КЛАССИФИКАЦИИ DUKES**

ТРАДИЦИОННОЕ СТАДИРОВАНИЕ	СИСТЕМА TNM (UICC, СЕДЬМОЕ ИЗДАНИЕ, 2009)				КЛАССИФИКАЦИЯ DUKES (МОДИФ. ASTLER-COLLER)	
	ПЕРВИЧНАЯ ОПУХОЛЬ	РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ	ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ			
Стадия 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>		–	
Стадия I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>		A	
	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>		B <sub>1</sub>	
Стадия II	T <sub>3</sub> -T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>			
	IIA	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>		
	IIb	T <sub>4a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	B <sub>2</sub>	
IIc	T <sub>4b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>		B <sub>3</sub>	
Стадия III	T <sub>любая</sub>	N <sub>1-2</sub>	M <sub>0</sub>		C	
	IIIA	T <sub>1-2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>		
	IIIB	T <sub>1</sub>	N <sub>2a</sub>	M <sub>0</sub>		C <sub>1</sub>
		T <sub>3</sub> /T <sub>4a</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>		
IIIC	T <sub>2</sub> /T <sub>3</sub>	N <sub>2a</sub>	M <sub>0</sub>			
	T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub>	N <sub>2b</sub>	M <sub>0</sub>		C <sub>2</sub>	
	T <sub>4a</sub>	N <sub>2a</sub>	M <sub>0</sub>			
Стадия IV	T <sub>3</sub> -T <sub>4</sub>	N <sub>2b</sub>	M <sub>0</sub>			
	T <sub>4b</sub>	N <sub>1-2</sub>	M <sub>0</sub>		C <sub>3</sub>	
IVa	T <sub>любая</sub>	N <sub>любая</sub>	M <sub>1a</sub>		D	
IVb			M <sub>1b</sub>			

количество запущенных форм рака этой локализации и увеличить выживаемость больных.

Касаясь актуальности проблемы колоректального рака, нельзя не подчеркнуть важность современной классификации, призванной помочь врачу в определении тактики и прогноза течения заболевания. Учитывая биологические особенности КРР, С. Dukes (1932 год), Karlin (1949 год), Ch. Mayo (1963 год) дополнили традиционное TNM-стадирование другими характеристиками (табл. 1).

При определении возможности выполнения радикального хирургического лечения больных раком прямой и ободочной кишки чрезвычайно большое значение имеет не только общее состояние пациента, но и распространенность опухолевого процесса.

**Прогнозирование.** При раке ободочной и прямой кишки определяется стадия заболевания, локализация опухолевого процесса и метод лечения. Основные факторы, влияющие на прогноз при КРР:

- глубина поражения кишечной стенки;
- степень гистологической дифференцировки опухоли;
- поражение лимфатических и кровеносных сосудов;
- опухолевая инвазия по перинеуральным пространствам;
- уровень раковых эмбриональных антигенов (РЭА) в плазме крови.

На стадии  $T_1N_0M_0$  после хирургического лечения пациентов дается благоприятный прогноз: 5-летний срок переживают более 90% больных.

На стадии  $T_2N_0M_0$  после комбинированного лечения переживают 5-летний рубеж 70–80% пациентов.

На стадии  $T_3N_0M_0$  прогноз сомнительный. После комбинированного лечения переживают 5-летний рубеж 60–65% больных, а после хирургического – 50–55%.

На стадии  $T_{1-3}N + M_0$  прогноз неблагоприятный. После хирургического лечения переживают 5-летний срок 25–30% больных, после комбинированного – 50–55%. На стадии  $T_4N_{0-1-2}M_1$  прогноз крайне неблагоприятный. После комбинированного или комплексного лечения 5-летняя выживаемость не превышает 10–15%, и только при выполнении оперативных вмешательств на отдаленных органах, пораженных метастазами, можно достичь 5-летней общей выживаемости у 30% пациентов. После выполнения колостомии (без удаления первичного очага) медиана выживаемости составляет не более 10 месяцев.

При раке ободочной кишки основным и радикальным способом лечения является хирургический метод, позволяющий достичь существенного увеличения выживаемости больных, а при ранних формах заболевания – полного излечения.

Оперативные вмешательства при раке ободочной кишки следует выполнять с соблюдением следующих онкологических принципов:

- в зависимости от локализации опухоли проводится мобилизация кишки от питающих сосудов с выполнением их высокой перевязки;
- анатомически адекватный объем лимфодиссекции и лимфаденэктомии;
- оперирование с обязательным сохранением целостности брюшины, покрываю-

- минимальную кровопотерю;
- снижение количества гнойных осложнений со стороны операционной раны;
- ранние сроки восстановления кишечной перистальтики и активизации больного;
- профилактику развития спаечной болезни;
- уменьшение потребности в наркотических и ненаркотических обезболивающих препаратах;
- минимальные сроки реабилитации и пребывания в клинике после операций.

**ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НЕОБХОДИМОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

СТАДИЯ (UICC 6)	5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ, %	ПОКАЗАНИЯ К ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
I = $T_1$ или $T_2, N_0$	93	Адьювантная терапия не показана
II a = $T_3, N_0$	85	Возможна адьювантная терапия для группы риска
II b = $T_4, N_0$	72	
III a = $T_1$ или $T_2, N_1$	60–83	Адьювантная терапия показана
III b = $T_3$ или $T_4, N_1$	42–64	
III c = $T_x, N_2$	27–44	

щей параколитическую клетчатку (don't touch technic).

При врастании опухоли либо лимфатических узлов в магистральные сосуды целесообразна резекция последних, а на реконструктивных этапах при необходимости лучше использовать высокотехнологичные материалы. При распространении опухоли на соседние органы необходимы обязательные комбинированные, мультиорганные оперативные вмешательства в объеме  $R_0$ . При этом нужно помнить о соблюдении принципов онкологической адекватности, сохранять максимальную безопасность и высокую функциональность (М.И. Давыдов).

Важным показателем эффективности лечения являются отдаленные результаты. Если при проведении чисто хирургического лечения на III стадии 5-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе радикально оперированных больных составляет  $61,4 \pm 8,3\%$ , то при комбинированном с применением адьювантной химиотерапии аналогичный показатель достигает  $78,4 \pm 6,2\%$ , а на I и II стадиях – 90% (В.И. Кныш).

Основные причины неудач лечения рака ободочной кишки – локорегионарные рецидивы и отдаленные метастазы, обычно наблюдающиеся в первые два года после выполнения радикальной операции (табл. 2).

Повсеместное внедрение лапароскопических вмешательств выявило целый ряд важных преимуществ этих операций по сравнению с открытыми лапаротомными, а именно:

- малую травматичность;
- высокую точность;

В комбинированном лечении больных диссеминированным раком толстой кишки внедрение малоинвазивных эндовидеохирургических операций с минимизацией их последствий за счет использования прецизионной техники оперирования является особенно актуальным.

Лечение рака прямой кишки – ведущее направление исследовательской работы отделения онкопроктологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Идеология нашей клиники направлена на улучшение отдаленных результатов лечения больных с использованием новых высокотехнологичных программ. В их основу заложена концепция мультидисциплинарного подхода, органично сочетающего основной метод лечения – хирургический – с современными достижениями лучевой и лекарственной терапии. В рамках реализации данного направления и для повышения эффективности всех компонентов комбинированного и комплексного лечения используются современные радиомодификаторы, обладающие выраженным радио- и хемосенсибилизирующим воздействием на опухоль.

Хирургический метод лечения рака прямой кишки, имеющий полутораветковую историю, остается основным элементом любого мультимодального лечебного подхода. В последние годы в хирургическом лечении рака прямой кишки произошли определенные позитивные изменения, связанные с внедрением методики тотальной мезоректумэктомии (TME), определения онкологически обоснованного уровня дистального и латерального краев резекции, что

позволило лишь снизить частоту локорегионарных рецидивов до 10–12% и незначительно увеличить показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ). Хирургия рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки имеет ряд особенностей, обусловленных локализацией опухолевого процесса в малом тазу (ниже тазовой брюшины). В этих условиях мобилизация прямой кишки с опухолью после рассечения тазовой брюшины происходит в глубине малого таза в условиях ограниченного костными структурами операционного поля. Также создаются определенные трудности для соблюдения принципа хирургической абластики, ибо он капитально отличается от таковой при локализации опухоли в проксимальном отделе органа. Так, при локализации опухоли в дистальном отделе прямой кишки, если предварительное лигирование верхних прямокишечных сосудов не представляет технических трудностей, перевязка, а тем более раздельная, средних прямокишечных сосудов, проходящих в глубине малого таза, невозможна без предварительной мобилизации практически всей длины органа. Определенные трудности возникают и при попытке соблюдения по touch operation. Особенно это относится к опухолям III стадии, которые диагностируются у 80% пациентов. В этих случаях при мобилизации возникает необходимость осуществлять постоянный мануальный интраоперационный контроль и оценку взаимосвязи опухоли с окружающими тканями, костными структурами и артериовенозными сосудами. Стремление повысить радикализм оперативных вмешательств, улучшить отдаленные результаты лечения и одновременно сохранить сфинктерный аппарат прямой кишки при раке дистального отдела органа привело к необходимости разработки комбинированного и комплексного подходов.

Множество исследований посвящено сравнению результатов добавления лучевой терапии к хирургическому лечению рака прямой кишки. На сегодняшний день в отделении проведено 14 исследований предоперационной и 8 – послеоперационной лучевой терапии рака прямой кишки, которые доказывают целесообразность использования неoadъювантного лечения. Применение предоперационной лучевой терапии позволяет улучшить результаты лечения рака прямой кишки, однако при дистальной локализации ее эффективность снижается, о чем свидетельствует достаточно высокая частота местных рецидивов – 8,3 и 9,9% при средне- и нижеампулярном местоположении соответственно. Среди различных вариантов комбинированного лечения операбельно-

го рака прямой кишки ведущие эксперты Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют предоперационную лучевую терапию РОД 5 Гр до СОД 25 Гр.

Более чем 30-летний опыт лечения отделения онкопроктологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина в лечении раковых больных и мониторинг их состояния показали достоверное улучшение показателей 5- и 10-летней БРВ: от 58,2 и 45,9% при хирургическом

лечения и до 69,8 и 60,1% при комбинированном соответственно за счет снижения в два раза частоты локорегионарных рецидивов – с 13,7 до 8,5% (рис. 1).

В то же время отдаленные результаты лечения по критерию частоты метастазирования не улучшились.

Продолжается поиск новых вариантов комбинированного метода, направленных на повышение эффективности лечения путем усиления канцероцидного воздействия на опухоль, а не увеличения дозы облучения. Наиболее перспективным направлением мы считаем использование радиомодификаторов, способных повысить эффективность лучевого компонента за счет селективного повреждения радиорезистентных гипоксических фракций опухолевых клеток. Одним из методов является локальная СВЧ-гипертермия – мощный радиосенсибилизатор гипоксической фракции опухолевых клеток. Цитостатический эффект гипертермического воздействия на опухолевую ткань замечен давно и как дополнение к лучевой терапии последние 25–30 лет активно используется в клинической практике. В настоящее время определение места гипертермии в комбинированном лечении рака дистальных отделов прямой кишки входит в научные планы третьего этапа работ Европейской организации по исследованию и лечению опухолевых заболеваний (EORTC). В изучаемую группу входят пациенты с местнораспространенным раком

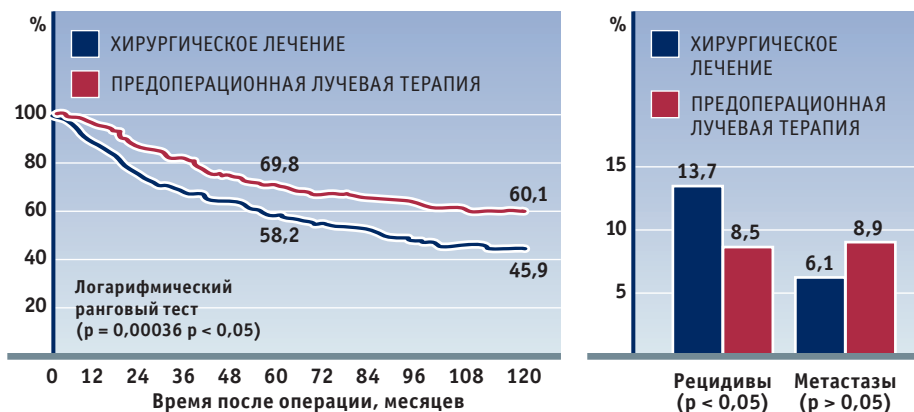


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных раком прямой кишки дистальной локализации (с/а + н/а) в зависимости от вида лечения, %

лечения и до 69,8 и 60,1% при комбинированном соответственно за счет снижения в два раза частоты локорегионарных рецидивов – с 13,7 до 8,5% (рис. 1).

В то же время отдаленные результаты лечения по критерию частоты метастазирования не улучшились.

Продолжается поиск новых вариантов комбинированного метода, направленных на повышение эффективности лечения путем усиления канцероцидного воздействия на опухоль, а не увеличения дозы облучения. Наиболее перспективным направлением мы считаем использование радиомодификаторов, способных повысить эффективность лучевого компонента за счет селективного повреждения радиорезистентных гипоксических фракций опухолевых клеток. Одним из методов является локальная СВЧ-гипертермия – мощный радиосенсибилизатор гипоксической фракции опухолевых клеток. Цитостатический эффект гипертермического воздействия на опухолевую ткань замечен давно и как дополнение к лучевой терапии последние 25–30 лет активно используется в клинической практике. В настоящее время определение места гипертермии в комбинированном лечении рака дистальных отделов прямой кишки входит в научные планы третьего этапа работ Европейской организации по исследованию и лечению опухолевых заболеваний (EORTC). В изучаемую группу входят пациенты с местнораспространенным раком

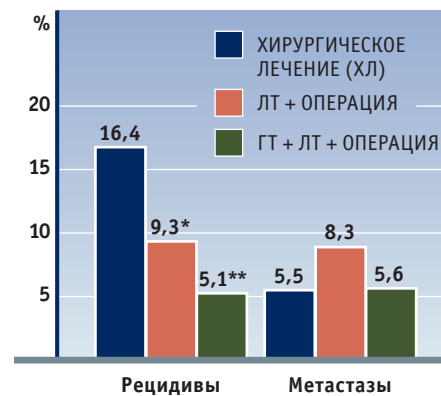


Рис. 2. Частота рецидивов и метастазов при лечении рака дистальных (н/а + с/а) отделов прямой кишки, %

\* Различия ХЛ и ЛТ достоверно  $p < 0,05$ .  
 \*\* Различия ХЛ и ГТ достоверно  $p < 0,05$ .

нофракционной ЛТ. Нам удалось добиться снижения количества локорегионарных рецидивов рака, однако без различий по частоте отдаленного метастазирования (рис. 2).

Полученные результаты оказались лучше, чем при использовании только неoadъювантной ЛТ, но недостаточно удовлетворительными. По нашему мнению, дальнейшие перспективы повышения эффективности такой программы лечения возможны только при использовании полирадиомодификации, в основу которой положено применение нескольких радиомодификаторов, ускоряющих гибель опухолевых клеток за счет потенцирования (аддитивности) ра-

диосенсибилизирующих эффектов. Ключевым моментом является выбор второго радиомодификатора. Мы воспользовались положительным клиническим опытом в применении электрооакцепторного соединения (ЭАС) метронидазола в схемах лучевого лечения злокачественных опухолей. Метронидазол обладает выраженным аддитивным эффектом в процессах радиосенсибилизации и гибели опухолевых клеток. Полученные данные позволили добиться

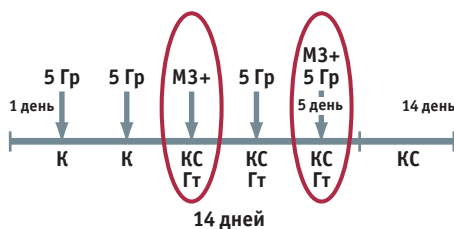


Рис. 3. Методика неoadьювантного лечения рака прямой кишки (РОД 5 Гр до СОД 25 Гр):

- 1) локальная внутриполостная СВЧ-гипертермия (3, 4 и 5-й дни);
- 2) капецитабин (2000 мг/кв. м, 1–14-й день *per os*);
- 3) ЭАС метронидазола (10 г/кв. м, 3-й и 5-й дни *per rectum*);
- 4) операция через 21 день

дальнейшего (до 3%) снижения частоты локорегионарных рецидивов рака, однако без существенных различий по частоте появления отдаленных метастазов. Это послужило основанием для использования в схеме неoadьювантной терапии системы лекарственного воздействия препаратов фторпиримидинового ряда (рис. 3).

Мы в отделении онкопроктологии проанализировали результаты лечения 772 больных раком прямой кишки дистальной локализации (средне- и нижеампулярный рак) с операбельными формами заболевания –  $T_{2-3}N_0M_0$  и  $T_{2-3}N_{1-2}M_0$ . Всех больных разделили на две группы – основную, состоящую из 89 человек, и контрольную. Все пациенты были прооперированы, причем в основной группе с 2005 года комплексное лечение рака прямой кишки проводилось по новому способу.

На протяжении 30 лет в отделении онкопроктологии ФБГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН использовались стандартные технические приемы: прямая кишка вместе с опухолью и параректальной клетчаткой удалялась острым путем в едином фасциально-футлярном блоке в эмбриональном слое с соблюдением зональности и футлярности (выполнялась тотальная мезоректумэктомия по Heald). У большинства пациентов – до 70% – во всех группах были запущенные стадии опухолевого процесса –  $T_3N_0M_0$  и  $T_{2-3}N_{1-2}M_0$ .

Использование новых вариантов лечения позволило снизить частоту локорегионарных рецидивов до 0,5–1,6%, отдаленного метастазирования – до 1,8%, что увеличило БРВ до 94,5–97,7% (рис. 4).

Учитывая важность полученных результатов, а также современные требования, специалисты ФБГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2010 году начали проспективное рандомизированное исследование по оценке трех противоопухолевых препаратов

На наш взгляд, целесообразно выделять следующие варианты местнораспространенного рака прямой кишки:

А. Истинное местное распространение:

1. Собственно местнораспространенный рак (индекс  $T_4$ ) – опухоль, прорастание которой в соседние органы и структуры подтверждено морфологически (и есть возможность получить материал для исследования) или интраоперационно (при ранее выполненных хирургических вмешательствах).

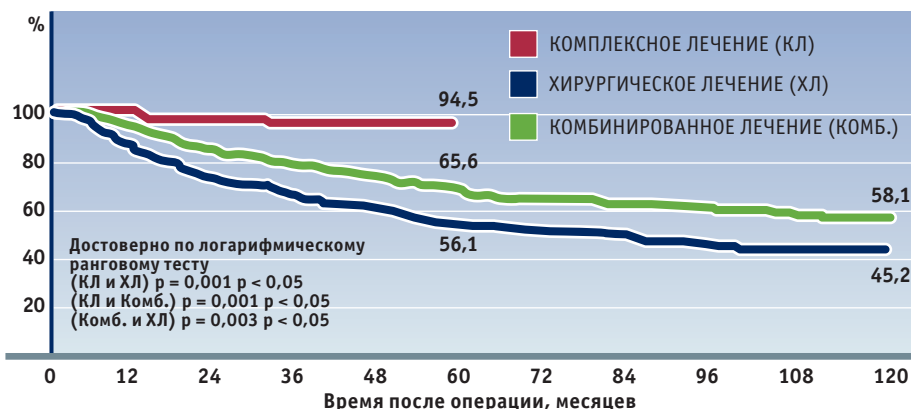


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных раком прямой кишки дистальной локализации (с/а + н/а) в зависимости от вида лечения (на всю группу), %

в комплексной программе лечения: 5-фторурацила (суточная доза 425 мг/кв. м в режиме длительной внутривенной инфузии в течение пяти дней), или капецитабин перорально (суточная доза 2000 мг/кв. м в течение двух недель), или тегафур (суточная доза 800 мг/кв. м – три недели).

Новый вариант многокомпонентного комплексного лечения больных раком прямой кишки повышает абластику оперативных вмешательств, значительно минимизирует частоту локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов, улучшает БРВ, расширяя тем самым показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций (ССО).

Разработанные оригинальные способы лечения локализованного рака прямой кишки внедрены в клиническую практику и защищены тремя патентами РФ.

#### МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК ПРЯМОЙ КИШКИ

В настоящее время существует международная система классификации стадий развития злокачественных опухолей – TNM. В ней приняты следующие обозначения: T (tumor) – размер опухоли, N (nodus) – поражение лимфатических узлов, M (metastasis) – наличие отдаленных метастазов. Так, индекс  $T_4$  устанавливается (ставится), если опухоль прорастает в висцеральную брюшину или непосредственно распространяется на соседние органы и структуры.

2. Опухоли с признаками местного распространения, прорастание которых в соседние органы и структуры невозможно достоверно определить до момента удаления и патоморфологического исследования. В этих случаях диагноз устанавливается на основании клинико-инструментальных методов обследования.

Б. Операбельные случаи опухолей (индекс  $T_4$ ). Радикализм такого вмешательства крайне сомнителен, что требует включения этой категории больных в программу комплексного лечения лиц, страдающих местнораспространенным раком прямой кишки.

При местнораспространенном операбельном раке прямой кишки применяется программа комплексного лечения с использованием лучевой терапии, полирадиомодификации и системной цитотоксической терапии, что позволяет более чем в 90% случаев выполнять оперативные вмешательства в “радикальном” объеме (рис. 5).

Дистанционная лучевая терапия проводится с использованием 3D-планирования на линейных ускорителях электронов, генерирующих фотонное излучение мощностью 6 МВ. Клинический объем облучения охватывает первичную опухоль и все регионарные лимфатические узлы таза: параректальные, внутренние, наружные и общие подвздошные, obturatorные. Лучевое воздействие проводится три раза в неделю РОД 4 Гр до СОД 40 Гр. Пациенты получают капецитабин в дозе 650 мг/кв. м два

раза в день *per os* в течение всего курса лучевой терапии. На 3, 10 и 17-й дни лечения проводится внутривенная инфузия оксалиплатина в дозе 50 мг/кв. м. Локальная гипертермия выполняется после достижения суммарной дозы 16 Гр после сеанса лучевой терапии в течение 60 минут при температуре 41–45°C на аппарате “Яхта-4” или “Ягель”. Метронидазол в составе полимерной композиции в концентрации 10 г/кв. м вводится внутривенно перед процедурами лучевой терапии во время

по пролонгированной программе возможно выполнение сфинктеросохраняющих операций. В группе пациентов после проведения сфинктеросохраняющих операций и последующего двухлетнего применения комплексного метода лечения были получены лучшие результаты: БРВ составила 88% по сравнению с такой же группой пациентов, которым были выполнены брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки (БРВ – 71,9%) (Log-Rank test  $p = 0,064$ ; рис. 6).



Рис. 5. Схема лечения местнораспространенного первично неоперабельного рака прямой кишки  
Примечание: Гр – грей, Ох – оксалиплатин, ГТ – локальная гипертермия, МЗ – метронидазол



Рис. 6. Безрецидивная выживаемость в зависимости от вида хирургического лечения, %

первого и третьего сеансов локальной гипертермии с экспозицией 5 часов. Хирургическое лечение проводится через 6–8 недель после окончания курса лучевой терапии. На прямой кишке выполняются следующие стандартные операции: брюшно-промежностная экстирпация, чрезбрюшная резекция, брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной кишки. При вовлечении соседних органов и тканей необходима их резекция *en block* с первичной опухолью. Выбор объема оперативного вмешательства определяется локализацией опухоли и степенью ее регрессии после предоперационного лечения.

Расширение показаний к сфинктеросохраняющему лечению рака прямой кишки – один из актуальных вопросов современной онкологии, который до сих пор редко поднимался в отношении первично неоперабельных больных местнораспространенным раком. После проведения неоадьювантной химиолучевой терапии

#### ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Установлено, что от 20 до 50% больных колоректальным раком при первичном обращении, а также при выполнении предположительно радикальных операций уже имеют отдаленные метастазы. По новейшим данным, наиболее часто метастазы локализуются в печени, что обусловлено в первую очередь анатомо-физиологическими особенностями этого органа. Лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени является трудной задачей и носит комбинированный характер, включающий хирургический подход, химиотерапию, иммунотерапию. Метод лечения зависит от общего состояния больного, клинического течения первичной опухоли, ее гистологических характеристик, размеров, анатомической локализации и отдаленных метастазов, взаимосвязи с соседними органами, количества опухолевых узлов в паренхиме

печени, а также количества пораженных органов. Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим поражением печени без специфического лечения составляет менее года, а при синхронном метастазировании с момента установления диагноза – 4,5 месяца. При наличии макроскопически определяемой остаточной опухоли пятилетняя выживаемость составляет лишь 0–5%.

Еще в конце XX века хирургические вмешательства носили симптоматическую направленность и, как правило, сопровождалась формированием разгрузочных колостом или обходных межкишечных анастомозов. За последние 10–15 лет значительно изменилось отношение к больным с диссеминированными формами колоректального рака. Это стало возможным благодаря техническому прогрессу в хирургическом лечении метастатических поражений печени, а также с появлением новых медикаментов. В начале XXI века арсенал лекарств для лечения метастатического колоректального рака значительно расширился. В основном используются два типа препаратов: оксалиплатин – производный платины третьего поколения; иринотекан – полусинтетический водорастворимый дериват камптотецина (по механизму действия относится к ингибиторам топоизомеразы I). В настоящее время появились их различные комбинации – Folflox, Xelox, Folfiri, а также таргетные препараты – “Цетуксимаб”, “Бевацизумаб”, “Панитумаб”.

В настоящее время нет сомнений в необходимости выполнения циторедуктивных операций (ЦРО). Исследования, проведенные в нашей клинике в 2006 году, показали их целесообразность для больных колоректальным раком даже с множественным билобарным поражением печени. Это не только улучшает качество жизни пациентов, избавляя их от тяжелых опухолевых осложнений, но и обеспечивает возможность проведения системной химиотерапии. Выполнение ССО не улучшает отдаленных результатов лечения этих больных. В данном случае после удаления первичного очага будет эффективным проведение химиотерапевтического лечения с комбинацией двух и более препаратов, что позволит значительно продлить сроки жизни этих больных (рис. 7). Хирургические вмешательства по поводу первичной опухоли в зависимости от ее анатомической локализации необходимо выполнять в специализированном учреждении в соответствии с соблюдением принципов онкологической абластики, а также без риска возможных послеоперационных осложнений и летальности. Удаление первичного очага при локализации опухоли в прямой кишке предотвращает развитие осложнений опухолевого процесса, что позволяет избежать экстренных операций, при этом снижается частота периоперационных осложнений. В клинике разра-



ботана оригинальная комплексная программа лечения, применяемая при дистальной локализации первичной опухоли прямой кишки и синхронных отдаленных метастазах. Данная программа лечения защищена патентом РФ. Для воздействия на первичный очаг заболевания в программу комплексного лечения включена лучевая терапия с использованием нескольких радиомодификаторов (полирадиомодификация) и курсов системной полихимиотерапии. В последующем – удаление первичного очага

мой кишки обладает приемлемым профилем токсичности, а при адекватном ответе на лечение обосновывает целесообразность выполнения полных циторедуктивных операций – одномоментных или отсроченных резекций R<sub>0</sub>.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идеология ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН направлена на улучшение отдаленных результатов лечения больных с использованием новых высокотехнологичных методик, осно-

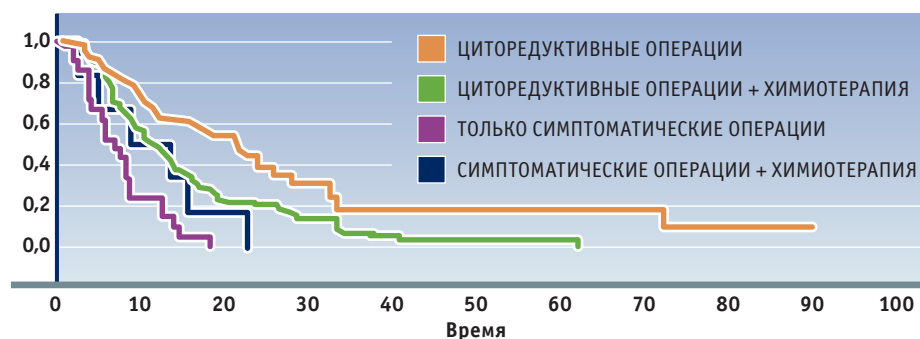


Рис. 7. Показатели общей выживаемости больных при различных методах лечения

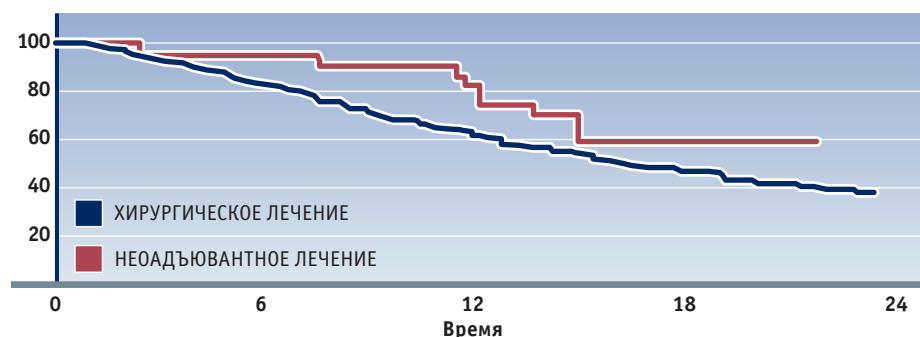


Рис. 8. Показатели общей выживаемости больных МРПК после неoadьювантного лечения по сравнению с группой больных хирургического лечения

и резекция органов, пораженных отдаленными метастазами в режиме R<sub>0</sub>, то есть выполнение так называемых радикальных операций после проведения неoadьювантной химиолучевой терапии. С 2010 года ведется наблюдение за 75 больными раком прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами, из них 7 пациентов и в настоящее время получают лечение. Медиана наблюдения составляет 11,5 месяца. Предварительные результаты использования данного подхода показали его высокую эффективность по сравнению с процедурами, проведенными в группе больных, которым были выполнены ЦРО на первом этапе (рис. 8).

В группе неoadьювантного лечения сфинктеросохраняющие операции выполнены 38 больным (63,3%). Операции в полном объеме (R<sub>0</sub>), как на первичном очаге, так и на органах, пораженных метастазами, выполнены 27 больным (45%), причем 15 (55,5%) – симуль-танно (10 операций на печени).

Таким образом, неoadьювантная химиолучевая терапия при метастатическом раке пря-

ванных на комбинированном и комплексном подходах. В основу создания таких программ заложен мультидисциплинарный подход, органично сочетающий примат хирургии как основного метода лечения с достижениями современной лучевой и лекарственной терапии.

В настоящее время можно констатировать, что созданные новые варианты многокомпонентного комплексного лечения больных колоректальным раком помогают повысить абластику оперативных вмешательств, значительно минимизировать частоту локальных рецидивов и отдаленных метастазов и на этом основании добиться высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости, тем самым расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций. Данные обстоятельства позволяют с оптимизмом смотреть на перспективы дальнейшего улучшения результатов лечения тяжелого контингента больных и тем самым обеспечить высокий уровень социальной и трудовой реабилитации пациентов. ■

## Профилактика риска развития колоректального рака

Потребление больших доз кальция позволяет снизить риск развития колоректального рака, причем эффективность такого рода терапии будет серьезно зависеть от генетики, пришли к выводу ученые из университета штата Теннесси в США в результате проведения новейшего исследования.

Эксперты идентифицировали два гена – KCNJ1 и SLC12A1, которые отвечают за усвоение кальция организмом. Согласно официальной статистике, 52% населения Земли имеет генетически измененные варианты хотя бы одного из этих генов, в то время как 13% имеет генетические изменения в обоих генах.

В результате исследования было установлено, что если человек регулярно потребляет продукты с большим содержанием кальция, но не имеет ни одного измененного варианта указанных генов, то он снижает риск развития у себя колоректальной аденомы и рака кишечника на 13%. Если же в его генотипе изменен хотя бы один из указанных генов, то речь идет о снижении риска развития опухоли уже на 33%. Те же счастливицы, которые имеют модифицированные варианты обоих этих генов, при помощи кальция смогут снизить риск развития у себя колоректального рака на 63%.

При этом речь идет исключительно об усредненных показателях. Ученые проводили свое исследование с участием 10 тыс. человек, проживавших в различных городах на территории центральной части США. Они разделили участников на множество подгрупп в зависимости от конкретных особенностей их генотипа. Кстати, исследователи также установили, что если человек имеет модифицированные варианты генов KCNJ1 и SLC12A1 и при этом потребляет меньше 1 г кальция в день, то риск развития у него колоректального рака возрастает на 50%.

Иными словами, указанные генетические вариации работают в обе стороны, и кальций является тем фактором, который определяет, положительное или отрицательное воздействие они оказывают на организм. Кстати, в предыдущих исследованиях на аналогичную тему было установлено, что кальций может быть эффективен как средство борьбы с колоректальным раком на ранних стадиях развития болезни. В настоящее время эксперты готовят новое исследование на тему того, как этот фактор зависит от наличия или отсутствия модифицированных вариантов генов KCNJ1 и SLC12A1. ■

Источник: MedLinks  
(<http://www.medlinks.ru>)

# Новые технологии улучшения онкологической помощи населению Новгородской области

**Александр  
Петров**

главный врач  
ГБУЗ “Областной  
клинический  
онкологический  
диспансер”, к.м.н.



**Вячеслав  
Черенков**

руководитель отдела  
инноваций, консультативной  
и научной работы ГБУЗ  
“Областной клинический  
онкологический диспансер”,  
д.м.н., профессор



Успех борьбы со злокачественными новообразованиями (ЗН) во многом определяется внедрением новых технологий и методов лабораторной диагностики прогностических и предсказывающих факторов. В этой связи в новгородском областном онкологическом диспансере (НОКОД) с 2000 года поэтапно открыты лаборатории цитологическая, гистологическая, молекулярной онкологии и биохимическая с широкой панелью иммуногистохимических и опухолевых маркеров. За последние три года выполнено более 500 тыс. исследований.

Сегодня уже недостаточно “трех китов” в лечении ЗН: хирургии, химио- и лучевой терапии. Неотъемлемым компонентом стратегии лечения стало не только увеличение выживаемости, но и качество жизни.

Внедрение методов реконструктивных пластических операций при раке вульвы позволило нам достичь 5-летней выживаемости при I-IVa стадиях  $86,48 \pm 3,20\%$  в среднем, снизить смертность в 2,5 раза, несмотря на рост заболеваемости. Приоритетным путем снижения смертности от ЗН является ранняя диагностика. Цифровая маммография (МГ) позволяет выявлять минимальные опухоли неясного генеза с вероятностью до 30%. В каждом случае требуется морфологическое установление природы образования и его удаление. Разработанный нами метод криолампэктомии (рис. 1) обеспечивает цельное удаление патологического очага в виде “ледяного шарика”, прочно фиксирующегося к криозонду (патент от 20.07.2010 №2394521), тогда как вакуумным аппаратом американской компании



Рис. 1. Малоинвазивное удаление очаговых образований молочной железы: а – криоаммотом; б – криоаппарат

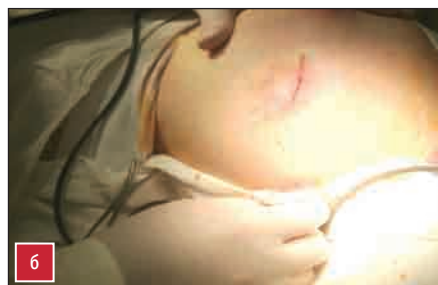


Рис. 2. Результат криолампэктомии: а – вид 5 удаленных очаговых образований из одного доступа; б – вид послеоперационной раны с наложенным косметическим швом

SenoRx биопсия выполняется фракционно, что ведет к нарушению абластики. Криомаммотом изготавливает медицинская фирма “ППП” (Казань), возможен серийный выпуск. Криолампэктомия позволяет удалять первично-множественные опухоли из одного небольшого доступа (рис. 2). Благодаря МГ стало возможным выполнять органосохраняющие резекции молочной железы (МЖ) и все виды реконструктивно-пластических операций. Разработан оригинальный метод формирования МЖ по типу “сэндвича” (рис. 3) с хорошим косметическим эффектом и сокращения сроков лимфоци. Таким образом, в настоящее время НОКОД располагает опытом органосохраняющих и реконструктивных операций МЖ с хорошим косметическим эффектом и безрецидивной 5-летней выживаемостью у 800 пациентов (рис. 4).

УЛ. ЛОМОНОСОВА, Д. 27,  
ВЕЛИКИЙ НОВГОРОД, РОССИЯ, 173016  
ТЕЛ./ФАКС: (8162) 627 062  
E-MAIL: NOKOD@MAIL.RU



Рис. 3. Больная С., 29 лет. Диагноз “рак молочной железы T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>”. Вид МЖ после подкожной РМЭ по типу “сэндвича” (9-е сутки)

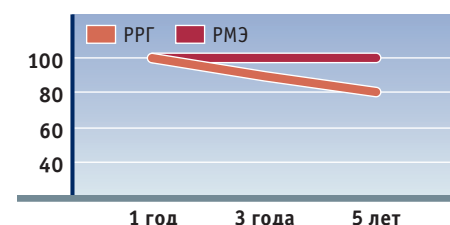


Рис. 4. Безрецидивная 5-летняя выживаемость после радикальной резекции (РРГ) и радикальной мастэктомии (РМЭ) с пластикой

Виктория  
Дворниченко

главный врач  
ГБУЗ "Областной  
онкологический  
диспансер" (Иркутск),  
д.м.н., профессор,  
заслуженный врач  
Российской Федерации



# Областной онкологический диспансер

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Областной онкологический диспансер" (ГБУЗ ООД) является специализированным лечебным учреждением Иркутской области по диагностике и оказанию медицинской помощи онкологическим больным, а также выполняет функции организационно-методического центра по проведению диспансеризаций. Медицинское учреждение имеет 22 отделения в пяти городах: Иркутске, Ангарске, Братске, Саянске и Усолье-Сибирском.

В лабораториях, кабинетах и операционных диспансера имеется самое современное оборудование, позволяющее оказывать качественную медицинскую помощь в максимально короткие сроки.

Амбулаторно-поликлиническая служба выполняет все виды современной диагностики предраковых заболеваний и злокачественных новообразований. На базе поликлиники располагается областной центр опухолей головы и шеи, маммологический центр, кабинет патологии шейки матки используется еще и как консультативный и организационно-методический центр, работают цитологическая и биохимическая лаборатории, а также эндоскопическое отделение, в котором выполняется лазерное удаление опухолей кожи, диструкция полипов, папиллом, реканализация пищевода, прямой кишки, лапароскопическая холецистэктомия, аппендэктомия, аднексэктомия, гастроэнтероанастомоз, гастростомия, кроме того, проводится фотодинамическая терапия и торакоскопические операции.

С 1976 года на базе ГБУЗ ООД совместно с головным онкоучреждением России НИОИ имени П.А. Герцена проводятся общероссийские конференции, семинары, разрабатываются методические рекомендации, а также внедряются новые радиологические методы лечения рака молочной железы, гортани, пищевода. В эти годы создаются центры и отделы для лечения онкологических больных всех локализаций.

Также с 1976 года на базе ГБУЗ ООД началась подготовка по курсу онкологии Иркутского медицинского университета.



Следующим шагом в наращивании научного потенциала региона стало открытие в 1998 году на базе ГБУЗ ООД кафедры онкологии Иркутского государственного института усовершенствования врачей, где по сей день повышают свою квалификацию врачи онкологи, гинекологи, хирурги, терапевты.

В своей повседневной деятельности врачи диспансера с большой ответственностью подходят к выполнению своих обязанностей и трудятся на высочайшем европейском уровне. Иркутские онкологи – настоящие профессионалы, которые находятся в постоянном научном поиске, разрабатывают и внедряют в практическое здравоохранение новые методы профилактики и диагностики злокачественных новообразований, лечения и реабилитации онкологических больных, используют все известные и применяемые в отечественной и зарубежной медицине технологии. Коллектив всегда готов к инновациям и активно работает над организацией профилактики и раннего выявления онкологических заболеваний, объединяя усилия медиков общей лечебной сети, врачей диспансера, ученых, общественных и политических деятелей.

Техническое совершенствование и развитие диспансера продолжается. Так, в 2007 году был сдан в эксплуатацию новый хирургический корпус с 10 операционными столами, позволяющими выполнять все

виды хирургических вмешательств, в том числе и пересадку органов. Отделения центральной стерилизации и реанимации в нем рассчитаны на 30 коек, стационар – на 180 мест.

Ежегодно врачи диспансера проводят более 12 тыс. операций, из них 5,3 тыс. – высокотехнологичные. Поликлинический прием проходят 70 тыс. человек. В стационаре за год пролечивается более 25 тыс. пациентов, в том числе и из других областей России. В поликлинике регулярно проходят консилиумы специалистов, на которых разбираются сложные клинические случаи, обсуждается лечение пациентов с онкологическими заболеваниями, выявленными в других клиниках Иркутска.

Достижения работников диспансера, работающих с большой самоотдачей, были отмечены грамотами Министерства здравоохранения Российской Федерации, знаками отличника здравоохранения, а также благодарностями губернатора Иркутской области. ■



**ГБУЗ "ОБЛАСТНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
ДИСПАНСЕР" (ИРКУТСК)**

ул. ФРУНЗЕ, Д. 32, ИРКУТСК, РОССИЯ, 664035  
ТЕЛ.: (3952) 777 283, 777 313, 777 573  
E-MAIL: VV.DVORNICHENKO@GMAIL.COM  
WEB: WWW.IOOD.RU

# Современная онкоортопедия

## Мамед Алиев

заведующий отделом общей онкологии ФГБУ "Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина" РАМН, д.м.н., профессор, академик РАН и РАМН



## Евгений Сущенцов

старший научный сотрудник отдела общей онкологии ФГБУ "Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина" РАМН, к.м.н.



Онкологическая ортопедия – одно из новейших направлений в современной инновационной онкологии. Первичные опухоли костей и мягких тканей встречаются редко. В 2010 году в России среди взрослого населения было зарегистрировано 1757 случаев сарком костей и 3413 случаев сарком мягких тканей. В то же время частота метастатического поражения скелета остается высокой: у 60–70% онкологических больных развиваются метастазы в кости, и данным пациентам требуется ортопедическая поддержка. В 2010 году в России на учете состояло 2 794 189 онкологических больных.

Пациенты с данной патологией требуют высокотехнологичного лечения и мультидисциплинарного подхода, который может быть обеспечен на базе специализированных клиник крупных онкологических учреждений, где есть возможности накопления клинического материала, проведения сложных экспериментальных и клинических исследований. В России лидером в данной области науки является школа онкоортопедии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Научная школа отделения опухолей костей, мягких тканей и кожи ОНЦ АМН СССР образовалась в 1965 году, и первым ее руководителем был академик Н.Н. Трапезников.

Онкологическая ортопедия создавалась в 60-х годах XX века на стыке уже сложившихся хирургии, ортопедии и бурно развивающейся химиотерапии. Благодаря успехам химиотерапии стало возможным органосохраняющее лечение больных с первичными и метастатическими опухолями костей. Наибольший вклад в становление дисциплины внесли такие видные ученые, как Д. Юинг, Д. Коли, В. Енекинг, М. Кампаначи, Р. Коц, В. Винкельман и др. У истоков онкоортопедии в России стояли академики М.В. Волков, А.А. Корж, Ю.Н. Соловьёв, Н.Н. Блохин, Н.Н. Трапезников; профессора С.Т. Зацепин, Н.Е. Махсон, В.Д. Чаклин и др. Наиболее полно вопросы биологии роста, методов диагностики и лечения злокаче-

ственных опухолей костей, мягких тканей и кожи были освещены в работах целого поколения ученых во главе с академиком Н.Н. Трапезниковым.

В настоящее время изучением биологии, диагностикой и лечением первичных и вторичных опухолевых поражений опорно-двигательного аппарата занимаются врачи разных специальностей: онкологи, морфологи, биохимики, диагносты, химиотерапевты, ортопеды, микрохирурги, неврологи, нейрохирурги, лучевые терапевты, которые обеспечивают мультидисциплинарный подход в лечении больного с опухолевым поражением опорно-двигательного аппарата.

Основным направлением современной онкоортопедии является комбинированное лечение следующих заболеваний:

- сарком костей;
  - сарком мягких тканей;
  - опухолей позвоночника и костей таза;
  - опухолей кожи;
  - опухолей опорно-двигательного аппарата у детей.
- И кроме этого в онкоортопедии занимаются:
- эндопротезированием крупных суставов;
  - сосудистой и микрососудистой хирургией при опухолях опорно-двигательного аппарата;
  - реконструктивно-пластическими операциями при опухолях опорно-двигательного аппарата;
  - функциональной и социальной реабилитацией онкоортопедических больных;
  - научной и образовательной деятельностью.

Обобщение опыта лечения больных с саркомами костей, мягких тканей и опухолями кожи показало, что только комбинированные подходы, включающие химиотерапию, хирургическое лечение и лучевую терапию, обеспечивают удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты. Современные подходы и собственные разработки позволили получить уникальные результаты: выживаемость больных с саркомами костей высокой степени злокачественности удалось повысить до 75%; органосохран-

ные операции стали проводиться в 85% случаев; в детской онкоортопедии выживаемость достигла 85% и органосохранное лечение получают 95% детей.

Особое внимание уделяется разработке органосохраняющих операций, таких как эндопротезирование крупных суставов. Опыт клиники общей онкологии насчитывает более 1,5 тыс. операций эндопротезирования. Разработанные режимы превентивной антибиотикопрофилактики

интенсивные режимы химиотерапии позволяют достичь 85%-ной выживаемости при остеосаркоме, 75%-ной – при саркоме Юинга и 70%-ной – при саркомах мягких тканей. НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН обладает опытом лечения более 1 тыс. пациентов с данной патологией. С 1999 года здесь выполнено более 500 операций эндопротезирования крупных суставов после удаления сарком костей и мягких

костей таза и крестца. Опыт научной школы насчитывает более 300 операций. Это наиболее сложный и драматический раздел онкоортопедии, сопряженный с высокой травматичностью операций, большим хирургическим риском. Активное внедрение новых методов визуализации опухоли (магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография), тщательное планирование объема резекции, разработка оптимальных доступов, совершенс-

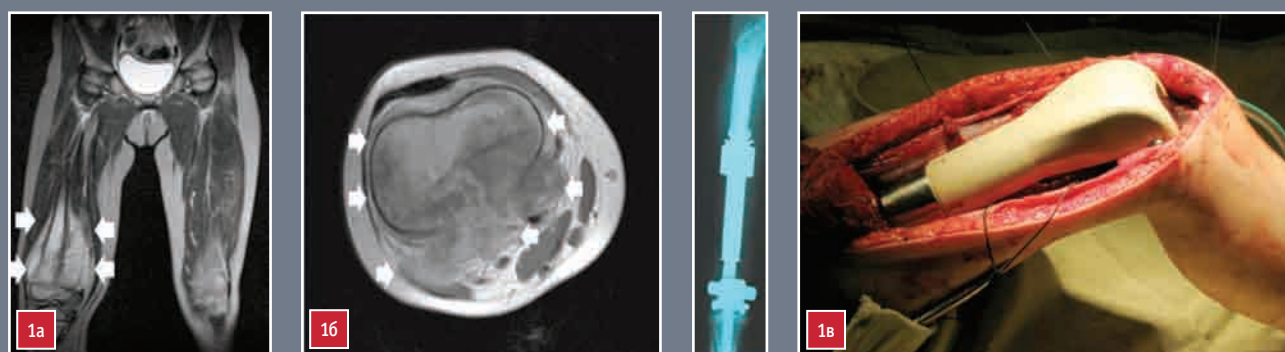


Рис. 1. Клинический пример. Пациентка Г., 3 года. Диагноз “мезенхимальная хондросаркома правой бедренной кости” (а). Была выполнена резекция дистального отдела бедренной кости с эндопротезированием неинвазивным раздвижным протезом (б-в). Через месяц после операции ребенок самостоятельно передвигался без помощи средств опоры и продолжал получать дальнейшие курсы химиотерапии

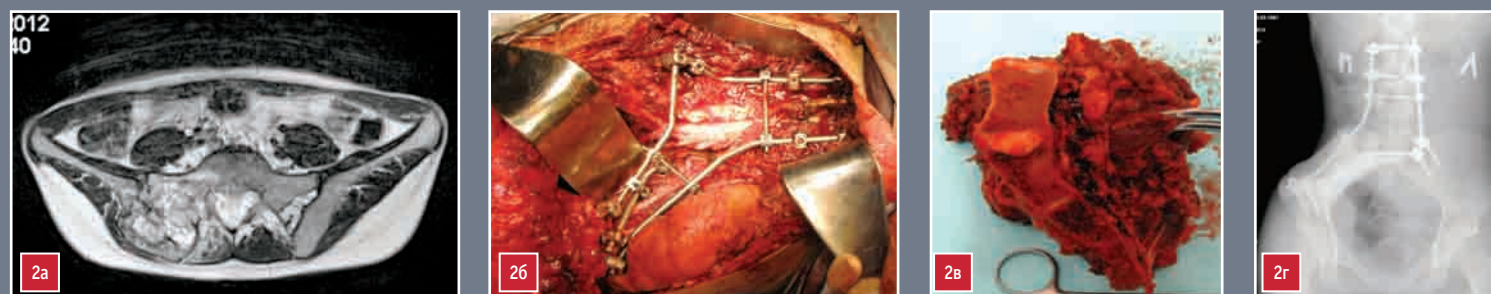


Рис. 2. Клинический пример. Пациентка К., 27 лет. Диагноз “остеосаркома правой подвздошной кости” (а). В предоперационном периоде проведена химиотерапия. Выполнена резекция крестцово-подвздошного сочленения, гемисакрэктомия, остеосинтез металлоконструкцией с полиметилметакрилатом и пластика мягкотканного дефекта перемещенным ректоабдоминальным лоскутом (б-г). Выполненная операция позволила избежать калечащего лечения, сохранить функциональную и социальную активность больной

и методы пластики мягкотканых дефектов достоверно снизили частоту инфекционных осложнений после эндопротезирования крупных суставов до 6%. Наряду с эндопротезированием, активно внедряются реконструктивно-пластические операции с использованием костных и костно-мышечных аутотрансплантатов на микрососудистых анастомозах.

Параллельно развивается детская онкоортопедия. Необходимо отметить, что саркомы костей и мягких тканей у детей характеризуются более высокой злокачественностью. Современные

методы пластики мягкотканых дефектов тканей. С 2004 года внедрена методика установки растущих протезов, что позволяет корректировать длину конечности вместе с ростом ребенка. На сегодняшний день 80% имплантируемым детям эндопротезов – раздвижные. Современные хирургические методики выполнения операций позволяют снизить частоту инфекционных осложнений до 6%, обеспечить раннюю реабилитацию и хороший функциональный результат.

Уникальными для России и новаторскими в научном мире являются разработки в области лечения больных с саркомами

и методы пластики мягкотканых дефектов тканей. С 2004 года внедрена методика установки растущих протезов, что позволяет корректировать длину конечности вместе с ростом ребенка. На сегодняшний день 80% имплантируемым детям эндопротезов – раздвижные. Современные хирургические методики выполнения операций позволяют снизить частоту инфекционных осложнений до 6%, обеспечить раннюю реабилитацию и хороший функциональный результат. Уникальными для России и новаторскими в научном мире являются разработки в области лечения больных с саркомами

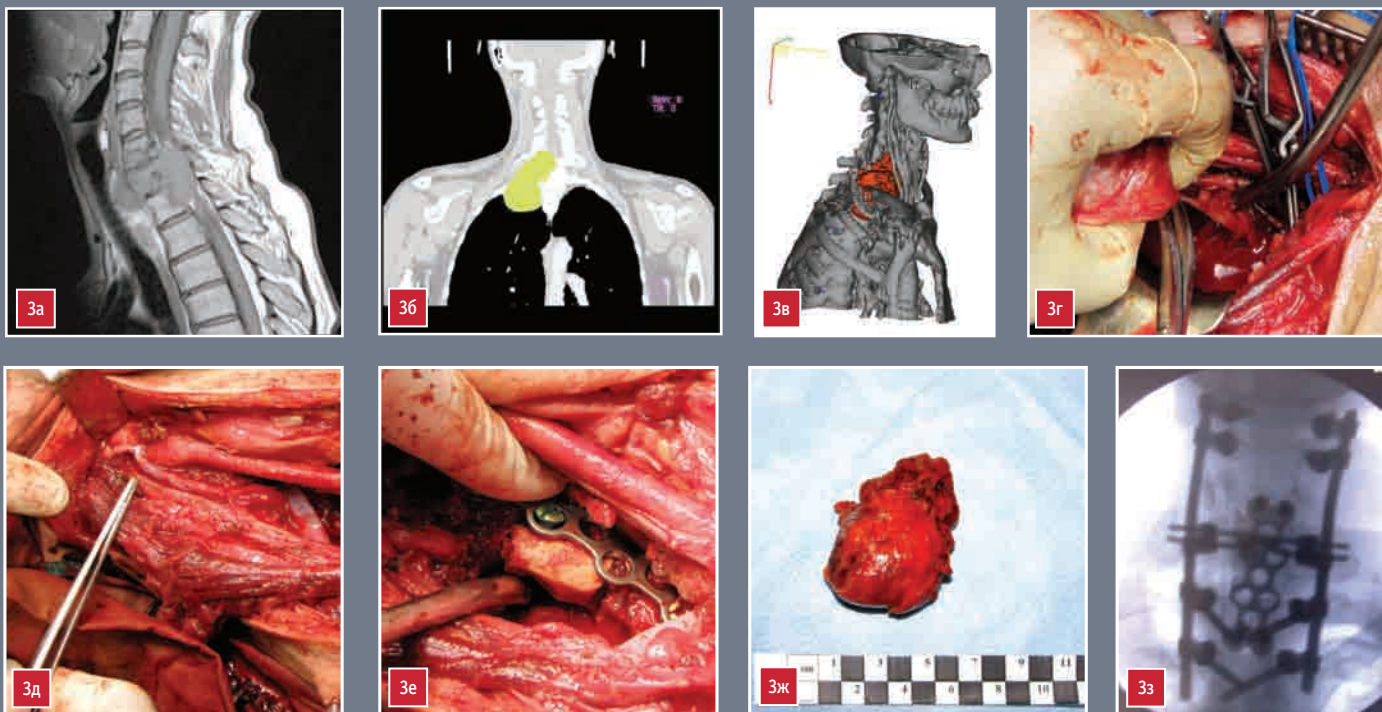


Рис. 3. Клинический пример. Пациентка 48 лет. Диагноз “нейрогенная опухоль паравerteбральной области шеи по типу “песочных часов” с распространением в верхнюю апертуру грудной клетки” (а-в). Первым этапом была выполнена декомпрессивная ламинэктомия, удаление опухоли из позвоночного канала и задняя стабилизация (г-е). Вторым этапом из латерального доступа был удален паравerteбральный компонент опухоли, выполнена краевая резекция тел  $C_{VI}$ - $Th_1$  позвонков, передняя стабилизация и пластика позвоночной артерии (ж-з)



Рис. 4. Клинический пример. Пациент Ш., 58 лет. Диагноз “злокачественная фиброзная гистиоцитома мягких тканей правого плеча” (а). Пациент был обречен на калечащую операцию. В предоперационном периоде проведено 4 курса химиотерапии с эффектом, что позволило рассмотреть вопрос о выполнении органосохраняющей операции. Выполнено иссечение опухоли с замещением дефекта перемещенным торакодорзальным лоскутом (б-г). Функция конечности сохранена в полном объеме (д)



Рис. 5. Клинический пример. Пациент П., 65 лет. Диагноз “плоскоклеточный рак кожи правой кисти” (а). По месту жительства была предложена калечащая операция. В РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН выполнено иссечение кожи кисти с замещением дефекта перемещенным лучевым лоскутом на реверсивном кровотоке (б-г). Функция кисти полностью сохранена, пациент реабилитирован и вернулся к привычному образу жизни (д)

Современные подходы в выборе тактики и планирования лечения дают возможность выполнять органосохранные операции при опухолевых поражениях костей таза в 83% случаев.

Особенно важным направлением современной ортопедии является разработка стратегии и тактики лечения первичных и метастатических опухолей позвоночника. Разработки научной школы ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в этой области нередко называют в медицинской литературе хирургией XXI века. Диагностические и лечебные подходы, сочетающие современные режимы химиолучевой терапии и хирургические вмешательства в объеме декомпрессивных и декомпрессивно-стабилизирующих операций, а также вертебропластики, позволяют устранить болевой синдром у 85% больных и улучшить качество жизни у 75%. Инфекционные осложнения после операций составляют менее 5%. В соответствии с разработанным алгоритмом обследования пациентов при определении тактики лечения применяются методы ультразвуковой диагностики, рентгенографии, сканирования костей скелета, МРТ, КТ с трехмерной реконструкцией. На основании полученных данных вырабатываются критерии онкологического прогноза и ортопедического результата лечения. Ведется разработка новых хирургических подходов при лечении больных с первичными и метастатическими опухолями позвоночника и паравerteбральной зоны.

Особое место занимает разработка современных подходов в диагностике и лечении сарком мягких тканей высокой степени злокачественности. Разработанные и внедренные интенсивные высокодозные режимы индукционной химиотерапии при местнораспространенных и рецидивных сарcomaх позволили увеличить количество выраженных локальных ответов. Наряду с этим внедрена в практику методика планирования объема операции с помощью КТ, МРТ и компьютерной навигации. В результате удалось повысить долю сохраненных операций при сарcomaх конечностей до 80%. Выживаемость при высокозлокачественных сарcomaх мягких тканей составляет 65%, при высокодифференцированных – 85%. Рецидивы наблюдаются в 15% случаев.

В нашей стране впервые внедрена система определения степени злокачественности опухоли. Ведутся работы по поиску биологических маркеров опухолевой прогрессии и возможности определения чувствительности опухоли к химиотерапии. С внедрением изолированной реги-

онарной перфузии конечностей при опухолях мягких тканей и меланоме кожи лечение сарком мягких тканей получило новый импульс к развитию.

Активное внедрение в онкохирургическую практику методов реконструктивной хирургии способствовало значительному расширению показаний к выполнению органосохранных операций у больных с местнораспространенными опухолями костей, кожи и мягких тканей. Более чем 100 пациентам выполнены операции с эндопротезированием магистральных сосудов при хирургических вмешательствах по поводу сарком костей и мягких тканей. После удаления опухоли выполнялись различные реконструктивные операции, включая использование перемещенных и свободных микрохирургических лоскутов. Для мониторинга пересаженного лоскута разработан комплекс эффективных мероприятий: динамическая сцинтиграфия для костных трансплантатов, ультразвуковая доплерография сосудистой ножки лоскута, определение сатурации кислорода в тканях лоскута. Также реализуются оперативные вмешательства с комбинированными методами реконструкции при массивных опухолевых поражениях грудной и брюшной стенок у пациентов, которым ранее отказывали в операции. Использование методов реконструктивной хирургии позволяет эффективно скрывать образовавшиеся сквозные обширные дефекты, значительно сокращая сроки реабилитации пациентов, улучшая качество их жизни. Прогрессирование у данных больных развивается в 6% случаев, рецидивы – менее чем в 1%, послеоперационные осложнения – в 7%.

На сегодняшний день научная школа ортопедии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН состоит из четырех подразделений: двух хирургических отделений опухолей опорно-двигательного аппарата (НИИ клинической онкологии и НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”); отделения вертебральной и тазовой хирургии; отделения реконструктивной и пластической хирургии.

Научная школа в России и странах СНГ обладает крупнейшим опытом лечения более чем 10 тыс. пациентов с опухолевыми поражениями опорно-двигательного аппарата. Коллектив ученых был удостоен гранта Президента Российской Федерации в рамках поддержки ведущих научных школ в 1997, 2000, 2003, 2006, 2010, 2012 годах.

Дальнейшими перспективными направлениями развития онкологической ортопедии следует считать:

- поиск новых, патогенетически обоснованных режимов комбинированного лечения опухолей костей и мягких тканей;
- разработку комплексной программы ортопедической поддержки больных с метастатическими поражениями скелета;
- продолжение фундаментальных исследований по изучению биологии опухолей опорно-двигательного аппарата;
- внедрение персонализированного подхода в лечении больных с сарcomaми;
- использование достижений геномной и тканевой инженерии в онкологической ортопедии;
- внедрение био- и нанотехнологий в лечении больных с опухолями опорно-двигательного аппарата;
- разработку программ функциональной и социальной реабилитации.

В 2009 году была создана Восточно-европейская группа по изучению сарком (East-European Sarcoma Group, EESG), основной задачей которой является улучшение качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным сарcomaми костей, мягких тканей, а также научная и образовательная деятельность в этой сфере. В группу входят ведущие специалисты научно-исследовательских институтов онкологии России, Украины, Белоруссии, Азербайджана, Армении, Грузии, Казахстана, Узбекистана, Таджикистана, Киргизии. Восточноевропейская группа по изучению сарком является партнером международных научно-исследовательских обществ по изучению сарком, таких как EMSOS, CTOS, ISOLS. С участием специалистов со всего мира ежегодно проводится экспертный совет, на котором рассматриваются актуальные вопросы ортопедии, новые стандарты лечения, инновационные разработки. Организуются тематические секции на крупнейших онкологических конгрессах в России и СНГ. Издается научно-практический журнал “Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи”, пользующийся спросом на всем постсоветском пространстве. Для улучшения результатов лечения создана электронная база данных, позволяющая вести мониторинг мультицентровых, кооперированных исследований. Она также является основой для регистра больных с сарcomaми и дает возможность проводить онлайн-консультации в рамках развития телемедицины. Все члены Восточноевропейской группы по изучению сарком представлены на специальном интернет-ресурсе ([www.eesg.ru](http://www.eesg.ru)), где свободно могут общаться со своими коллегами по актуальным вопросам ортопедии. ■

Али Бекашев

заведующий  
нейрохирургическим  
отделением  
ФГБУ «Российский  
онкологический  
научный центр имени  
Н.Н. Блохина» РАМН,  
профессор кафедры  
нейрохирургии ГБОУ  
ДПО РМАПО, д.м.н.



# Диагностика и лечение инфильтра- тивных менингиом основания черепа

**М**енингиомы – это медленно растущие и в большинстве своем доброкачественные опухоли, возникающие из арахноидэндотелиальных отщеплений твердой мозговой оболочки. Менингиомы составляют примерно 20% всех внутримозговых опухолей.

В настоящее время механизм онкогенеза менингиом остается неясным. Результаты отдельных исследований не позволяют составить более или менее полную картину. В подавляющем большинстве работ нет сопоставления между генетической и микроскопической характеристиками менингиом, то есть менингиомы различных гистологических вариантов рассматриваются в общей группе. Хотя не только клиницисты, но и сами биологи отмечают различия в биологическом поведении менингиом различных гистологических типов.

Сложность анатомических взаимоотношений функционально значимых нервных и сосудистых образований этой области и особенности роста менингиом основания черепа нередко ограничивают возможности радикального их удаления, в особенности при больших размерах новообразования. Радикальное удаление больших опухолей основания черепа с интра- и экстракраниальным распространением – сложная междисциплинарная проблема.

Для планирования стратегии оперативных вмешательств необходима достоверная диагностическая информация, включающая величину, исходное место роста и пути распространения опухоли, а также взаимоотношение ее с магистральными сосудами мозга.

Прогноз заболевания определяется риском рецидива после хирургического вмешательства. Наиболее важными факторами, влияющими на вероятность рецидива менингиомы, являются гистологическая стадия и степень резекции опухоли. Большинство менингиом доброкачественные и классифицируются как Grade I по классификации опухолей нервной системы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Тем не менее локализация доброкачественной менингиомы оказывает решающее влияние на прогноз. В частности, менингиомы крыльев основной кости, основания передней черепной ямки часто ин-

фильтруют основание черепа и вызывают поражение кавернозного синуса, зрительных каналов с последующим вовлечением костных структур, глазницы, околоносовых пазух и подвисочной ямки. Инвазия менингиомы в эти структуры является неблагоприятным фактором течения заболевания, указывая на вероятность неполной резекции опухоли. Поэтому на ранних сроках частота возникновения рецидивов этих новообразований составляет до 30%, в то время как большинство менингиом остается доброкачественными в течение многих лет, хотя иногда, при рецидивах, может наблюдаться малигнизация опухоли.

Из обсуждаемых критериев вероятности рецидива менингиомы следует отметить иммуногистохимические методики, в частности выявление с помощью моноклональных антител MIB-1 антигена пролиферирующих клеток Ki-67 в ткани менингиомы. По данным Nakaguchi, логарифм индекса мечения здесь обратно пропорционален времени удвоения объема опухоли и вероятности ее рецидива.

Несоответствие между доброкачественной гистологией инвазивных менингиом и их агрессивным биологическим поведением предполагает наличие молекулярных механизмов, лежащих в основе этого феномена. В инфильтративных менингиомах были выявлены изменения в регуляции белков внеклеточного матрикса, усиливающие инвазивные свойства клеток, включая гиперэкспрессию матриксных металлопротеиназ-2 и -9, катепсинов B и L, SPARC (secreted protein, acidic, cysteine-rich), тенасцина и стромелизина-3. Тем не менее цитогенетические исследования не выявили аберраций, свойственных менингиомам более высокой степени злокачественности в гистологически доброкачественных опухолях, сопровождающихся инвазией в мозг и костные структуры. При помощи новой технологии матриксной сравнительной геномной гибридизации (СГГ) одновременно может исследоваться статус сотен и даже тысяч геномных мишеней. Метод позволяет выявить нарушение баланса отдельных хромосомных фрагментов.

Понимание характера роста опухоли дает возможность адекватно спланировать опера-

цию. Определение инвазии мозга, оболочки, кости, мышц, нервов и слизистой оболочки опухоли этих структур требует тщательной гистологической оценки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе анализируются 170 больных с опухолями передних и средних отделов основания черепа с интра- и экстракраниальным распространением. В нашем исследовании в значительной степени преобладали женщины – 140 против 30 мужчин. Это соответствует данным специальной литературы. Подавляющее большинство пациентов – люди трудоспособного возраста. Первично были прооперированы 109 пациентов, повторно – 61 человек (вторая группа). Больные из второй группы впервые были оперированы по месту жительства или в институте от двух до шести раз.

План обследования больных включал стандартное клиническое, неврологическое, отоневрологическое и офтальмоневрологическое обследования.

Манифестация заболевания проявлялась головными болями, экзофтальмом, глазодвигательными, зрительными нарушениями, эпилептическими припадками. Оценка клинических неврологических симптомов заболевания производилась на основе общепринятых методик. Качество жизни больных оценивалось по шкале Карновского (Karnofsky performance scale), причем у большинства индекс Карновского (ИК) составил 70–80 баллов.

Компьютерную томографию (КТ) в аксиальной и фронтальной проекциях с контрастным усилением и без него выполнили 130 больным. В 72 наблюдениях производили 3D КТ-реконструкцию, в 63 – КТ-ангиографию, в 88 – магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастным усилением и без. Компьютерная и магнитная томография с контрастным усилением и без была выполнена 68 пациентам. В 46 наблюдениях производилась каротидная ангиография. У 8 больных была проведена предоперационная эмболизация сосудов, питающих опухоль. МРТ-исследование прошли 110 пациентов.

На основании данных диагностики выбирался способ хирургического вмешательства



тва. В зависимости от характера и распространенности процесса были применены различные варианты базальных доступов.

При удалении менингиом крыльев основной кости с экстракраниальным ростом использовали интраоперационную идентификацию глазодвигательных нервов (ГДН) с последующей интерпретацией электромиографического сигнала от мышц, иннервируемых глазодвигательным, блоковым и отводящим нервами.

Была применена методика многослойного закрытия дефектов основания черепа, образовавшихся после удаления инфильтративных менингиом.

Все диагнозы подтверждались гистологической оценкой образцов ткани двумя независимыми нейропатологами в соответствии с существующей классификацией ВОЗ. У всех пациентов верифицированы менингиомы Grade I. При иммуногистохимическом исследовании определялся индекс мечения (ИМ) Ki-67. Все 170 оперированных больных прошли гистологические исследования.

Для молекулярно-биологического исследования анализировались микроматрицы GenoSensor Arta 300 при помощи GenoSensor Reader System (Ysis, Inc.). На основании этих исследований с использованием генных чипов микроматриц GenoSensor Arta 300 мы определяли наличие хромосомных делеций, добавок и амплификаций используя соотношение ДНК опухоли и ДНК контрольных клеток  $< 0,8$ ;  $> 1,2$  и  $> 2,0$  соответственно.

Степень радикальности оценивалась по данным КТ с контрастом: тотальное удаление – отсутствие опухоли, субтотальное – наличие признаков плоскостной инфильтрации в кавернозном синусе, частичное – наличие остатков опухоли.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашей работе мы сгруппировали пациентов с инфильтративными менингиомами передних и средних отделов основания черепа по принципу анатомического расположения зоны исходного роста опухоли и ее распространения. В соответствии с этим все пациенты были разделены на три большие группы по характеру менингиом:

- передней черепной ямки с экстракраниальным распространением;
- крыльев основной кости с преимущественным распространением в подвисочную ямку;
- крыльев основной кости с преимущественным распространением в орбиту.

В зависимости от преимущественного направления роста в каждой группе больные разделены на подгруппы. Компьютерная и магнитная томография позволяет четко выявить локализацию и преимущест-

венное распространение опухоли. Каждый тип опухоли определяет особенности клиники, диагностики и хирургической тактики.

Клиническая картина менингиом основания черепа зависит от распространенности процесса, взаимоотношения опухоли с сосудами, нервами, околоносовыми пазухами, носоглоткой, суставом нижней челюсти. Как правило, опухоли имели зону исходного роста в области крыльев основной кости или основания передней черепной ямки.

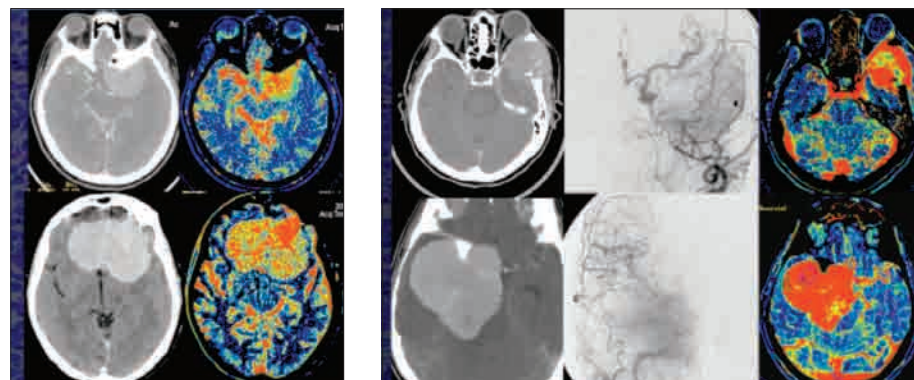


Рис. 1. Варианты КТ-перфузий

## КТ- и МРТ-диагностика

Одним из основных методов первичной визуализации менингиом остается КТ с контрастным усилением. В большинстве случаев менингиомы хорошо накапливали контрастное вещество, в половине случаев отмечалась перитуморальная зона пониженной плотности, которая обусловлена перифокальным отеком мозга. С помощью КТ довольно легко выявлялись костные изменения, в частности деструкция кости, гиперостоз. Изменения в последних заболеваниях чаще всего диагностируются при менингиомах крыльев основной кости.

МРТ показала высокую информативность в определении степени васкуляризации, состояния прилежащих артериальных сосудов, инвазии в кавернозные синусы, визуализации контуров опухоли и ее распространенности, особенно в оценке степени инфильтрации окружающих мозговых структур. Характерным признаком для инфильтративных менингиом является широкое основание опухоли, прилежащее к твердой мозговой оболочке.

Следует отметить, что при инфильтративных менингиомах симптом “ликворной щели” вокруг опухоли может не определяться. Как правило, это отмечается на отдельных участках соприкосновения с мозгом. Именно там перифокальный отек наиболее выражен. Это свидетельствует о высокой вероятности инвазивного роста опухоли.

При использовании МРТ и КТ с применением рентгеноконтрастных препаратов становится очевидным, что практически все менингио-

мы характеризуются выраженным гомогенным накоплением усиливающего вещества.

Внутривенное контрастное усиление оказалось весьма информативным для выявления краниофациальных менингиом и опухолей зрительного нерва, которые муфтообразно окружают его в пределах зрительного канала и орбиты.

Развитие новых технологий в КТ- и МРТ-диагностике, таких как МР-спектроскопия, МР-диффузия, КТ-перфузионные исследо-

вания, позволило по-новому увидеть структурные элементы менингиом с точки зрения количественного анализа микроэлементов, характера диффузии и гемодинамических изменений в ткани менингиомы и окружающего ее вещества мозга.

В последнее время МРТ- и КТ-перфузионные исследования стали одним из важных компонентов в предоперационной подготовке и планировании операционного доступа для удаления менингиом, особенно базальной локализации. Использование количественного анализа перфузионных характеристик опухоли на дооперационном этапе дает возможность с высокой степенью достоверности определять выраженность кровоснабжения менингиомы. Казалось бы, менингиомы, гомогенно контрастируемые на стандартных компьютерных томограммах, на перфузионных картах в большинстве отличаются по характеру распределения кровотока внутри самой опухолевой структуры. На фоне участков с умеренно повышенной перфузией часто демонстрируются зоны с выраженным повышением показателей мозгового кровотока. Так, на нашем материале выявлены два типа кровоснабжения инфильтративных менингиом (рис. 1). Информация о таких структурных изменениях в опухоли помогает избежать неожиданных на основе стандартных контрастных методик интраоперационных кровотечений. Кроме того, используя знание характеристик кривых контрастирования на перфузионных картах, можно без-ошибочно идентифицировать артериальные

и венозные образования как по периферии менингиомы, так и внутри нее. Так, в большинстве наших наблюдений при инфильтрации опухолью прилежащей поверхности мозга наблюдалось большое количество мелких артериальных сосудов на ее границе с мозговым веществом. Важной частью планирования операционного доступа к менингиомам основания черепа явилась возможность при КТ-перфузии визуализировать матрикс опухоли.

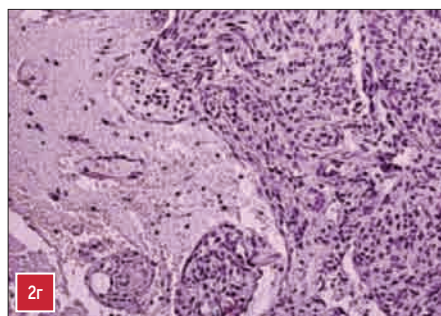
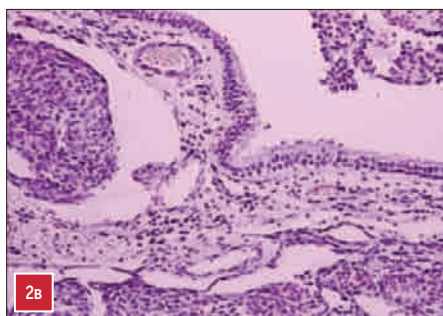
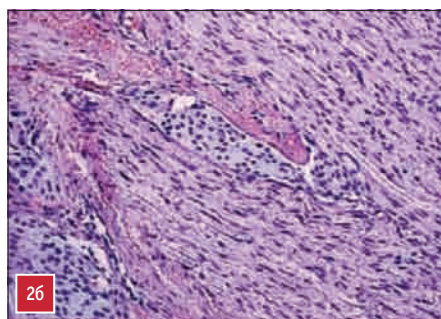
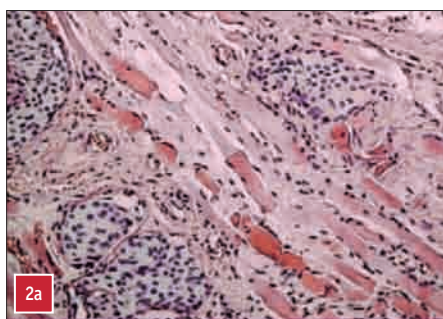


Рис. 2. Гистологическая верификация инвазии: а) мышцы; б) нерв; в) слизистая; г) мозг

#### Гистобиологическая характеристика инфильтративных менингиом

Гистологическое исследование образцов опухолей выявило 122 менинготелиоматозных, 34 смешанных, 8 фибробластических, 5 псаммоматозных и 1 ангиоматозную инфильтративную менингиому Grade I. Во всех образцах инвазивных менингиом значительная инфильтрация опухолью нервов, мозга, костных структур, глазницы и/или внечерепных мягких тканей была подтверждена гистологически (рис. 2).

При менинготелиоматозном варианте опухоли обнаруживался преимущественно инфильтративный рост в костную ткань. Внутрикостный рост характеризовался распространением менинготелиоматозных структур по сосудам гаверсовых каналов с разрушением или без нарушения целостности костных балок. Во всех 127 исследованных образцах менингиом с поражением кости была выявлена опухолевая инвазия.

Изучение иммуногистохимически окрашенных препаратов показало, что экспрессия маркеров выявлялась исключительно

в ядрах опухолевых клеток. Интенсивность окрашивания была равномерной в пределах каждого опухолевого среза. Значения индекса мечения Ki-67 варьировали в инфильтративных менингиомах от 1,1 до 12,4% (медиана 2,5), в неинфильтративных – от 1,2 до 6,1% (медиана 2,8). Сравнение групп между собой показало, что различия не достигали статистической значимости. Также не обнаружено прямой корреляции между количеством клеток, меченных этими антителами.

обнаруживались преимущественно в инвазивных опухолях (точный критерий Фишера,  $p < 0,05$ ). При этом частые делеции на хромосомах 1p, 6q, 9q и 14q, а также добавки на хромосомах 7q, 8, 18q и 20 выявлены преимущественно в инвазивных менингиомах. Мы не обнаружили повторных хромосомных aberrаций, характерных только для неинвазивных менингиом.

#### Обсуждение

В настоящее время в онкологии интенсивно изучается прогностическая значимость различных иммуногистохимических маркеров, среди которых важное значение придается исследованию белков, осуществляющих процесс митотического деления клеток. Установлено, что иммуногистохимическое исследование экспрессии ядерного белка Ki-67 (клон MIB-1) достоверно определяет пролиферативную активность опухоли. Наше исследование показало, что пролиферативный маркер Ki-67 не дает решающей информации для определения биологического поведения доброкачественных инфильтративных менингиом основания черепа.

Анализ ДНК с помощью микроматриц GenoSensor 300 позволяет быстро исследовать множественные генетические aberrации в локусах хромосом во всем опухолевом геноме. Мы обнаружили, что делеции 22q характерны для всех менингиом. Наиболее часто подвергаются делеции области, находящиеся в зоне 22q11, включая локус CGSL как регион с наиболее высокой частотой делеций. Делеции CGSL связаны с аутомсомными генетическими нарушениями, и их значение в биологии менингиом остается неясным. Необходимо отметить, что делеция, захватывающая локус NF2, обнаружилась в одной опухоли, таким образом подчеркивая ограничения матриксной СГГ в идентификации небольших генетических аномалий, таких как точечные мутации.

Среди других частых ГА мы обнаружили потерю нескольких ДНК-клонов, содержащих опухолевые гены-супрессоры (*KAI1*, *RUNX1* и *MSH2*). Последний является геномом, связанным с наследственным раком толстой кишки. В противоположность нашим результатам, Wada et al. обнаружили добавление локуса *MSH2* в половине исследованных менингиом. Это противоречие требует дальнейших исследований, касающихся статуса *MSH2* в этих опухолях. Генетические добавления содержали локусы, включающие в себя как опухолевые супрессоры (*BIN1*, *APC*, *DRIM*, *FRA16D*, *HIC1*, *BRCA1*), так и онкогены (*THRB*, *PIK3CA*, *HRAS*, *RPS6KB1*). Значимость этих aberrаций для биологии менингиомы требует дальнейшего изучения. Добавки и амплификации в области 17q были обнаружены в злокачественных

В каждой исследованной опухоли отмечалось наличие генетических aberrаций ДНК (ГА). Среднее число ГА в опухоли составило  $54,3 \pm 10,2$  (диапазон от 28 до 83). Амплификации числа копий отсутствовали во всех исследуемых образцах. Среднее число генетических добавок (gains) составляло  $29,8 \pm 8,3$  (диапазон от 12 до 49), а среднее число генетических потерь (loss) –  $27,1 \pm 6,7$  (диапазон от 10 до 47). Мы обнаружили значительное различие среднего числа генетических aberrаций между инвазивными и неинвазивными менингиомами:  $67,4 \pm 13,1$  и  $40,5 \pm 11,8$  соответственно (тест Wilcoxon-Mann-Whitney,  $p < 0,05$ ).

Частота 24 повторных ГА (6 потерь и 18 добавок), встречающихся в более чем 50% исследованных опухолей, была относительно сходной в обеих подгруппах менингиом. Необходимо отметить, что все 15 исследованных опухолей имели геномные делеции в области 22q, с наиболее частой делецией (10 опухолей) клона *GSCL*, за ним следовали клоны *TBX1* и *BCR* (6 опухолей каждый). Кроме того, 35 ГА (16 потерь и 19 добавок)

менингиомах, и некоторые из них включали в себе онкоген *RPS6KB1* (Buschges R., 2002; Cai D.X., 2001). Тем не менее мы обнаружили добавки этого геномного клона в 13 из 15 гистологически доброкачественных менингиом. Таким образом, можно предположить, что *RPS6KB1* является кандидатом на роль ведущего онкогена в патогенезе этих опухолевых заболеваний, однако это требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Настоящее исследование позволило выявить значительные цитогенетические различия между инвазивными и неинвазивными менингиомами. Среднее количество ГА было значительно выше в инвазивных опухолях. Это позволяет предположить, что возникновение большого числа генетических аберраций составляет молекулярную основу для агрессивного роста гистологически доброкачественных менингиом. Кроме того, инвазивные менингиомы обнаруживали частые делеции на хромосомах 1p, 6q, 9q, 14q и добавки на хромосомах 15q и 20, что было выявлено ранее в качестве молекулярных паттернов злокачественной трансформации менингиом. Таким образом, полученные данные позволяют предполагать, что гистологически доброкачественные, инвазивные менингиомы обладают цитогенетическим сходством с их атипичными и анапластическими вариантами.

Среди инвазивных менингиом мы обнаружили преобладание геномных добавок, включающих в себя гены, вовлеченные в активацию транскрипции РНК клеточного цикла и митоза (*TIF1, E2F5, PAK1, WNT1, TOP1*), а также вирусные онкогены (*REL, MOS*), факторы роста (*FGFR1, ERBB2*) и компоненты внеклеточного матрикса (*ELN, LAMA3*). Среди генетических маркеров ДНК *MEN1*, по всей видимости, является перспективным геном-супрессором. Lee et al. (2004) обнаружили, что делеция этого гена играет роль в прогрессии доброкачественных менингиом, причем более 50% менингиом, ассоциированных с синдромом *MEN1*, локализируются именно в области крыльев основной кости.

#### **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ МЕНИНГИОМ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА С ЭКСТРА-, ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ**

Основными принципами хирургии менингиом основания черепа с экстра-, интракраниальным распространением являются:

- доступ к опухоли с минимальной тракции головного мозга;
- удаление опухоли с сохранением функционально значимых анатомических структур;
- герметичное закрытие образовавшихся дефектов основания черепа.

В нашей работе были применены как традиционные, так и различные варианты базальных доступов для удаления менингиом основания черепа, распространяющихся интра-, экстракраниально (рис. 3). Это позволило максимально эффективно удалить как интра-, так и экстракраниальную части опухоли.

Примененная в работе хирургическая тактика показала возможность резекции обширных участков основания черепа, пораженных опухолью, а также пластики образовавшихся



**Рис. 3. Варианты базальных доступов**

ся дефектов. В зависимости от локализации и распространенности процесса выбирается тактика адекватного хирургического доступа. Каждый из вариантов доступа позволяет подойти к определенным отделам основания черепа, поэтому до операции важно составить предварительный план процедур.

Безусловно, важным моментом для оценки эффективности того или иного доступа, с нашей точки зрения, является возможность осуществления герметичного закрытия раны, особо тщательно – при распространении патологических процессов на околоносовые пазухи.

Следует отметить, что факторами, влияющими на результаты лечения менингиом основания черепа, распространяющихся в околоносовые пазухи, являются предоперационная подготовка и правильная тактика послеоперационного периода. В анализе предоперационного состояния больного, помимо общепринятых критериев, большое значение имеет оценка состояния околоносовых пазух. При инвазии менингиомой полости носа и околоносовых пазух возникают специфические осложнения, связанные с тампонадой пазух опухолью: гнойные синуситы, мукоцеле и пиомукоцеле. Другими, достаточно редкими осложнениями этих новообразований являются носовые кровотечения и назальная ликворея вследствие поражения опухолью основания черепа. При наличии гнойных осложнений перед операцией необходим курс антибактериальной терапии до полного исчезновения ос-

трых воспалительных явлений. При наличии носовых кровотечений целесообразно провести предоперационную подготовку для компенсации кровопотери и стабилизации состояния больного.

Как правило, доступ и удаление опухоли связаны с обильной кровопотерей, поэтому важно проведение анестезии с использованием современных кровесберегающих методик (интраоперационная гемодилюция, cell saver) на наиболее опасных в этом плане этапах операции. Во время манипуляций на орбите следует учитывать возникновение брадикардии при тракции глазного яблока.

После окончания операции важно определить оптимальные сроки пробуждения и экстубации больного, так как в большинстве случаев добиться абсолютного гемостаза на околоносовых пазухах невозможно и имеется риск обтурации дыхательных путей при преждевременной экстубации.

#### **Менингиомы передней черепной ямки с экстракраниальным распространением (29 наблюдений)**

Субфронтальные доступы к основанию черепа широко применяются при патологических процессах передней черепной ямки и хиазмально-селлярной области. Основным принципом субфронтальных доступов – наиболее низкая трепанация и смещение в задне-верхнем направлении лобных долей. При этом существует прямая зависимость между этими двумя параметрами доступа – чем ниже трепанация, тем меньше тракция ткани мозга и, соответственно, ниже риск тракционных осложнений (отек, нарушение кровообращения). В то же время ограничивающим фактором низкой трепанации является риск риносинусогенной инфекции вследствие вскрытия лобной пазухи и лабиринтов решетчатой кости. Правильно выполненный традиционный субфронтальный доступ в большинстве наблюдений позволяет удалить даже большую опухоль передней черепной ямки, хиазмально-селлярной области (бифронтальный – 8, лобно-височный – 4, субфронтальный – 3).

Низкие субфронтальные доступы позволяют одновременно подойти к передней черепной ямке, хиазмально-селлярной области, решетчатой пазухе, основной пазухе, носоглотке, обеим верхнечелюстным пазухам, медиальным отделам обеих глазниц, зрительным каналам, передним наклонным отросткам (расширенный субфронтальный – 10, Al-Mefty – 2, через лобную пазуху – 2).

#### **Менингиомы крыльев основной кости с преимущественным распространением в подвисочную ямку (55 наблюдений)**

Все пациенты с инфильтративными менингиомами крыльев основной кости с преиму-

ществительным распространением в подвисочную ямку были оперированы с применением лобно-височного (8) и различных вариантов орбитозигматического доступов в зависимости от распространенности процесса (орбитозигматический – 42, 2-лоскутный орбитозигматический – 5).

#### **Менингиомы крыльев основной кости с преимущественным распространением в орбиту (78 наблюдений)**

Это самая большая группа пациентов. Орбитозигматический доступ в большинстве наблюдений является доступом выбора при опухолях основания черепа латеральной локализации (орбитозигматический – 48, лобно-височный – 15, 2-лоскутный орбитозигматический – 14, комбинированный базальный – 1).

#### **Пластика дефектов основания черепа после удаления инфильтративных менингиом основания черепа**

Оптимальными методами пластики дефектов основания черепа после удаления инфильтративных менингиом являются: герметичное закрытие базального дефекта твердой мозговой оболочки свободным лоскутом жировой клетчатки с фиксацией швами и фибрин-тромбиновым клеем и дополнительная пластика дефекта основания черепа местными перемещенными тканями на ножке (височным мышечно-фасциально-надкостничным лоскутом, лоскутом жировой клетчатки Биша).

При срединных дефектах основания черепа мы считаем оптимальным пластику с использованием свободной жировой клетчатки (передней брюшной стенки) и лоскута надкостницы лобно-теменной области на питающей ножке, перемещенного на основание. Жировая клетчатка фиксируется швами к твердой мозговой оболочке. Таким образом, она осуществляет функцию “пробки”: при повышении внутричерепного давления препятствует истечению ликвора. При небольших срединных дефектах возможно использование свободного лоскута надкостницы вместо жировой клетчатки. И в том и в другом случае дополнительно используется фибрин-тромбиновый клей и тахокомб.

При боковых дефектах также используется свободная жировая клетчатка из передней брюшной стенки и свободный лоскут надкостницы. Этот пластический материал подшивается к краям твердой мозговой оболочки. Затем осуществляется пластика височной мышцей (подготовленной на ранних этапах операции) путем перемещения ее на основание с фиксацией к костям основания. Также может использоваться надкостнично-апоневротический лоскут – как само-

стоятельно, так и в комбинации с височной мышцей (при обширных дефектах). Как и при срединных дефектах, мы считаем оптимальным и целесообразным применение фибрин-тромбинового клея и тахокомба. В некоторых случаях использовался аутологичный фибрин-тромбиновый клей, изготовлявшийся *ex tempore* из плазмы и сыворотки крови пациента.

Важным моментом пластики основания является надежное и эффективное отграничение околоносовых пазух как профилактика гнойно-воспалительных осложнений.

При обширных дефектах основания целесообразна установка люмбального дренажа на три – пять дней и ежедневное введение диоксида эндолумбально.

#### **Обсуждение**

Инфильтративные менингиомы передних отделов основания черепа с экстракраниальным распространением встречаются относительно редко. По частоте встречаемости таких новообразований на первом месте стоят инфильтративные менингиомы крыльев основной кости с распространением в глазницу. На втором – менингиомы передней черепной ямки, распространяющиеся в решетчатую и основную пазухи. Распространение менингиом в подвисочную ямку, по данным медицинской литературы, встречается крайне редко. В основном акцент ставится на применяемом доступе при резекции менингиом. В тех случаях, где рассматривается достаточно большой материал, гистологический аспект не анализируется.

В большинстве опубликованных работ опыт лечения таких больных представлен небольшим количеством наблюдений. Наибольший опыт лечения проанализирован в работе D. Pieper, O. Al-Mefty (1999). Это единственная работа, где помимо клиники, диагностики и хирургической техники представлены данные гистологического исследования, подтверждающие инфильтрацию менингиомой кости, мышц, слизистой, нервов.

Парадоксальным является то, что гистологически доброкачественные опухоли имеют инфильтративный характер роста, аналогичный раку или саркоме, вовлекая кость, мышцы, слизистые, нервы и сосуды. Причем гистологически эта небольшая группа менингиом не отличается от менингиом этой же локализации, не обладающих столь агрессивным ростом. Как и в работе D. Pieper и O. Al-Mefty, на нашем клиническом материале большинство больных с менингиомами основания черепа, распространяющимися в подвисочную ямку, оперированы ранее по поводу менингиом крыльев основной кости, менингиом кавернозного синуса. Наибольший интерес представляют первичные боль-

ные, у которых был относительно короткий анамнез, и по данным КТ и МРТ они были схожи со злокачественными опухолями.

Понимание характера роста опухоли дает возможность адекватно спланировать операцию. Следовательно, определение инвазии мышц, нервов и слизистой оболочки опухоли требует тщательной гистологической оценки. В нашем материале мышцы, нервы и слизистая оболочка, как правило, были поражены опухолью.

По данным зарубежных и отечественных авторов, степень радикального удаления менингиом напрямую связана с возникновением их продолженного роста (Jääskeläinen J., 1986; Kozlov A.V., 2001). Существует ряд объективных факторов, которые ограничивают радикальность удаления менингиом крыльев основной кости и медиальных отделов средней черепной ямки. Из них наиболее существенным является инвазия опухоли внутренней сонной артерии и кавернозного синуса.

Известно, что арахноидальная оболочка является естественным барьером между опухолью и нейроваскулярными структурами, она обеспечивает сохранность всех анатомических структур во время нейрохирургических операций. Отсутствие арахноидальной оболочки, анатомические особенности кавернозного синуса и инфильтративный характер роста менингиом являются главными ограничивающими факторами для проведения радикальной операции. Инфильтрация черепных нервов опухолью является четвертым ограничивающим фактором для проведения радикальных операций. На основе гистологического исследования показано, что нервы, имеющие фасцикулярно-волокнистое строение (V и VI черепно-мозговые нервы), из-за склонности менингиом распространяться вдоль соединительной ткани между миелиновыми волокнами раньше всех подвергаются инфильтрации со стороны опухоли. Кроме того, в верхней глазничной щели все нервы начинают разветвляться, что делает их уязвимыми для инфильтрации опухолью.

Доказано, что радикальное хирургическое лечение при первой операции заметно уменьшает риск продолженного роста опухоли. Следовательно, радикальное удаление опухоли может быть достигнуто лишь в случае блокрезекции опухоли, что сопряжено с высоким риском нарушения функции черепно-мозговых нервов и естественным образом сказывается на качестве жизни пациента.

Наш опыт показывает, что степень радикальности является самым существенным фактором в отношении рецидивирования. У больных с рецидивом менингиомы местом роста опухоли являлись инфильтри-

рованный край твердой мозговой оболочки, прилежащей к месту ранее удаленной менингиомы, остатки инфильтрированной надкостницы глазницы, слизистой, инфильтрированных мышц, гиперостоза.

Наш опыт применения как базальных, так и традиционных доступов показал их эффективность при больших менингиомах передней и средней черепных ямок, распространяющихся в решетчатую пазуху, на площадку основной кости и бугорок турец-

Всего 170 пациентам было произведено 238 операций. Дважды были прооперированы 42 больных, трижды – 18, четырежды – 8. В два этапа было прооперировано 5 пациентов с менингиомами гигантских размеров. Первый этап – удаление основного узла опухоли, второй (через 3 месяца) – декомпрессия зрительных каналов, удаление экстракраниальной части.

При оценке эффективности хирургического лечения опухолей основания черепа

результаты операций. Всем больным после операции проведено контрольное КТ-исследование на 1, 5–7-е сутки (с контрастом), через 3, 6, 12 месяцев после операции (с контрастом) с последующим ежегодным КТ-контролем. На 1-е сутки после операции 20 больным была выполнена МРТ. Также всем пациентам в первый год после операции выполнена МРТ с контрастным усилением.

Отсутствие остатков опухоли на томограммах было в 83 наблюдениях; нали-

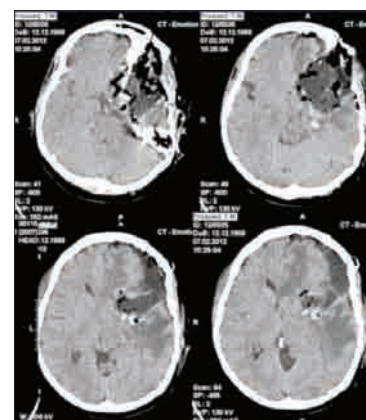
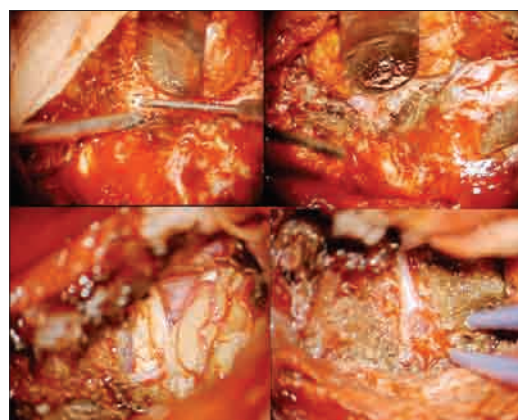
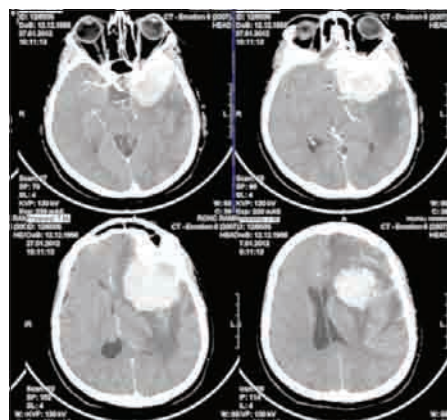


Рис. 4. Менингиома наклоненного отростка (до и после удаления)

кого седла, оба зрительных канала, в орбиту, подвисочную ямку (рис. 4). Разумная комбинация традиционных доступов с базальными позволила максимально радикально удалить опухоль.

Вопрос о дальнейшей тактике ведения таких больных довольно сложен. Она зависит от радикальности операции и инвазивности процесса. Вопрос о применении радиотерапии или хирургии после операции остается открытым. Учитывая проведенное гистобиологическое исследование инфильтративных менингиом, выявившее агрессивное поведение этих опухолей, мы считаем, что такие пациенты должны находиться под пристальным наблюдением специалистов. Обязательным является выполнение МРТ с контрастным усилением через 3, 6, 12 месяцев после операции. При увеличении остатков опухоли целесообразно проведение стереотаксической радиотерапии. В нашей работе 52 пациента прошли курс лучевой терапии.

#### **Результаты хирургического лечения инфильтративных менингиом основания черепа с интра-, экстракраниальным распространением**

Срок наблюдений за больными после операций по поводу удаления инфильтративных менингиом основания черепа с интра-, экстракраниальным распространением составил от 6 месяцев до 5 лет.

главными критериями являются радикальность и клинический эффект операции.

Радикальность удаления инфильтративных менингиом основания мы оценивали по общепринятым в базальной хирургии критериям:

- *Тотальное*: опухоль удаляется полностью, остается лишь инфильтрация кавернозного синуса, наклоненного отростка. При КТ, МРТ после операции остатки опухоли не выявляются.
- *Субтотальное*: удаляются небольшие фрагменты опухоли, инфильтрирующие магистральные сосуды, кавернозный синус, зрительные нервы, глазодвигательные нервы. При контрольных рентгенологических исследованиях эти остатки опухоли визуализируются.
- *Частичное*: удаляются макроскопические фрагменты опухоли, визуализирующиеся при рентгеноконтрастных методах исследований в послеоперационном периоде.

Возможность радикального удаления зависит не только от выраженности инвазивного роста, но и от его направления. Так, если менингиомы поражают кость, височную мышцу, слизистую полость носа, они могут быть радикально удалены. Что касается инвазии кавернозного синуса, оболочки зрительного нерва, в этих ситуациях опухоль полностью удалить невозможно.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволила объективизировать ре-

зультаты операций. Всем больным после операции проведено контрольное КТ-исследование на 1, 5–7-е сутки (с контрастом), через 3, 6, 12 месяцев после операции (с контрастом) с последующим ежегодным КТ-контролем. На 1-е сутки после операции 20 больным была выполнена МРТ. Также всем пациентам в первый год после операции выполнена МРТ с контрастным усилением.

Отсутствие остатков опухоли в области верхней глазничной щели, зрительном канале, медиальных отделах средней черепной ямки, в верхнечелюстной пазухе, крылонебной ямке – в 72; уменьшение размеров опухоли после частичного удаления – в 15. При анализе степени радикальности следует разделить первичные и повторные операции при менингиомах основания черепа с интра-, экстракраниальным распространением. При первичных операциях в 70% наблюдений на послеоперационных томограммах признаки остатков опухоли не выявлены. В 25% случаев при КТ определялись остатки опухоли в области инфильтрированного кавернозного синуса, вершины пирамиды височной кости, зрительных каналов.

У больных с продолженным ростом менингиомы в 74% наблюдений выявлены остатки опухоли в кавернозном синусе, сфенопетрокливальной области или в пирамиде височной кости, а в 15% случаев определялись значительные остатки опухоли.

Меньшая радикальность у больных с повторными менингиомами обусловлена большой распространенностью процесса в этой группе больных с вовлечением кавернозного синуса и переходом на противоположную сторону.

В большинстве наблюдений этой группы удалено более 2/3 опухоли, при этом достигнут положительный эффект в виде восста-

новления объема движений нижней челюсти и исчезновения уродующего экзофтальма.

Признаки продолженного роста опухоли были выявлены в 68 наблюдениях: в сроки от 6 месяцев до 4 лет после операции отмечено увеличение размеров оставшейся части опухоли. Эти больные повторно оперированы, 52 из них прошли послеоперационный курс стереотаксической радиотерапии.

#### **Динамика клинической картины**

Все пациенты до операции были в удовлетворительном состоянии, средний балл по шкале Карновского достигал 80 у первично и 73 у повторно оперированных пациентов. После операции индекс Карновского составил 76 и 75 соответственно, то есть у повторно оперированных больных этот индекс повысился.

Во всех наблюдениях с краниоорбитальными новообразованиями отмечалось исчезновение или уменьшение экзофтальма. Во всех случаях с нарушениями носового дыхания после операции оно восстановилось. Использование методики выкраивания кожно-фасциального лоскута с включением в него лобных ветвей лицевого нерва позволило в 80% случаев сохранить мимическую функцию лобно-орбитальной области.

У одного пациента с распространенной краниофациальной менингиомой было гнойное осложнение, потребовалась ревизия операционной раны.

При оценке результатов хирургического лечения следует дифференцировать осложнения, связанные с хирургическим доступом и обусловленные особенностью патологии и соматическим статусом больного.

Скрытая или явная назальная ликворея в первые сутки после операции, по нашему мнению, имеется у всех больных после обширной резекции основания черепа со вскрытием твердой мозговой оболочки и околоносовых пазух. Как правило, на фоне люмбального дренажа или ежедневных люмбальных пункций она исчезает через неделю после операции. В 5 наблюдениях на нашем материале имела стойкая назальная ликворея, потребовавшая дополнительной дренирующей операции – люмбоперитонеальной анастомоза. У всех этих больных опухоль удалена частично, поэтому оценка краев дефектов основания черепа была затруднена и пластика оказалась неэффективной. Грубые трофические нарушения глазного яблока были в 3 наблюдениях у больных с инфильтративными менингиомами, 2 из них в связи с отсутствием эффекта консервативной терапии подверглись энуклеации глазного яблока. Нагноение операционной раны наблюдалось у 1 больного – потребовалось удаление кост-

ного лоскута. Нарастание глазодвигательных нарушений и опущение верхнего века (птоз) в той или иной степени было у 27 больных после операции. Птоз сохраняется у 15 больных через полгода и больше после операции. Во всех наблюдениях отмечалось исчезновение или значительное уменьшение экзофтальма после операции. Во всех наблюдениях с нарушениями носового дыхания после операции оно восстановилось.

Нарастание отека головного мозга по сравнению с дооперационным верифицировано у 37 больных.

Одна больная через 2,5 месяца после операции получила черепно-мозговую травму с образованием подкожной гематомы, через 3,5 месяца у нее развилась эпидуральная эмпиема. Больная была оперирована – удален костный лоскут.

Летальный исход зафиксирован в 2 случаях. У первой пациентки с инфильтративной менингиомой площадки основной кости и бугорка турецкого седла на 8-е сутки после операции при повороте в постели остро развилась клиника тромбоза легочной артерии. Вторая пациентка с распространенной краниофациальной менингиомой умерла на 105-е сутки после операции от ишемических и гнойно-воспалительных осложнений.

Радиохирургия является альтернативным прямому хирургическому вмешательству методом лечения труднодоступных менингиом, при опухолях небольшого размера обеспечивает лучшие функциональные результаты при практически нулевой летальности. В ряде случаев перед радиохирургическим лечением требуется прямое вмешательство с целью уменьшения объема радикально неоперабельной менингиомы и придания ее остаткам более “удобной” для радиохирургии формы. При радикально операбельных менингиомах методом выбора остается прямое хирургическое вмешательство.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В заключение хотелось бы отметить, что полная клинико-морфологическая характеристика инфильтративных менингиом основания черепа является актуальной для современной нейрохирургии. Понимание характера роста опухоли дает возможность адекватно спланировать операцию. Определение инвазии мозга, оболочки, кости, мышц, нервов и слизистой оболочки опухоли этих структур требует тщательной гистобиологической оценки для дальнейшей оптимизации лечения. В нашей работе мы попытались разобраться в молекулярных механизмах онкогенеза менингиом. Дальнейшие исследования расширят понимание биологии этих опухолей и помогут в выработке оптимальной тактики лечения. ■

#### **Александр Палехов**

главный специалист  
министерства здравоохранения Ставропольского края по противоболевой терапии,  
руководитель  
краевого Центра паллиативной помощи,  
заслуженный врач  
Российской Федерации



Пусковым механизмом формирования болевой импульсации является раздражение специфических рецепторов (ноцицепторов) продуктами тканевого воспаления, основными из которых принято считать простагландины, гистамин, серотонин и другие биологически активные вещества. При этом у онкологических больных раздражение ноцицепторов усиливается опухолевыми факторами. Опухолевые клетки продуцируют значительное количество ЦОГ-2, соответственно, повышая количество простагландинов. Кроме того, зачастую сама опухоль окружена воспалительным параканкротным инфильтратом, что может провоцировать формирование (усугубление) боли и/или других проявлений онкологического процесса.

Таким образом, применение ингибиторов ЦОГ-2 – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), уменьшающих интенсивность тканевого воспаления, патогенетически обосновано на всех стадиях заболевания онкологических пациентов.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке России имеется достаточное количество НПВП различных групп, и правильный выбор препарата, необходимого конкретному пациенту, является непростой задачей. В первую очередь это выбор между селективными и неселективными НПВП. Основной проблемой применения неселективных ингибиторов ЦОГ является подавление не только ЦОГ-1, но и ЦОГ-2.

В настоящее время сформировалось мнение, что наиболее безопасной группой НПВП являются селективные препараты. При оценке их безопасности принято рассматривать степень угнетения ЦОГ-2, связывая воспаление и боль с повышением активности этого фермента, а риск развития осложнений НПВП – с угнетением активности ЦОГ-1 и ослаблением защитной роли простагландинов. В качестве доказательной базы приводятся исследования, свидетельствующие о низком уровне нежелательных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при применении селективных НПВП. Одна-

# Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в онкологической практике

ко на фоне этого немаловажного фактора выбора препаратов необходимо учитывать и ряд других факторов, имеющих не меньшее клиническое значение.

Анализируя механизм действия терапевтических доз селективных НПВП, минимально воздействующих на ЦОГ-1, следует признать, что именно этот положительный с точки зрения ЖКТ-безопасности фактор может явиться фактором повышенной опасности с точки зрения профилактики развития тромбозов у онкологических пациентов.

По данным ряда авторов, синтез ЦОГ-2 при воспалении и боли увеличивается в 10–80 раз, а синтез ЦОГ-1 – в 2–4 раза. Однако физиологическая константа ЦОГ-1 в десятки раз превышает константу ЦОГ-2, и, соответственно, повышение синтеза ЦОГ-1 в 2–4 раза уже является клинически значимым фактором, который обязательно должен учитываться при выборе НПВП. На фоне интенсивной боли и тканевого воспаления у онкологических больных происходит особенно интенсивный рост не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1. Поскольку уровень ЦОГ-1 напрямую коррелирует с уровнем тромбоксана, селективные препараты, практически не снижающие повышенный уровень ЦОГ-1, не могут нормализовать уровень тромбоксана у этих пациентов.

За последнее десятилетие в мире проведено несколько десятков (если не сотен) исследований, авторы которых высказываются как за приоритетное применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, так и против. Основываясь на собственном клиническом опыте, считаю, что выводы о безусловном преимуществе той или иной группы НПВП для **всех** пациентов должны вызывать по меньшей мере сомнения. При болевых синдромах низкой интенсивности в каждом отдельном случае целесообразна дискуссия о сравнительной клинической значимости тромботических осложнений и НПВП-индуцированных гастропатий, но при интенсивных болевых синдромах у онкологических больных, которые в связи со своим заболеванием уже находятся в группе сосудистого риска, приоритет-

ность их защиты от тромбозов очевидна. В общей популяции онкологических больных явления гиперкоагуляции отмечаются у каждого пятого пациента. Тромбоз, по данным ряда исследований, является непосредственной причиной смерти около 10% онкологических больных, занимая второе место после самого онкологического процесса. В группе пациентов, получающих химиотерапию, риск смерти от этого грозного осложнения повышается в 47 раз, требуя дополнительных мероприятий по профилактике сосудистых осложнений.

При анализе качества обезболивания онкологических больных необходимо признать, что ведущее место в терапии интенсивных болевых синдромов в онкологии должны занимать опиоидные анальгетики. Однако монотерапия этими препаратами вызывает быстрый рост опиоидной толерантности (нечувствительности) и, соответственно, не может обеспечить полноценную анальгезию. Опиоидные анальгетики всегда должны комбинироваться с патогенетически обоснованными неопиоидными препаратами (в частности с НПВП), при назначении которых необходимо учитывать, что центральный анальгетический эффект средних терапевтических доз неселективных НПВП значительно выше центрального анальгетического эффекта средних терапевтических доз селективных НПВП.

Рациональное сочетание центрального и периферического (противовоспалительного) эффектов НПВП клинически значимо не только с точки зрения повышения качества анальгезии у онкологических больных. Необходимо понимать, что при “прорывах боли”, нередких даже на фоне применения опиоидных анальгетиков, организм пациента отвечает периферическим вазоспазмом, нарушением реологических свойств крови, снижением тканевого и органного кровотока. Перечисленные патологические процессы могут, в свою очередь, стать еще одним из пусковых механизмов формирования тромбозов у онкологических больных.

Таким образом, при интенсивных болевых синдромах у онкологических больных в большинстве случаев применяются неселективные НПВП. Прогнозируемые при длительном применении этих препаратов нежелательные побочные эффекты лишь в той или иной степени могут нивелироваться профилактической адьювантной терапией. В этой ситуации крайне важен тщательный выбор самих неселективных НПВП и их лекарственных форм.

При выборе неселективных НПВП следует сразу исключить те из них, которые по своим фармакологическим характеристикам не предназначены для длительного применения и, соответственно, не могут использоваться при лечении хронических болевых синдромов, характерных для онкологических больных. Пожалуй, самой частой тактической ошибкой является выбор НПВП, основанный только на анальгетической активности препарата. Ярким примером такого ошибочного подхода к терапии хронических болевых синдромов у онкологических больных может служить назначение этим пациентам кеторолака.

В первую очередь необходимо отметить, что единственным показанием для применения кеторолака является “**кратковременное** купирование умеренных и сильных острых болей”. В инструкции по применению препарата четко указано: “Кеторолак не показан для применения при хроническом болевом синдроме... максимальная продолжительность применения препарата при парентеральном введении – 5 дней, таблетки применяют не более 5–7 дней”.

Кроме того, зная, что пусковым механизмом формирования боли является тканевое воспаление, необходимо помнить, что такой препарат с выраженным анальгетическим действием, как кеторолак, обладает крайне низким противовоспалительным эффектом. В некоторых руководствах кеторолак относится не к группе НПВП, а к веществам, действующим на ЦНС (“Ненаркотические анальгетики разных химических групп”).

Существует еще один значимый фактор, препятствующий даже кратковременному применению кеторолака у целого ряда онкологических больных. Этот препарат не следует назначать пациентам с повышенной кровоточивостью. В данном случае препятствием к назначению кеторолака является степень выраженности одного из механизмов действия этого препарата – торможения агрегации тромбоцитов (отражено в инструкции по применению). Ранее отмечалось, что у онкологических больных этот механизм зачастую является положительным фактором, но это верно лишь до определенных пределов. Под воздействием кеторолака торможение агрегации тромбоцитов продолжается 24–48 часов. В инструкции по применению кеторолака указано: “Кеторолак не рекомендуется применять в качестве средства для премедикации, интраоперационной анестезии. При необходимости тщательного гемостаза в послеоперационном периоде применять с особой осторожностью”. При адекватном ведении хирургических больных эти пункты соблюдаются (по крайней мере должны соблюдаться). Однако в терапевтической практике, особенно при интенсивной боли у онкологических больных, кеторолак нередко применяется (и зачастую длительно) на фоне имеющейся повышенной кровоточивости. В данном случае уместно напомнить, что выбор и назначение любого лекарственного средства должны рассматриваться только в пределах области его применения, а при повышенной кровоточивости и при хроническом болевом синдроме кеторолак находится за пределами этой области.

Другим примером недостаточно продуманного выбора НПВП может служить широко используемый препарат диклофенак. Целым рядом зарубежных исследований доказаны достаточные эффективность и безопасность этого препарата. Однако в отечественных исследованиях диклофенак представлен как препарат с высоким уровнем осложнений.

Не касаясь извечной проблемы сравнения оригинальных препаратов и их дженериков, следует отметить, что в подавляющем большинстве зарубежных исследований изучались эффективность и безопасность оригинального диклофенака натрия, а в нашей стране в большинстве случаев применяются другие препараты диклофенака.

С учетом всех требований, предъявляемых к выбору НПВП в лечении онкологических больных, достаточно широкий перечень препаратов сужается до нескольких оптимальных лекарственных средств, примером которых на современном уровне могут слу-

жить оригинальный диклофенак, кетопрофен и лорноксикам.

Отдавая должное результатам применения оригинального диклофенака натрия и лорноксикама в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, лорноксикама в хирургической практике, следует отметить, что для терапии хронической боли в онкологии в нашей практике используются преимущественно препараты кетопрофена, фармакологические характеристики которого больше других соответствуют основным принципам выбора НПВП в онкологии. Причиной этому служат доказанные эффективность и безопасность терапевтических доз кетопрофена и данные метаанализа, подтверждающие преимущество кетопрофена перед диклофенаком для анальгезии.

Еще одним значимым фактором выбора кетопрофена (“Кетонала”) служит наличие разнообразных лекарственных форм препарата, оптимизирующих его применение в терапии хронических болевых синдромов. Рядом исследований доказано, что эффективность и безопасность большинства лекарственных средств (НПВП в том числе) зависят не только от их общей суточной дозы, которая может вводиться различными способами, но и от постоянства терапевтической концентрации препарата в организме.

Выбирая пути введения препарата, следует обратить внимание на то, что мнение о безопасности для ЖКТ инъекционных лекарственных форм НПВП является общераспространенным заблуждением. Ввиду того что современные пероральные лекарственные формы исключают их местнораздражающее действие, основным механизмом развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП является угнетение активности ЦОГ-1 и, соответственно, ослабление защитной роли простагландинов. Этот механизм способен реализовываться и при кратковременном, но интенсивном снижении уровня ЦОГ-1, которое чаще проявляется при “пиковой концентрации” препарата, обусловленной инъекционным способом введения. В ряде исследований доказано, что при применении инвазивных лекарственных форм НПВП количество ЖКТ-осложнений превышает аналогичный показатель при применении неинвазивных лекарственных форм НПВП. Отсюда следует, что лекарственными формами выбора при хронических болевых синдромах являются неинвазивные лекарственные формы НПВП (таблетки, капсулы, свечи). Такая тактика выбора лекарственных форм полностью соответствует рекомендациям ВОЗ по тактике терапии хронической боли.

Неинвазивные лекарственные формы, особенно пролонгированного действия, способ-

ны создавать более равномерную концентрацию, исключая “пиковые” показатели, но именно в связи с замедленным высвобождением активного вещества они не всегда могут обеспечить должную анальгетическую концентрацию при интенсивной боли.

Таким образом, оптимальная концентрация должна достигаться за счет создания необходимой анальгетической концентрации с последующим длительным поддержанием ее уровня. Такого эффекта можно достичь комбинацией быстродействующей и пролонгированной лекарственных форм, специально разработанных для этих целей.

Выбирая длительную терапию кетопрофеном, необходимо обратить внимание именно на такую принципиально новую лекарственную форму, как “Кетонал® ДУО”.

Капсулы “Кетонал® ДУО” отличаются от обычных капсул особым способом высвобождения активного вещества. Они содержат два вида различных по строению микрогранул, одни из которых реализуют быстрое, а другие пролонгированное действие, чем обеспечивается создание анальгетической концентрации с последующим длительным поддержанием ее уровня и исключением “пиковых” концентраций.

В последнее десятилетие на территории Ставропольского края кетопрофен (“Кетонал”) является основным НПВП, применяемым в виде патогенетически обоснованной составляющей комплексной терапии болевых синдромов, в том числе у пациентов с онкологическими заболеваниями. С появлением на фармацевтическом рынке капсул “Кетонал® ДУО” большинство врачей и пациентов оценивают эту лекарственную форму как препарат выбора в терапии хронической боли.

В случае если требуется получить особенно быстрый и интенсивный анальгетический эффект, в нашей практике используется ступенчатая терапия в различных комбинациях. Терапевтическая концентрация достигается путем внутримышечного, ректального или быстродействующего орального (“Кетонал”, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой) поступления препарата с дальнейшим (через 2–3 суток) переводом пациента на “Кетонал® ДУО”.

Подводя итог изложенного, необходимо подчеркнуть, что применение НПВП является значимым фактором терапии болевых синдромов. Однако сложные поливалентные болевые синдромы у онкологических больных требуют комплексного подхода, и в онкологической практике НПВП является компонентом мультимодальной терапии хронических болевых синдромов. ■



# КЕТОНАЛ®

кетопрофен

## УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БОЛЬЮ

- мощный обезболивающий эффект<sup>1</sup>
- высокая скорость действия\*<sup>2</sup>
- бережное отношение к сердцу, печени и желудку<sup>3-5</sup>
- многообразие форм для лечения любого вида боли<sup>6</sup>



## ПУТЕВОДИТЕЛЬ ПО МНОГООБРАЗИЮ ФОРМ

Эпизодическая острая боль, травмы, сильная степень выраженности

**100 мг ампулы**

**150 мг ДУО**

№ инв. ВР02342301  
№ инв. ВР02342302

← эпизодическая боль

Хроническая боль, травмы, сильная степень выраженности

**100 мг ампулы**

**150 мг ДУО**

№ инв. ВР02342301  
№ инв. ВР02342302

хроническая боль →

Эпизодическая острая боль, легкая и средняя степень выраженности

**100 мг свечи**

**100 мг таб.**

**50 мг капс.**

№ инв. ВР02342306  
№ инв. ВР02342306  
№ инв. ВР02342302

↑ сильная боль

↓ слабая боль

Хроническая боль, легкая и средняя степень выраженности

**150 мг ДУО**

**150 мг таб.**

№ инв. ВР02342302  
№ инв. ВР02342302

a Novartis company

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

**SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1  
комплекс «Город столиц», 8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

ЛИТЕРАТУРА. 1. Шостак Н.А. и др. Применение Нетопрофена для лечения острого приступа боли. 2006, Русский медицинский журнал, том 14, № 8: 2-4. 2. Пивоваров В.Ю. и др. Применение нестероидного противовоспалительного препарата Нетопрофен® (кетопрофен) в условиях длительного приема. 2004, Вестник анестезиологии и реанимации, 2: 44-48. 3. Карибонен-Маттила: адаптировано по Hein-Salmivaara A, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. Eur Heart J. 2008 Jul; 27(14): 1667-63. 4. Гастроинтоксичность: Адаптировано по Laine-Mattila M., Vuolteen S., Miettinen J.L. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case-control analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2008. Frontiers Clin Pharmacol. 2011 Sep; 20. doi: 10.1111/j.1472-8208.2011.00961.x. (Европейский журнал). 5. Гастроинтоксичность: Адаптировано по Hein-Salmivaara A, et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. Scandinavian Journal of Gastroenterology. Jun 2007, Vol. 42, No. 6: 923-3. 6. Инструкция по применению препарата Нетопрофен® (кетопрофен), таблетки, свечи, а/а и/а в/м инъекции.

\* От 12 минут после применения внутримышечно, через 20-30 минут после перорального приема (2, 8).

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

RU1206036400

# Химиотерапия в лечении больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени

**Юрий Патютко**

заведующий хирургическим отделением опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина” РАМН, д.м.н., профессор



**Александр Поляков**

научный сотрудник хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина” РАМН, к.м.н.



**Константин Мамонтов**

заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Алтайского филиала ФГБУ “Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина” РАМН, к.м.н.



**Р**ак толстой кишки является одним из наиболее распространенных злокачественных образований в мире. Ежегодно в России выявляется более 50 тыс. новых случаев колоректального рака, в Европе и США – 150 тыс.

Примерно у каждого третьего заболевшего раком толстой кишки на момент постановки диагноза выявляются отдаленные метастазы, и в первую очередь в печени. Помимо этого, до 55% пациентов, получивших потенциально радикальное лечение по поводу рака толстой кишки, имеют риск прогрессирования заболевания в виде метастазирования. В 25% случаев печень является единственным органом, пораженным метастазами, и в таком случае пациенты становятся кандидатами на хирургическое лечение.

В настоящее время химиотерапия достигла существенного прогресса, тем не менее единственным потенциально радикальным методом лечения больных колоректальным раком (КРР) с метастазами в печени остается хирургический в виде резекции этого органа.

Уровень 5-летней выживаемости в среднем составляет 25%, но в группах с хорошим прогнозом эта цифра может достигать и 35–58%. К сожалению, у большинства пациентов после операции развивается рецидив заболевания, что требует комбинированного подхода в лечении больных раком толстой кишки с метастатическим поражением печени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В хирургическом отделении опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина” РАМН (ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) с 1990 по 2008 год выполнено 527 резекций печени различного объема по поводу метастазов рака толстой кишки, из них повторные резекции были проведены в 41 случае. Синхронно с первичным очагом метастазы в печени выявлены у 203 пациентов. Мужчины и женщины подвергались резекции печени по поводу метастазов КРР в печени одинаково часто – 48,6 и 51,4% соответственно. Средний возраст пациентов составил (56,3 ± 10,0) года.

Операции по поводу солитарных метастазов выполнены в 261 случае, единичных (2–3 метастаза) – в 137, множественных – 129. Повторные резекции осуществлены 41 пациенту, из них у 15 операция на печени также носила обширный характер (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1. ОБЪЕМ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ**

ТИП ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ПЕЧЕНИ	ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ	% ОТ ОБЩЕГО ЧИСЛА
Гемигепатэктомия	245	46,4
Расширенная гемигепатэктомия	72	13,6
Экономная резекция	169	32,2
Повторная резекция	41	7,8
Всего	527	100,0

Наиболее часто резекция печени осуществлялась по поводу небольших метастазов – в 306 случаях, у 132 пациентов узлы были более 5 см, но менее или равны 10 см, у остальных 89 больных размер удаляемых метастазов более 10 см.

Чаще метастазы поражали правую долю печени – в 231 случае, в левой доле узлы были выявлены у 86 пациентов. Билобарные метастазы диагностированы у 168 больных.

С 1997 года в отделении после резекции печени стали использовать послеоперационную химиотерапию. В общей сложности ее провели 356 больным. У 137 пациентов в качестве адъювантной терапии использовали комбинацию 5-фторурацила и лейковорина, у 193 – оксалиплатина, 5-фторурацила и лейковорина (схема FOLFOX). Остальные 26 пациентов в силу разных причин получили другие схемы химиотерапии. Химиотерапию по той или иной схеме начинали через 2–8 недель после операции на печени. Среднее число курсов, полученных больными, составило 4,5. Уменьшение длительности лечения было обусловлено токсичностью (n = 8), прогрессированием (n = 11), отказом от продолжения лечения (n = 22).

В Алтайском филиале ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с ноября 2005 года по январь 2012 года хирургическому лече-

нию с дооперационной регионарной химиотерапией подвергнуто 106 пациентов (51 мужчина и 55 женщин) с метастазами рака толстой кишки в печени. Из-за поражений печени всем больным были выполнены обширные резекции. Чаще отмечалось билобарное поражение печени – 64 больных. Размер максимального очага в печени колебался от 1,5 до 27 см, что в среднем составило 6 см. Множественные метастазы диагностированы у 50 больных. Внепеченочные проявления, наряду с метастазами в печени, выявлены у 22 больных, наиболее часто в лимфоузлах ворот печени – у 18 больных.

В зависимости от схемы периоперационного противоопухолевого лекарственного лечения больные были разделены на две группы. В первой группе, состоявшей из 62 человек, была проведена внутриартериальная (в печеночную артерию) химиотерапия по схеме FOLFOX, во второй группе из 44 пациентов к аналогичной схеме химиотерапии добавлено внутриартериальное введение бевацизумаба в дозе 5 мг/кг в зависимости от веса больного. Количество проведенных курсов – от четырех до шести с интервалом в 2 недели. Резекцию печени выполняли через 4–6 недель после окончания химиотерапии. При наличии ответа опухоли на дооперационную химиотерапию после резекции печени проводилась аналогичная лекарственная терапия. Пациенты, у которых отмечалось прогрессирование заболевания в ответ на проведение предоперационного регионарного лечения, адъювантная терапия проводилась по схеме, включающей иринотекан вместо оксалиплатина (схема FOLFIRI). Количество курсов предоперационной и послеоперационной химиотерапии в двух группах достоверно не различалось.

У 16 пациентов выполнялись комбинированные резекции в связи с инвазией опухоли печени прилежащих органов и структур. Наиболее часто помимо резекции печени выполнялась резекция диафрагмы – у 13 пациентов. При врастании опухоли в магистральные сосуды в двух случаях была выполнена резекция нижней полой вены, в одном – резекция воротной вены.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программ GraphPad Prism v5 и Statistica 7.0. Группы удовлетворяли критериям нормального распределения, поэтому сравнение количественных переменных проводилось с использованием Т-критерия. Сравнение качественных переменных выполнялось с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера. Кривые дожития строились согласно методу Каплана – Мейера (Kaplan-Meier). Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения вы-

полнен с использованием логрангового критерия. Различия между сравниваемыми признаками считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

#### ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Осложнения после вмешательств на печени в группе пациентов без предоперационной регионарной химиотерапии выявлены в 166 случаях, умерло 17 человек. Печеночная не-

твенно). Это объясняется большим объемом операции. Печеночная недостаточность после обширной резекции печени развилась у 79 пациентов, после экономных – у 4.

Желчеистечение и желчные свищи – второе по частоте осложнение при обширных резекциях печени – наблюдались у 32 пациентов. При экономных резекциях это осложнение встречается гораздо реже (4 случая).

В группе пациентов с предоперационной регионарной химиотерапией полного лекар-

ТАБЛИЦА 2. ОПУХОЛЕВЫЙ ОТВЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СХЕМЫ ДООПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ

	FOLFOX (n = 62)		FOLFOX + BEV (n = 44)		P
	n	%	n	%	
Полный ответ	–	–	–	–	–
Частичный ответ	6	10	20	46	0,0001
Стабилизация	40	64	19	43	0,048
Прогрессирование	16	26	5	11	0,11

ТАБЛИЦА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

ПАРАМЕТР	БЕЗ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ		С АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ		P	
	n	%	n	%		
Мужчины	47	49,0	131	50,2	0,931	
Женщины	49	51,0	130	49,8		
Всего	96	100,0	261	100,0	–	
Возраст, лет	56,5 ± 0,6		56,7 ± 1,2		0,869	
Кровопотеря, мл	1387,2 ± 157,1		1186,9 ± 58,5		0,140	
Число метастазов	солитарные	56	58,3	135	51,7	0,322
	единичные	28	29,2	61	23,4	
	множественные	12	12,5	65	24,9	
Метастазы в печени	синхронные	43	44,8	108	41,4	0,647
	метахронные	53	55,2	153	58,6	
Срок выявления метастаза после резекции кишки*	не более года	18	34,0	63	41,2	0,445
	более года	35	66,0	90	58,8	
Локализация метастазов	монолобарные	70	73,0	175	67,0	0,352
	биллобарные	26	27,0	86	33,0	
Объем резекции печени	обширная	56	58,3	171	65,5	0,260
	экономная	40	41,7	90	34,5	
Размер наибольшего метастаза	до 5 см	58	60,4	162	62,1	0,871
	5–10 см	25	26,0	72	27,6	
	более 10 см	13	13,5	27	10,3	

\* Среди больных с метахронными метастазами рака толстой кишки в печени.

достаточность развилась у 83 пациентов, летальный исход от этого осложнения составил 1,3%. При сравнении непосредственных результатов обширных и экономных операций на печени необходимо отметить большую частоту осложнений в первой группе (115 против 27) и летальности (14 и 3 соответ-

ственного патоморфоза нет, однако 5 больных были изначально технически неоперабельными, индукционная терапия позволила выполнить им R<sub>0</sub> резекции.

На фоне проводимой химиотерапии в группе, в которой использовался бевацизумаб, отмечается достоверное увеличение

частичного противоопухолевого ответа до 46% против 10%. Также в этой группе отмечено уменьшение частоты прогрессирования заболевания более чем в два раза, но разница не достоверна,  $p = 0,11$  (табл. 2).

Послеоперационные осложнения в группе пациентов с неoadьювантной регионарной химиотерапией наблюдались у 54 больных. Ведущее место по частоте осложнений занимает печеночная недостаточность (39 больных), второе – желчные свищи (12 пациентов). Относительно высокий процент осложнений можно объяснить тем, что исключительно всем больным были выполнены обширные резекции печени. Послеоперационная летальность составила 2,8% (3 пациента).

Дальше анализируются результаты лечения 357 пациентов без предоперационной регионарной химиотерапии, при этом 261 пациент получил адьювантную терапию. Критериями исключения послужили следующие причины: повторная резекция, нерадикальная операция, наличие внепеченочных метастазов, смерть в ближайшем послеоперационном периоде. В виду большего объема поражения в общий анализ также не были включены пациенты, прошедшие периоперационную регионарную химиотерапию: всем пациентам были выполнены обширные резекции печени. Отдаленные результаты лечения этих больных будут показаны отдельно.

В зависимости от вида лечения – хирургического или комбинированного – больные были разделены на две группы: резекция печени выполнена 96 пациентам, операция в сочетании с последующей химиотерапией – 261 больному. Проведена сравнительная характеристика этих групп. Не получено достоверного различия в распределении больных по возрасту, полу и локализации первичной опухоли. Также не выявлено различия при сравнении большинства прогностических параметров, но при этом в группе комбинированного лечения достоверно чаще (24,9% против 12,5%,  $p = 0,017$ ) диагностировались множественные узлы в печени (табл. 3).

Вне зависимости от наличия профилактической химиотерапии и прогностических факторов 5- и 10-летняя выживаемость в общей группе составила 37,4 и 24,3%, медиана продолжительности жизни – 47 месяцев. Безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость – 26 и 20,8%, медиана времени без прогрессирования достигла 23 месяцев (рис. 1).

Отдельно изучены результаты лечения в зависимости от его вида – хирургического или комбинированного (сочетание резекции печени с послеоперационной химиоте-

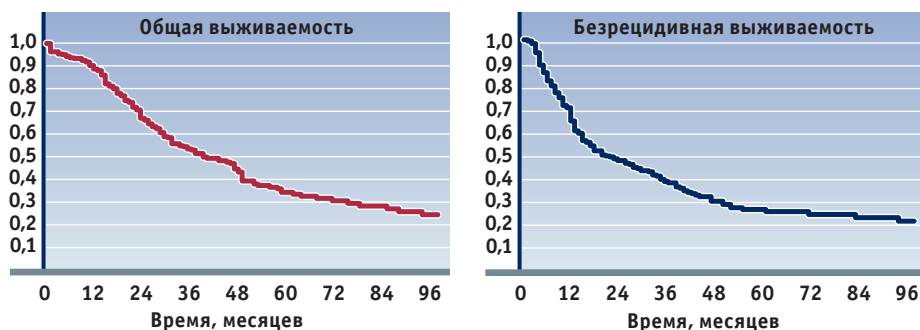


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов ( $n = 357$ ) после резекции печени по поводу метастазов колоректального рака, %

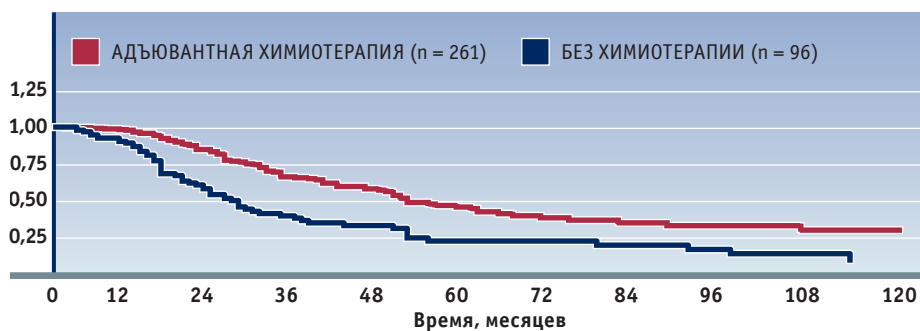


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от проведения адьювантной химиотерапии после резекции печени, %

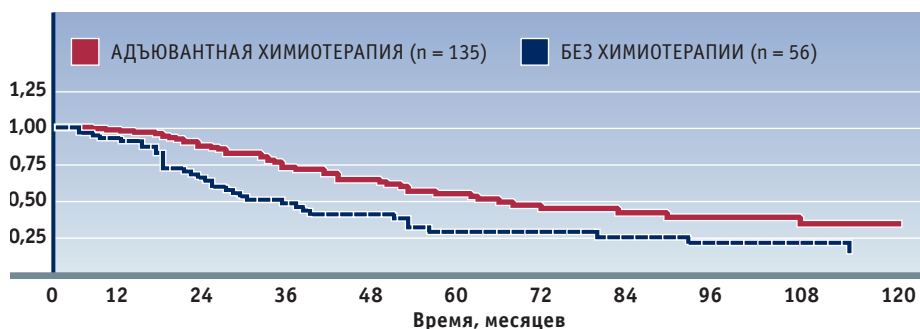


Рис. 3. Выживаемость больных с солитарными метастазами колоректального рака в печени в зависимости от вида лечения, %

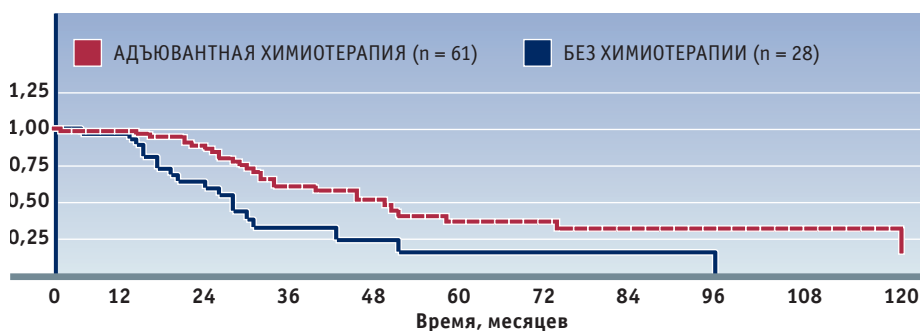


Рис. 4. Выживаемость больных с единичными метастазами колоректального рака в печени в зависимости от вида лечения, %

рапией). В случае проведения адьювантной химиотерапии удалось добиться достоверно лучших результатов. Так, 5-летняя выживаемость в этой группе составила 44,2% против 25,0% в случае резекции печени без последующей химиотерапии, медиана в первом случае достигла 53 месяцев, во втором – 26 месяцев,  $p < 0,0001$ , HR = 0,49 (95% CI 0,29–

0,61). Полученные результаты убедительно показывают преимущество комбинированного лечения больных с метастазами рака толстой кишки в печени по сравнению с хирургическим (рис. 2).

Число метастазов в печени является важным прогностическим фактором, влияющим на отдаленные результаты хирургическо-

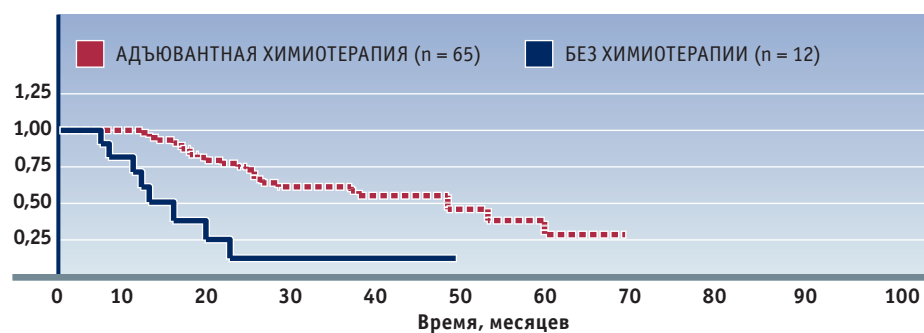


Рис. 5. Выживаемость больных с множественными метастазами колоректального рака в печени в зависимости от вида лечения, %

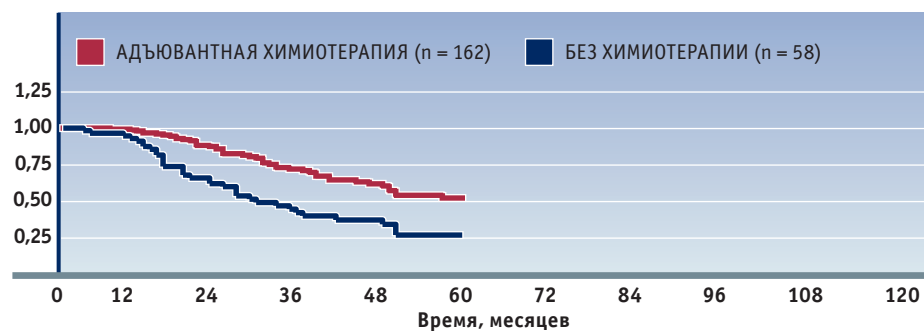


Рис. 6. Выживаемость больных с небольшими (не более 50 мм) метастазами колоректального рака в печени в зависимости от вида лечения, %

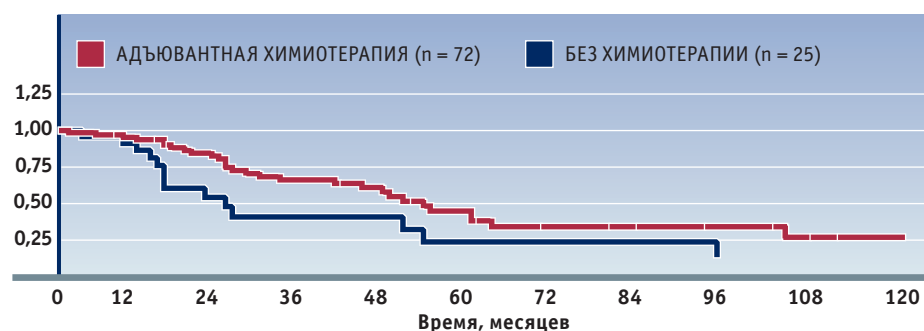


Рис. 7. Выживаемость больных с метастазами колоректального рака в печени среднего размера (51–100 мм) в зависимости от вида лечения, %

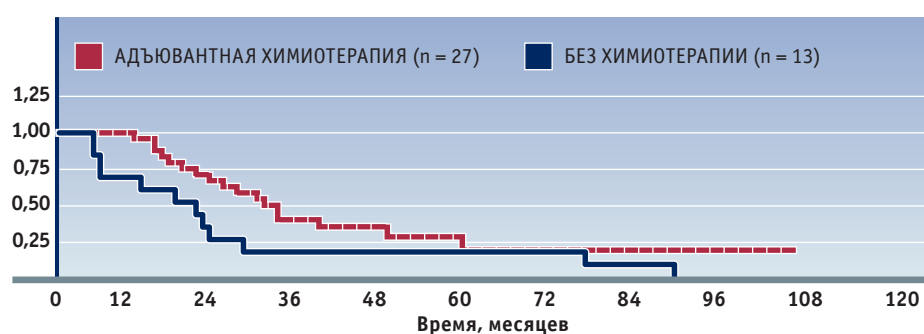


Рис. 8. Выживаемость больных с метастазами колоректального рака в печени большого размера (более 100 мм) в зависимости от вида лечения, %

го и комбинированного лечения пациентов с метастазами колоректального рака (рис. 3).

В группе пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени, которым после операции была проведена адъювантная химиотерапия, актуальная 5-летняя выживаемость составила 51,9%, а медиана продолжительности жизни до-

стигла 63 месяцев (рис. 5). При отсутствии адъювантной химиотерапии медиана стала в два раза меньше – 32 месяца, 5-летняя выживаемость – 29,9%. Разница достоверна,  $p = 0,0013$ ,  $HR = 0,49$  (95% CI = 0,29–0,61).

Проведен сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного

лечения пациентов с единичными метастазами колоректального рака в печени.

Среди пациентов, которым не проводилась адъювантная химиотерапия, 5-летняя выживаемость составила 16,5%, в группе больных с выполненной профилактической химиотерапией этот показатель значительно выше – 37,2%; медиана продолжительности жизни также больше во второй группе – 48 месяцев,  $p = 0,0033$ ,  $HR = 2,34$  (95% CI 1,429–6,013) (рис. 4).

Отдаленные результаты лечения пациентов с множественными метастазами рака толстой кишки в печени зависят от вида лечения (рис. 5). В свою очередь, адъювантная химиотерапия в этой группе позволила существенно улучшить отдаленные результаты ( $p = 0,0001$ ,  $HR = 0,2166$  (95% CI = 0,01157–0,1953)).

По результатам хирургического и комбинированного лечения 220 пациентов, у которых диаметр наибольшего метастаза не превышал 50 мм, было проанализировано влияние адъювантной химиотерапии в зависимости от такого прогностического фактора как размер опухолевого узла (рис. 6).

В случае проведения адъювантной химиотерапии 5-летняя выживаемость достигла 51,8%, медиана продолжительности жизни превысила пять лет и составила 65 месяцев. При хирургическом подходе 5-летняя выживаемость равна 26,1%, медиана – 29 месяцев.  $P = 0,0001$ ,  $HR = 0,4502$  (95% CI = 0,2293–0,6252).

При комбинированном лечении пациентов с метастазами рака толстой кишки в печени среднего размера (51–100 мм в диаметре) 5-летняя выживаемость при хирургическом подходе составила 39% против 25% (рис. 7). Несмотря на то что медиана продолжительности жизни в первой группе выше в два раза, разница статистически недостоверна,  $p = 0,09$ ,  $HR = 1,637$  (95% CI = 0,9022–3,959).

Аналогично проанализированы отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения пациентов с большими – до 10 см – метастазами рака толстой кишки в печени (рис. 8). В случае применения адъювантной химиотерапии медиана продолжительности жизни в этой прогностически неблагоприятной группе составила 30 месяцев (против 20 месяцев без профилактической химиотерапии), разница достоверна,  $p = 0,048$ ,  $HR = 0,4958$  (95% CI = 0,1755–0,9914)

При локализации метастазов в одной доле печени прогноз лучше, чем при билобарном поражении. Актуальная 5-летняя выживаемость при локализации очагов в одной доле в случае применения адъювантной химиотерапии составила

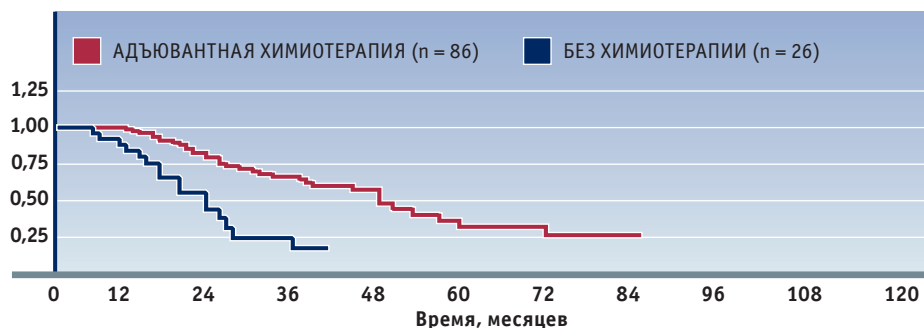
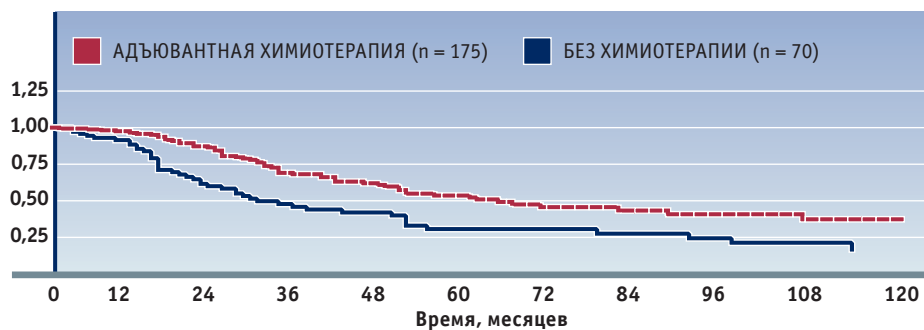


Рис. 9. Выживаемость больных с монолобарными (вверху) и билобарными (внизу) метастазами колоректального рака в печени в зависимости от вида лечения, %

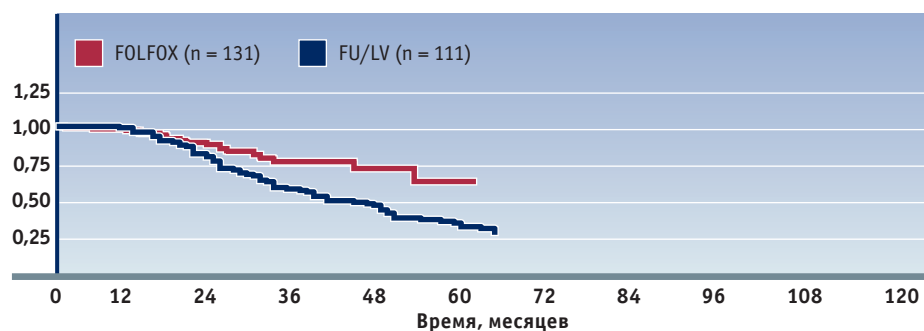


Рис. 10. Выживаемость больных в зависимости от схемы послеоперационной химиотерапии, %

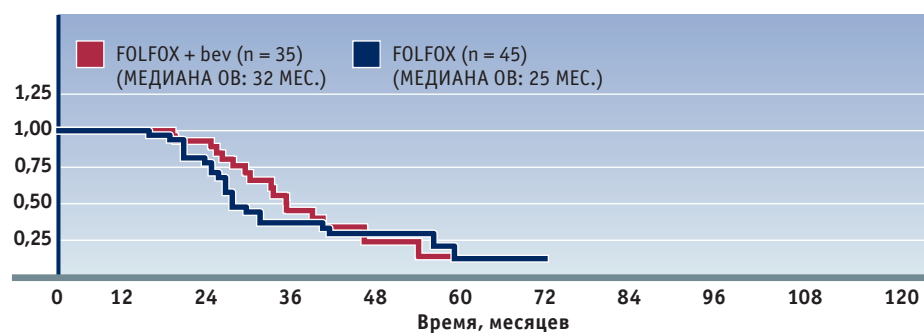


Рис. 11. Выживаемость в зависимости от схемы предоперационной регионарной химиотерапии, %

49,6% против 28,8%, медиана – 60 месяцев (против 29), разница достоверна ( $p = 0,0004$ ,  $HR = 1,915$  (95% CI = 1,403–3,307) (рис. 9а). Добавление послеоперационной химиотерапии также позволило улучшить результаты резекции печени и при билобарных метастазах колоректального рака (рис. 9б).

Дополнительно были оценены результаты комбинированного лечения в зависимо-

сти от вида адъювантной химиотерапии (рис. 10). Медиана продолжительности жизни в группе схемы FOLFOX не достигнута (48 месяцев в группе 5FU/LV), 5-летняя выживаемость – 65,4% (против 37,1%),  $p = 0,0055$ ,  $HR = 0,52$  (95% CI = 0,33–0,83).

Данные о выживаемости среди пациентов, перенесших комбинированное лечение с периоперационной регионарной химиотерапией (рис. 11).

Несмотря на увеличение медианы продолжительности жизни в группе с использованием схемы FOLFOX + бевацизумаб, преимущество статистически недостоверно,  $p = 0,39$ ,  $HR = 0,76$  (95% CI = 0,4–1,4), общая 5-летняя выживаемость в обеих группах составила около 10%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ежегодно во всем мире раком толстой кишки заболевают около 1 млн людей, и тенденции к росту заболеваемости сохраняются. У половины пациентов развиваются метастазы в печени.

Для данной группы пациентов резекция печени является оптимальным методом лечения, но не более 10–25% больных могут быть оперированы. Четверть пациентов, подвергнутых резекции печени по поводу метастазов колоректального рака, живут пять лет и более, но в группах с оптимистичным прогнозом этот показатель достигает 58%.

В нашем исследовании 5-летняя выживаемость пациентов, подвергнутых резекции печени по поводу рака толстой кишки вне зависимости от прогностических факторов, составила 37,4%, безрецидивная 5-летняя выживаемость – 26%, средняя продолжительности жизни – 47 месяцев, медиана времени без прогрессирования – 23 месяца.

Адъювантная химиотерапия после резекции печени, выполненной по поводу метастазов рака толстой кишки, может улучшить отдаленные результаты лечения больных, что показано в рандомизированном исследовании. Группе из 86 пациентов после хирургического этапа проведено шесть курсов химиотерапии по следующей схеме: 5-фторурацил 400 мг/кв. м внутривенно струйно с предварительным введением лейковорина 200 мг/кв. м тем же способом первые 1–5 суток и каждые 28 дней. В контрольную группу вошли 87 больных. В группе больных, прошедших химиотерапию после резекции печени, 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 51,1 и 33,5%, у других пациентов (без адъювантной химиотерапии) – 41,1 и 26,7% соответственно. Получено достоверное увеличение показателей безрецидивной выживаемости при комбинированном лечении, однако разница в общей выживаемости оказалась статистически неточной.

Обнадеживают результаты исследования по изучению периоперационной химиотерапии в лечении пациентов с метастазами рака толстой кишки в печени. В это исследование было включено 364 пациента с резектабельными метастаза-

ми в печени. В первой группе (стандартное лечение) выполнялась резекция печени, во второй (изучаемая) была назначена периоперационная химиотерапия по схеме FOLFOX4: шесть курсов до и шесть после операции. В группе хирургического лечения резекцию печени выполнили 152 пациентам, химиотерапию по схеме FOLFOX4 – 151 больному. Получены неплохие отдаленные результаты: уровень 3-летней безрецидивной выживаемости в группе пациентов, получивших периоперационную химиотерапию по схеме FOLFOX4, составил 42,4% (против 33,2% в группе хирургического лечения,  $p = 0,025$ ). Однако авторы исключили из анализа пациентов с числом метастазов более четырех, а также больных, у которых не было ответа на предоперационную химиотерапию.

В нашем исследовании было изучено влияние пред- и послеоперационной химиотерапии на отдаленные результаты лечения пациентов с метастазами рака толстой кишки в печени. Применение адъювантной терапии позволило их достоверно улучшить. Так, 5-летняя выживаемость в этой группе составила 44,2% против 25,0% в случае резекции печени без последующей химиотерапии, медиана в первой группе достигла 53 месяцев, во второй – 26 месяцев,  $p < 0,0001$ ,  $HR = 0,49$  (95% CI 0,29–0,61). Применение химиотерапии после резекции печени оправданно в группах с хорошим и плохим прогнозами. Так, при множественных метастазах рака толстой кишки в печени медиана продолжительности жизни составила 48 месяцев против 12 в хирургической группе. При метастазах более 10 см применение адъювантной химиотерапии позволило достичь медианы продолжительности жизни в 30 месяцев против 20 месяцев без профилактической химиотерапии,  $p = 0,048$ ,  $HR = 0,4958$  (95% CI = 0,1755–0,9914).

Добавление оксалиплатина к адъювантной химиотерапии улучшило отдаленные результаты комбинированного лечения. Медиана продолжительности жизни в группе, использовавшей схему FOLFOX, не достигнута (против 48 месяцев в группе FU/LV), 5-летняя выживаемость – 65,4% против 37,1%,  $p = 0,0055$ ,  $HR = 0,52$  (95% CI = 0,33–0,83).

Напротив, добавление бевацизумаба к предоперационной регионарной химиотерапии по схеме FOLFOX не показало достоверного преимущества такой комбинации (медиана ОВ – 32 против 25 месяцев,  $p = 0,39$ ), хотя увеличило частоту частичных регрессий опухоли с 10 до 46%,  $p = 0,0001$ . ■

**Иван Стилиди**

научный руководитель  
отделения  
абдоминальной  
онкологии ФГБУ  
"Российский  
онкологический  
научный центр имени  
Н.Н. Блохина" РАМН,  
д.м.н., профессор, член-  
корреспондент РАМН



# Сосудистая пластика в хирургии тазовых неорганных опухолей

**Н**а современном этапе развития онкохирургия претерпела значительные изменения, связанные с усовершенствованием как самой оперативной техники и подходов к хирургическому лечению онкологических заболеваний, так и анестезиологического пособия и принципов послеоперационного ведения больных. Однако и в настоящее время, несмотря на все достижения, проблема лечения пациентов со злокачественными неорганными забрюшинными опухолями (НЗО) остается актуальной.

Наиболее сложными в плане диагностики и лечения являются неорганные новообразования тазовой локализации. Это обусловлено следующими обстоятельствами:

- топографо-анатомические взаимоотношения тазовых опухолей таковы, что они тесно граничат со структурами забрюшинного пространства и органами малого таза, это часто становится причиной их инвазии;
- жесткая костная структура малого таза ограничивает возможности оперативного доступа и удобство оперирования в этой зоне;
- таким больным часто отказывают в хирургическом лечении по причине технической сложности оперативного вмешательства и, как принято считать, заведомо паллиативного его характера;
- эффективность лучевого лечения и химиотерапии при тазовых неорганных опухолях (ТНО) весьма незначительна, в связи с этим главная роль отводится хирургическому методу.

Так следует считать неправильным стремление хирургов во что бы то ни стало сохранить пораженный опухолью сосуд, выполняя его скелетизацию и зачастую оставляя на его стенке опухолевые напластования. Это повышает риск рецидива заболевания и возможность аррозивного кровотечения в послеопе-

рационном периоде. Онкологическая адекватность хирургического вмешательства требует моноблочного удаления пораженного опухолью органа и резекции кровеносного сосуда с последующей его реконструкцией.

В свете достижений современной сосудистой хирургии именно такой подход может считаться оправданным и должен всесторонне использоваться в онкохирургии, поскольку оказание медицинской помощи этой сложной категории пациентов осуществимо исключительно на стыке двух больших разделов хирургии.

Следует признать, что выполнение операций, сопряженных с резекцией, а также тем или иным видом сосудистой пластики при ТНО, могут позволить себе только крупные, технически оснащенные онкологические центры с квалифицированными специалистами. Данное положение подтверждается следующими аргументами:

- хирургическая бригада должна быть готова морально и технически к подобным операциям, поскольку не всегда на этапе предоперационного обследования удастся достоверно выявить или подтвердить опухолевую инвазию магистрального сосуда;
- удаление тазовых опухолей часто сопровождается массивной кровопотерей и требует слаженной работы анестезиологов, реаниматологов и службы переливания крови;
- операционная должна быть обеспечена современными видами сосудистого шовного материала, синтетических протезов и хирургического инструментария;
- комбинированные вмешательства должны осуществляться высокопрофессиональными онкохирургами, имеющими подготовку в сфере сосудистой хирургии, или же совместными бригадами абдоминальных и сосудистых хирургов.

Решение проблемы ангиопластических вмешательств в онкохирургии берет свое начало с первых попыток удаления опухоли и участка магистрального сосуда en block хирургами М.Е. DeBakey, E.S. Crawford (1956 год) и Г.Л. Ратнером (1961 год).

Тем не менее публикации как в отечественной, так и в зарубежной литературе, посвященные пластике сосудов при удалении забрюшинных опухолей, носят единичный характер. В некоторых источниках говорит-

Еще одно pro в пользу расширенных комбинированных вмешательств с резекцией сосудов добавляет тот факт, что пациенты, которым выполнена даже паллиативная резекция магистральных сосудов, живут достоверно дольше пациентов, которым было выполнено нерадикальное или циторедуктивное оперативное вмешательство без резекции сосуда. Медиана выживаемости составляет 21 и 8 месяцев соответственно.

- различные модификации ультразвукового исследования (УЗИ): серошкальное сканирование в реальном масштабе времени, дуплексное сканирование с цветовым доплеровским картированием;
- рентгеновская компьютерная томография (РКТ): нативное сканирование и сканирование с внутривенным контрастным усилением, спиральная компьютерная томография с болюсным усилением и трехмерной реконструкцией изображения;

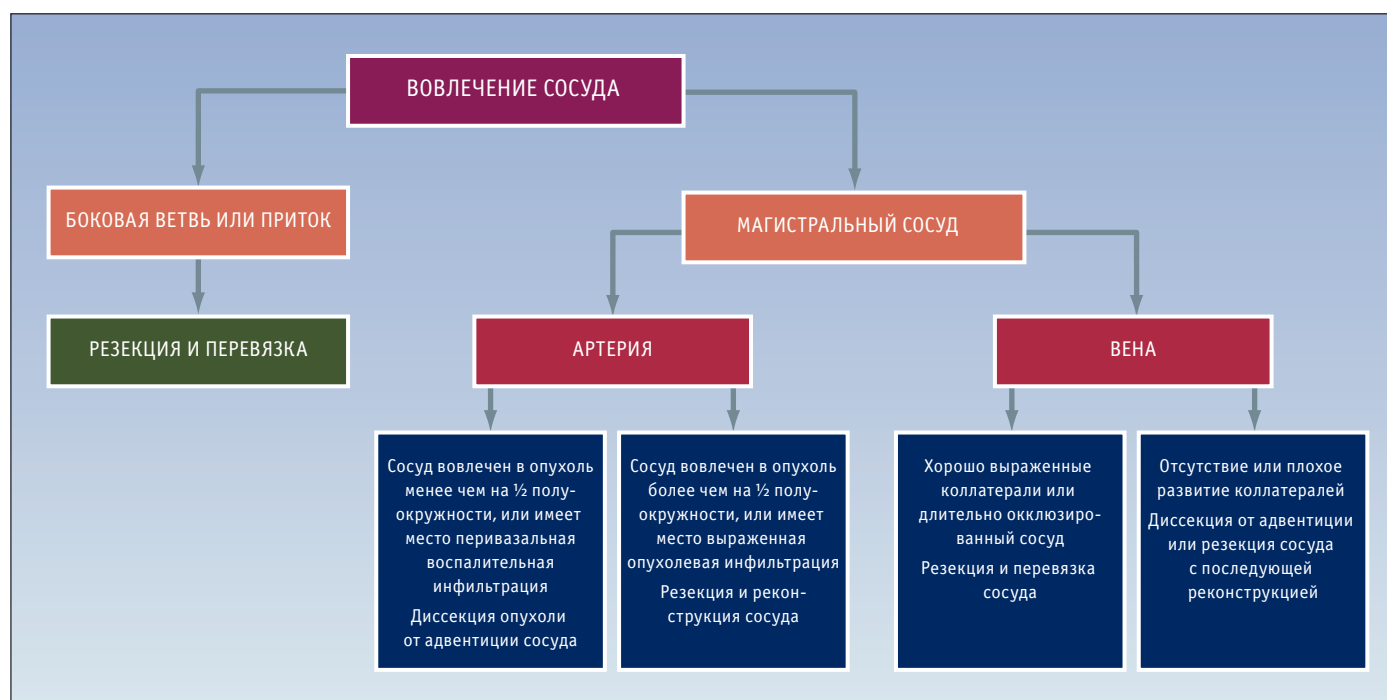


Рис. 1. Алгоритм вмешательства на сосудах в хирургическом лечении забрюшинных опухолей

ся, что удаление тазовой неорганической опухоли вместе с вовлеченным в опухолевый процесс сосудом не только повышает радикализм вмешательства, но и улучшает качество жизни и отдаленные результаты.

Неорганные забрюшинные опухоли составляют от 0,01 до 0,3% всех новообразований человека. При этом опухоли тазовой локализации составляют от 35 до 50% всех НЗО.

Особенности локализации, клинического течения и предоперационной диагностики позволяют рассматривать тазовые неорганные опухоли обособленно.

Своеобразие проявлений ТНО и трудность их лечения обусловлены топографо-анатомическими взаимоотношениями в этой области и особенностями роста, а также склонностью к рецидивированию.

Известно, что частота рецидивирования тазовых неорганных опухолей сопоставима с забрюшинными неорганными опухолями и составляет до 87% при злокачественных и 12% при доброкачественных новообразованиях.

В настоящее время, по причине того что альтернативы хирургическому лечению при ТНО не существует, становится очевидной роль методов предоперационной диагностики в оценке распространенности опухолевого процесса и вовлечения кровеносных сосудов.

- Проводимые диагностические мероприятия должны дать ответы на вопросы, каковы:
- локализация и число опухолевых узлов;
  - размеры опухоли;
  - четкость контуров (говорит о выраженности капсулы);
  - консистенция, плотность, форма;
  - взаимоотношения с окружающими органами, магистральными сосудами и другими структурами (сдавление, смещение, прорастание), отношение к костным образованиям;
  - оценка зон возможного метастазирования;
  - возможная морфологическая принадлежность.

Главную роль в уточняющей диагностике ТНО играют специальные методы обследования:

- магнитно-резонансная томография (МРТ);
- прямая ангиография (АГ).

Основные диагностические ошибки возникают при опухолях больших размеров – более 10 см. При УЗИ это происходит из-за ограниченности обзора области осмотра и невозможности получить изображение всей опухоли в совокупности ее взаимоотношений с окружающими органами и структурами. При РКТ – из-за визуализации опухоли только в одной поперечной (аксиальной) плоскости, что может “скрывать” степень ее взаимосвязи с выше- и нижележащими структурами. При АГ – из-за недостаточной васкуляризации (аваскулярности) опухоли и невозможности полноценной визуализации всех окружающих органов и структур, а также вследствие ограниченного количества ангиографических проекций. Многих этих недостатков лишена МРТ. Внедрение дуплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием позволило существенно повысить эффективность УЗИ, например при уточнении местной распространенности опухоли – до 84,4%.



Каждый из указанных методов позволяет в той или иной мере высказаться о морфологической природе опухоли: при компьютерной томографии можно с большой долей вероятности судить о жировой плотности опухоли, при липосаркомах – о различной степени дифференцировки.

На дооперационном этапе с помощью чрескожной тонкоигольной биопсии и под контролем РКТ или УЗИ, дающих возможность произвести взятие материала из



**Рис. 2. Компьютерная томограмма больного Л. с рецидивом забрюшинной липосаркомы. Вовлечение левой общей подвздошной артерии в опухоль**



**Рис. 3. Вид операционного поля больного Л. после удаления опухоли и ангиопластики**

разных, отличающихся по плотности участков опухоли, уточняется гистологическая структура новообразования. При различных по строению опухолях точность цитологической диагностики составляет 80–88%.

Цитологическое заключение необходимо для ответа на основной вопрос: доброкачественная опухоль или злокачественная. Даже без детального уточнения гистогенеза опухоли это может явиться ключевым моментом в выборе тактики лечения.

Алгоритм применения специальных методов диагностики:

1. Первичное обследование больных с подозрением на ТНО, первичная оценка ТНО и их рецидивов с помощью УЗИ.

2. МРТ для уточнения всех необходимых характеристик опухоли, степени вовлечения в процесс соседних органов и структур, сосудов.

3. Пункционная биопсия под контролем УЗИ или РКТ для морфологической верификации диагноза и установления степени злокачественности опухоли.

4. Оценка источников кровоснабжения и степени васкуляризации опухоли с помощью прямой ангиографии.

5. При рецидивах ТНО и при опухолях больших размеров (более 10 см) показано выполнение МРТ.

В каждом конкретном случае выбор оперативного доступа сугубо индивидуален и зависит от размеров и локализации опухоли, а также степени ее местного распространения.

При ТНО рекомендуется чрезбрюшинный подход, поскольку срединная лапаротомия позволяет провести полноценную ревизию брюшной полости и малого таза, оценить расположение опухоли и ее взаимоотношения с окружающими структурами, обеспечить подход к магистральным сосудам, визуально контролировать подлежащие органы и создать зону операционного воздействия, достаточную для удобства манипулирования. При массивных новообразованиях малого таза возможна комбинация с промежностным или чрезбрюшинным подвздошно-паховым доступом. Последний объединяет в одно операционное поле брюшную, подвздошную, паховую, а при необходимости – и бедренную область.

При мобилизации паховой связки у места прикрепления к лобковой кости создаются условия для подхода к опухоли с латерального и нижнего полюса, осуществляется визуальный контроль за подвздошными и бедренными сосудами, обеспечиваются адекватные условия для резекции инфильтрированных опухолью сосудов с одномоментным протезированием.

Обычно больные хорошо переносят описанную операцию и впоследствии каких-либо осложнений и нарушений двигательной активности нижних конечностей не наблюдается.

Также индивидуально определяется очередность этапов мобилизации. Обязательными являются рациональность и методичность всех действий хирурга, работа “от сосудов к опухоли”, “острым путем”, по межфасциальным пространствам, с соблюдением принципа “футлярности”.

Исходя из соображений радикализма, оптимальным можно считать экстракапсулярное выделение опухоли в едином блоке с окружающей клетчаткой и вовлеченными в процесс органами. Только таким путем возможно соблюдение принципа абластичности.

В зависимости от дооперационной диагностики и интраоперационных находок наш опыт лечения больных с тазовыми опухолями, вовлекающими крупные сосуды, позволил выработать следующий алгоритм (рис. 1).

В период с 2000 по 2012 год в хирургическом отделении абдоминальной онкологии ФГБУ “Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина” РАМН (ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) семи пациентам были выполнены резекционные вмешательства на магистральных сосудах в связи с их вовлечением в опухолевый процесс. У всех больных опухоль основным массивом располагалась в полости таза, таким образом, новообразования нами были отнесены к ТНО. Группа пациентов состояла из трех мужчин и четырех женщин в возрасте от 26 до 75 лет. Среди гистологических форм опухолей преобладали липосаркомы – четыре случая (из них опухоли с высокой степенью дифференцировки (G1) – два и с низкой степенью дифференцировки (G3) – два), лейомиосаркомы – два (G1 и G3) и один случай доброкачественной шванномы.

Оперативные вмешательства в радикальном объеме  $R_0$  выполнены четырем больным. В трех случаях причиной нерадикального характера операции послужило вращение опухоли в костные структуры.

В четырех случаях встречались рецидивные опухоли. Размеры опухоли находились в пределах от 10 до 50 см в диаметре.

Двум мужчинам, наблюдавшимся до госпитализации в других клиниках, выполнены эксплоративные лапаротомии (опухоль признаны нерезектабельными в связи с инвазией сосудов), один пациент получил химиотерапию.

У одной больной при первом оперативном вмешательстве выполнена резекция левой наружной подвздошной артерии с анастомозом “конец-в-конец”. При рецидиве опухоли с вовлечением аорты нами выполнено второе оперативное вмешательство с резекцией брюшного отдела аорты (ниже почечных сосудов) и наружных подвздошных артерий (НПА) с протезированием.

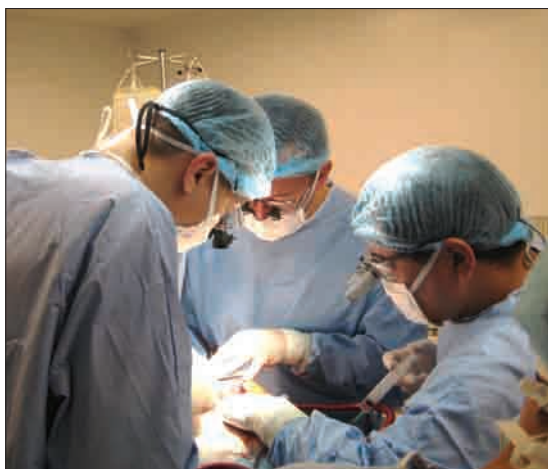
Всего выполнено семь вмешательств на подвздошных артериях: две резекции с анастомозом “конец-в-конец” и пять протезирований, одно вмешательство на наружной подвздошной вене (протезирование) и одно на аорте (резекция с реконструкцией бифуркационным протезом).

Распространение опухоли на соседние органы встретилось у пяти пациентов. У одной больной неорганической лейомиосаркомой с вовлечением правых общих подвздошных сосудов до операции выявлены метастазы в левой доле печени, в связи с чем первым этапом выполнена расширенная левосторонняя гемигепатэктомия, а спустя месяц

вторым этапом – удаление опухоли с резекцией сосудов и их протезированием.

Таким образом, на момент оперативного вмешательства основная доля больных имела выраженный местнораспространенный опухолевый процесс в брюшной полости с вовлечением соседних органов и магистральных сосудов.

В комплекс диагностических мероприятий, помимо ультразвукового исследования, обязательно входили МСКТ-ангиография и прямая



ангиография, позволяющие получить необходимую информацию о распространенности опухолевого процесса, а также о вовлеченности соседних органов и магистральных сосудов.

Реконструкция резецированной артерии по типу “конец-в-конец” осуществлялась с использованием шовного материала Prolen 4/0. Протезирование НПА выполнялось сосудистым протезом PTFE фирмы Gortex, аорты – бифуркационным гофрированным протезом той же фирмы.

Перед остановкой кровотока всем пациентам вводился нефракционированный гепарин в дозе 5000 ЕД.

При возникновении массивного интраоперационного кровотечения для восполнения кровопотери использовалась аутоинфузия собственных эритроцитов, собранных аппаратом Cell-Saver.

Двум пациентам были сделаны операции без резекции смежных органов с первичными опухолями, причем у одного из них при возникновении в последующем рецидива выполнено комбинированное оперативное вмешательство.

Среди удаленных органов были почки – в двух случаях, надпочечник – в одном случае, придатки матки – в двух случаях, толстая кишка – в одном случае, червеобразный отросток – в двух случаях, и в двух случаях была выполнена резекция мочеточника, при этом в одном из них без первичного анастомоза, с формированием наружной пиелостомы.

Все пациенты были оперированы из срединного лапаротомного доступа, который обеспечивает адекватную экспозицию опухоли, смежных органов и сосудов, особенно при необходимости манипуляций в полости малого таза, а также позволяет выполнить любой объем резекции и реконструкции органов и сосудов.

Конечная оценка местной распространенности опухолевого процесса и его резектабельности осуществлялась лишь при максимально возможной мобилизации опухоли – так называемой острой ревизии. При этом доступ к забрюшинно расположенным опухолевым узлам начинался с мобилизации толстой кишки по правому или левому фланку и желательнo с сохранением сосудов, питающих кишку. Обязательным также являлось выделение крупных магистральных сосудов выше и ниже вовлеченного в опухоль сегмента и их контроль с помощью турникетов.

Важным этапом мобилизации структур забрюшинного пространства является контроль мочеточников и нервных стволов, в частности бедренного нерва. Мочеточник на стороне поражения по возможности катетеризируется до операции.

При резекции наружной подвздошной артерии внутренняя подвздошная артерия всегда перевязывалась.

Несмотря на все возможности предоперационной диагностики, окончательный объем операции становится ясным только во время самой процедуры, и, кроме того, ситуация усугубляется отсутствием стандартных подходов к выполнению подобных вмешательств.

В ближайшем послеоперационном периоде – в течение 30 суток после хирургического вмешательства – не было ни одного летального исхода.

Из вышеизложенного следует вывод: местнораспространенный опухолевый процесс при Н30 с вовлечением магистральных сосудов малого таза и смежных органов не является причиной отказа от операции и удовлетворительно переносится больными. Это приобретает особое значение в связи с отсутствием реальной альтернативы хирургическому лечению данного контингента больных.

В качестве примера успешного лечения больного с рецидивом забрюшинной липосаркомы можем привести историю болезни пациента Л. 56 лет. Больной был дважды оперирован (в 2008 и 2011 годах): первый раз по поводу липомы семенного канатика, второй – в связи с опухолью больших размеров с вовлечением левой почки (выполнено удаление опухоли с нефрэктомией). Через несколько месяцев выявлен рецидив опухоли и больной направлен в ФГБУ РОНЦ им.Н.Н. Блохина

РАМН. Компьютерная томография выявила опухоль размером до 20 см, смещающую аорту кверху, с вовлечением бифуркации аорты, левой подвздошной артерии и тесным прилеганием к правой подвздошной артерии (рис. 2). Выполнено удаление рецидивной опухоли, резекция левых общих подвздошных сосудов, протезирование левой общей подвздошной артерии с формированием сосудистого анастомоза между правой общей подвздошной артерией и дистальным фрагментом левой общей подвздошной артерии, гемиколэктомия, аппендэктомия (рис. 3). Данный пример демонстрирует оправданный расширенный объем операции в случаях, ранее считавшихся нерезектабельными.

Судьба всех оперированных больных была прослежена в отдаленном периоде. На декабрь 2012 года двое пациентов скончались от прогрессирования заболевания в сроки 20 и 18 месяцев после нерадикальной ( $R_2$ ) операции и радикальной ( $R_0$ ) резекции.

В настоящее время двое пациентов после  $R_0$  резекции живы: без прогрессирования в течение 34 и 9 месяцев после удаления липосаркомы (G3) и доброкачественной шванномы соответственно. Так, один пациент жил в течение 33 месяцев после удаления липосаркомы (G1) с рецидивом в области бифуркации аорты и конfluence нижней полой вены, причем это обострение возникло через 9 месяцев после операции.

Двое других больных после  $R_2$  операций тоже живы: без прогрессирования в сроки 14 и 9 месяцев после удаления липосаркомы G1 и G3 соответственно.

У всех пациентов, которым выполнено протезирование сосудов, полностью сохранена их проходимость.

Отдаленные результаты говорят о том, что даже при нерадикальном характере оперативного вмешательства возможен длительный безрецидивный период.

#### Выводы:

1. Хирургическое вмешательство при лечении тазовых неорганных опухолей с вовлечением магистральных сосудов является единственным радикальным методом лечения.
2. У пациентов с тазовыми опухолями инвазия магистральных артериальных и венозных сосудов не является противопоказанием к выполнению оперативных вмешательств.
3. Комбинированные ангиопластические вмешательства позволяют получить длительный безрецидивный период даже после циторедуктивных операций. ■

## Госплан по ранней диагностике и лечению онкологических заболеваний

Около половины стран мира все еще не имеет государственного плана по профилактике, ранней диагностике и лечению онкологических заболеваний, говорится в пресс-релизе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).



В первую очередь речь идет о беднейших странах планеты. Например, в Африке такую финансируемую из госбюджета программу имеют только 17% стран.

Кроме того, менее чем в половине стран ведется национальный регистр раковых заболеваний, в котором отражается статистическая информация о количестве онкологических больных, разновидностях рака, что очень важно для выработки государственной политики в области борьбы с раком.

Рак остается лидером среди причин смертности в мире. Согласно данным ВОЗ, в 2008 году от онкологических заболеваний умерли 7,6 млн человек, каждый год диагностируется 13 млн новых случаев рака. Более двух третей от этого количества – в странах третьего мира. Эксперты ВОЗ полагают, что по крайней мере трети смертей можно было бы избежать, исключив такие отягчающие факторы, как курение, алкоголизм, лишний вес и инфекции. Кроме того, на статистику влияет низкий в развивающихся странах уровень ранней диагностики таких ныне излечимых видов рака, как рак груди, шейки матки и прямой кишки.

Рак должен перестать быть смертным приговором в любой точке планеты, так как в настоящее время уже разработаны методы предотвращения и лечения многих типов онкологических заболеваний. ■

Источник: МЕДПОРТАЛ  
(<http://medportal.ru>)



## Неврология

Людмила Черникова

заведующая отделением  
нейрореабилитации  
и физиотерапии  
ФГБУ “Научный центр  
неврологии” РАМН,  
д.м.н., профессор



# Новые подходы к нейрореабилитации: интерфейс мозг – компьютер

Олеся Мокиенко

аспирант лаборатории  
математической нейробиологии  
обучения ФГБУ “Институт  
высшей нервной деятельности  
и нейрофизиологии” РАН

Александр Фролов

заведующий лабораторией  
математической нейробиологии  
обучения ФГБУ “Институт  
высшей нервной деятельности  
и нейрофизиологии” РАН,  
д.б.н., профессор

## УСТРОЙСТВО И РАЗНОВИДНОСТИ ИНТЕРФЕЙСА МОЗГ – КОМПЬЮТЕР

С тех пор как в начале XX века на основе исследований Ганса Бергера была разработана электроэнцефалография, умы многих ученых озарила идея о возможности считывания мыслей человека при помощи регистрации активности мозга. Последние достижения в области разработки и усовершенствования датчиков и увеличения вычислительной емкости компьютеров привели к созданию в 1970-х годах интерфейсов мозг – компьютер (ИМК), по-английски – brain-computer interface (BCI). Эти системы позволяют осуществлять прямое преобразование данных об электрической или метаболической активности мозга человека или животного в сигналы управления внешним техническим устройством.

Существуют интерфейсы, в которых в качестве сигналов, отражающих активность мозга, используются электрокортикограмма (ЭКОГ) или импульсная активность нейронов, регистрируемых одним или множеством вживляемых в ткань мозга микроэлектродов. Эти системы являются инвазивными. В неинвазивных интерфейсах производится регистрация электро- (ЭЭГ) или магнитоэнцефалограммы (МЭГ). Последними разработками в данном направ-

лении стали интерфейсы, основанные на применении функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) или спектроскопии в ближней инфракрасной области.

В последние годы ИМК активно разрабатывают для применения в нейрореабилитации. Существует два основных направления разработки интерфейсов для этой цели. Первое направление касается разработки так называемых вспомогательных (assistive) интерфейсов, которые могут оказаться единственным каналом общения с окружающим миром для больных с выраженными двигательными нарушениями в работе конечностей или мимической мускулатуры. Пациенты с помощью интерфейса могли бы управлять роботизированным протезом руки, инвалидной коляской, функциональной электростимуляцией (ФЭС), специфически активирующей парализованные мышцы, и прочими внешними техническими устройствами. В последнее время особое внимание уделяется разработке другого направления применения ИМК – так называемых восстановительных (restorative) интерфейсов, обучение с помощью которых могло бы, благодаря биологической обратной связи, способствовать реорганизации коры головного мозга при ее повреждениях.

В общем случае схема ИМК следующая. Сигналы активности мозга регистрируются с поверхности головы или с помощью вживляемых электродов. С помощью компьютерной обработки из полученных сигналов выделяются компоненты, значимые для управления внешним устройством. Затем происходит преобразование этих компонентов и формирование команды, передаваемой на внешнее устройство, например монитор компьютера, обеспечивающий выбор нужного слова или буквы, манипулятор инвалидной коляски или протез руки (рис. 1). В ИМК, как правило, также входит система, поставляющая мозгу информацию о результатах выполнения команды.

## ИНВАЗИВНЫЕ ИМК

В середине 1990-х годов после многолетних экспериментов на животных начались исследования по применению ИМК для восстановления слуха, зрения или двигатель-

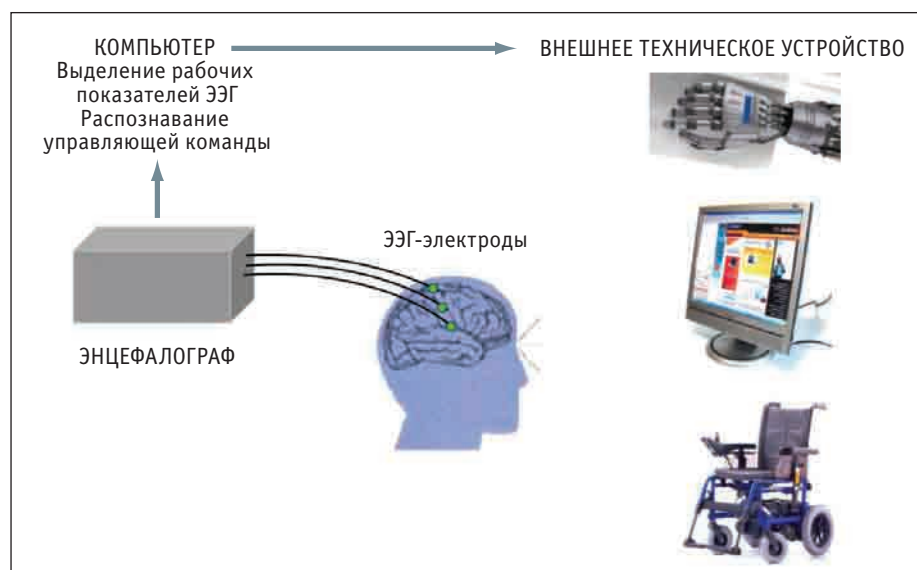


Рис. 1. Общая схема системы “Интерфейс мозг – компьютер” на примере ЭЭГ-ИМК

ных функций у людей. При этом для восстановления зрительной или слуховой функции использовались ИМК, обеспечивающие одностороннюю передачу информации от компьютера к мозгу, а для восстановления двигательной функции – от мозга к компьютеру.

Исследователи из Университета Эмори в Атланте F. Kennedy и R. Vaкау в 1998 году впервые установили имплантат в головной мозг человека с целью восстановления дви-

жущими их приборами. Кроме того, исследователи показали, что с помощью ИМК, путем подачи сигнала от мозга стимулятору мышцы, возможна активация движений в парализованной конечности.

В 2005 году двум пациентам с тетраплегией в первичную моторную кору были имплантированы чипы BrainGate из 96 микроэлектродов (рис. 2). Было показано, что даже через три года после травмы спинного мозга намерение совершить движение рукой мо-

гли бы стать новыми ценными нейротехнологиями для восстановления независимости людей с тетраплегией.

В исследованиях менее инвазивного подхода – эпидурально имплантированной сети электродов было показано, что для обучения контролю перемещения курсора с помощью такого интерфейса требуется всего несколько минут. Основанный на ЭКоГ интерфейс, кроме лучшего топографического разрешения по сравнению с неинвазивными подходами, обладает лучшим соотношением между сигналом и шумом из-за отсутствия электромиографического зашумления и других артефактов. Количество степеней свободы, которого можно добиться с помощью ЭКоГ-сетки путем декодирования потенциалов локального поля, связанных с движением, пока неизвестно и является вопросом исследований.

#### НЕИНВАЗИВНЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ИМК

Выделить сигналы мозга и расшифровать их в режиме реального времени с помощью неинвазивных методов регистрации активности мозга – задача весьма трудная, но выполнимая. Средняя скорость связи, достигаемая при неинвазивном ИМК у людей, колеблется в пределах 5–25 бит в минуту, то есть за это время может быть правильно классифицировано до 25 бинарных выборов.

Сигналами, отражающими активность мозга, в данном случае могут быть ЭЭГ-, МЭГ-, BOLD-сигналы и т.д. Однако наибольшее число исследований касается использования электрических сигналов. Для регистрации МЭГ или распределения интенсивности кровотока в мозге требуется громоздкое и дорогостоящее оборудование.

Проведены исследования, в которых пациенты с синдромом locked-in обучались воспроизводить положительные или отрицательные медленные корковые потенциалы (МКП) по команде звуковым знаком. После достижения более чем 70%-ного воспроизведения на экране компьютера представлялись буквы или слова. Отдельная буква выбиралась путем произвольного возникновения медленных корковых потенциалов в ответ на ее предъявление на мониторе. Более 40 пациентов с боковым амиотрофическим склерозом на различных этапах заболевания обучались контролировать МКП с помощью интерфейса, в конечном итоге 7 из этих пациентов с locked-in синдромом смогли продолжать использовать эту технологию.

Другим проверенным ЭЭГ-сигналом для управления ИМК стал P300 на основе связанных с событиями потенциалов мозга. В то время как управлению медленными

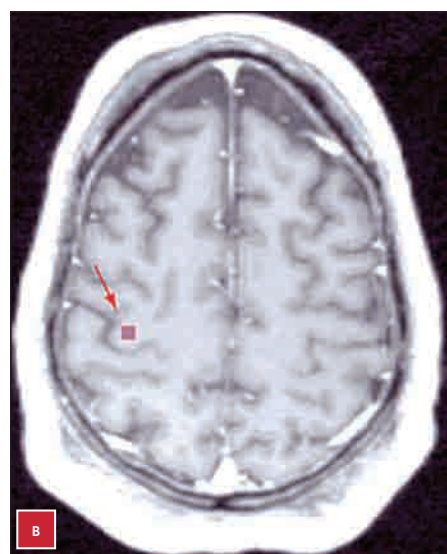
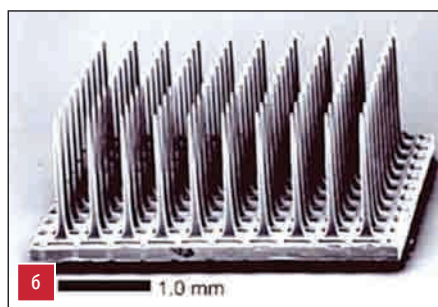


Рис. 2. Инвазивный интерфейс мозг – компьютер: а – датчик BrainGate; б – микрофотография датчика с электродами, 96 из которых регистрируют активность нейронов; в – место имплантации датчика (прецентральная извилина); г – первый больной тетраплегией, которому была вживлена система BrainGate

гательной функции. Пациентке, страдающей боковым амиотрофическим склерозом с синдромом locked-in, были вживлены нейротрофические электроды, и в течение нескольких месяцев производилась запись активности нейронов ее головного мозга. Пациентка смогла контролировать нейронные сигналы, передавая тем самым команды внешнему устройству. Это были сигналы с двумя степенями свободы, по типу “включение-выключение”. Данное исследование стало важным шагом в поиске методов, предоставляющих пациентам с синдромом locked-in возможность управлять окружа-

дурует импульсную активность нейронов. Исследователями были разработаны декодирующие устройства, предоставляющие возможность “нейронным курсором” открывать электронную почту и управлять такими внешними техническими устройствами, как телевизор. Кроме того, после нескольких тренировок пациенты с тетраплегией при помощи интерфейса могли манипулировать протезом и выполнять элементарные действия с многосуставной роботизированной рукой.

Результаты этих исследований показали, что протезы, управляемые активностью нейронов коры головного мозга,

корковыми потенциалами и сенсорно-моторными ритмами обучаются посредством зрительной и слуховой обратной связи (часто необходимо до 10 тренировочных сессий, прежде чем будет достигнут надежный контроль), для Р300-ИМК не обязательна интенсивная подготовка. Скорость передачи информации в Р300-ИМК может достигать 20–25 бит в минуту, но требует очень высокого уровня внимания, что часто не удается людям с неврологическими или психическими расстройствами.

Сенсорно-моторные ритмы (СМР) являются одним из наиболее изученных ЭЭГ-сигналов, используемых для неинвазивного контроля ИМК. Открытие СМР восходит к 1950-м годам. По предложению Gastaut ритм в диапазоне 8–13 Гц над первичными областями соматосенсорной и двигательной коры в отсутствие сенсорного входа или движения получил название  $\mu$ -ритма. В зависимости от местоположения, частоты и реакции на сенсорные вход или выход были выделены различные компоненты  $\mu$ -ритма. Движение или подготовка к движению некоторого исполнительного органа обычно сопровождаются уменьшением (или десинхронизацией, связанной с событием)  $\mu$ - и  $\beta$ -ритмов в корковых представительствах этого органа. В исследовании с участием пациентов, перенесших инсульт, также было показано, что при представлении движения и при его выполнении задействованы в основном компоненты нижних частот  $\beta$ -ритма (16–22 Гц) и  $\mu$ -ритма (9–14 Гц) как для здоровой, так и для парализованной руки. Увеличение  $\mu$ -ритма, то есть синхронизация, связанная с событием, наблюдается после движения и во время расслабления.

Открытие таких явлений, как десинхронизация и синхронизация ритма, послужило основой для разработки ИМК. Имеется несколько соображений, почему именно  $\mu$ - и  $\beta$ -ритмы являются наиболее перспективными для использования в ИМК. Во-первых, они ассоциируются с областями мозга, которые наиболее прямо связаны с моторным выходом. Во-вторых, десинхронизация  $\mu$ -ритма не требует реальных движений, а только их воображения. Таким образом, естественным типом ментальной деятельности, который может быть распознан в системе ИМК, является просто представление движения какого-либо исполнительного органа. В-третьих, представления движений разных органов создают разное распределение активности по поверхности коры и, соответственно, разные пространственные паттерны ЭЭГ, что облегчает задачу классификатора интерфейса.

Как важный шаг для развития вспомогательных и восстановительных ИМК-систем, основанных на регистрации СМР, нескольки-

ми группами ученых был проведен ряд исследований с целью определить, способны ли пациенты, перенесшие инсульт, научиться контролировать свой  $\mu$ -ритм.

В 2003 году группа под руководством Pfurtscheller представила ИМК на основе регистрации сенсорно-моторного ритма. Благодаря модуляции СМР парализованный пациент мог во время мысленного представления сжатия руки контролировать это движение через функциональную электростимуляцию.

Для предварительного исследования, проведенного Meng с коллегами в 2008 году, был разработан интерфейс, также позволяющий управлять стандартной функциональной электростимуляцией ЭЭГ-сигналами при намерении пользователя совершить движение кистью. Исследователи предположили, что в соответствии с теорией двигательного обучения такое активное участие пациента будет иметь большое значение для двигательной реабилитации. В данном исследовании приняли участие два пациента с постинсультным гемипарезом. После 10 сеансов тренировки количество ошибок управления интерфейсом составляло менее 20%. Но данных об эффективности применения данной технологии для восстановления функции руки не приведено.

Daly с соавторами описывает случай успешного овладения пациентом навыком управлять функциональной электростимуляцией на основе модуляции СМР-ритма, что сопровождалось улучшением двигательной функции. Больной в возрасте 43 лет через 10 месяцев после инсульта с поражением, затрагивающим корковую и подкорковую области лобной и теменной доли слева, прошел 9 сеансов ИМК-тренинга в течение 3 недель. Во время тренингов пациент должен был либо представлять, либо пытаться совершать движения пальцами на пораженной стороне. При этом устойчивая десинхронизация СМР-ритма преобразовывалась в активацию устройства ФЭС. До тренинга больной не мог активно разгибать пострадавший указательный палец. Во время сеансов ИМК он достиг хорошего контроля воспроизведения и восстановил разгибание указательного пальца на 26° после девятой сессии.

Ang с коллегами проводили контролируемое исследование с участием 8 здоровых добровольцев и 35 пациентов с постинсультным гемипарезом. Цель исследования заключалась в сравнении способности здоровых людей и пациентов, перенесших инсульт, управлять внешним техническим устройством с помощью технологии ИМК. Показано, что обучаемость для группы больных и здоровых людей сопоставима. К тому же не выявлено корреляции между успешнос-

тью выполнения задания и степенью неврологического дефицита по шкале Fugl-Meyer.

Интерфейсы могут служить не только вспомогательными технологиями, позволяющими управлять роботизированным аппаратом, функциональной электростимуляцией или другим внешним техническим прибором. Возможно также применение ИМК в качестве восстановительных технологий, индуцирующих процессы нейропластичности в ЦНС. Внедрение восстановительных ИМК в клиническую практику тесно связано с развитием и успехами технологии биологической обратной связи (БОС) и ее использованием для целенаправленного афферентного или эфферентного регулирования мозговой деятельности, что имеет некоторый положительный эффект в лечении различных неврологических и психических расстройств. При использовании интерфейсов с БОС субъекты в режиме реального времени получают визуальную, слуховую или тактильную информацию об активности головного мозга и им дается задание добровольно изменить, например, определенный тип ЭЭГ. Обратная связь содержит информацию о степени успеха в управлении активностью мозга. Эффективность БОС на основе модуляции собственного ЭЭГ-ритма также показана при эпилепсии, синдроме дефицита внимания и гиперактивности, хроническом болевом синдроме и полном параличе после инсульта.

Согласно результатам исследования Platz, способность к десинхронизации СМР в области пораженного полушария во время острой и подострой фаз инсульта коррелирует со степенью восстановления двигательной функции. Это согласуется с исследованиями фМРТ, проведенной у пациентов, перенесших инсульт, которые предполагают связь повышенной активности в первичной моторной коре на стороне поражения с функциональным восстановлением, в то время как вовлечение контрлатеральной очагу поражения моторной коры во время движения пострадавшей руки было связано с плохим двигательным восстановлением. Таким образом, предполагается, что восстановительные интерфейсы на основе БОС, во-первых, способствуют более адекватной активации ЦНС и, во-вторых, индуцируют пластичность ЦНС, что способствует восстановлению нормального управления движением, возможно, посредством переключения нейронов и укрепления синапсов ослабленных или ранее ингибированных моторных сетей.

О применении основанного на регистрации МЭГ-сигналов ИМК для управления курсором на экране и одновременно ортезом, зафиксированным на парализованной руке, сообщают Vuch с коллегами. В исследование

были включены 8 пациентов с постинсультной пlegией руки. У всех больных было подтверждено наличие одного очага подкорковой, корковой или смешанной локализации, давность заболевания составляла минимум год. Было проведено от 13 до 22 тренировок. Суть задания пациенту заключалась в том, чтобы переместить курсор на мониторе по направлению к цели с помощью произвольного модулирования амплитуды  $\mu$ -ритма, возникающего в сенсомоторной области

мипарезом, перенесший субкортикальное кровоотечение, получил три блока тренинга с применением ИМК в сочетании с физическими тренировками в течение 12 месяцев. До тренинга у пациента не было активных движений пальцами, в быту он зависел от помощи окружающих и передвигался в инвалидной коляске на расстояния больше чем полмили. Каждый реабилитационный блок состоял из 30-дневных тренировок с применением интерфейса, основанного на регис-

ализации. Анализ психофизиологического взаимодействия показал, что активность премоторной коры коррелировала с активностью первичной и вторичной сенсомоторной области на стороне повреждения. На основе результатов обследования спинного мозга было сделано предположение, что передние волокна кортико-спинального тракта, начинающиеся в передней части первичной моторной коры (M1) или в премоторной коре, могли играть роль в наблюдаемом кли-

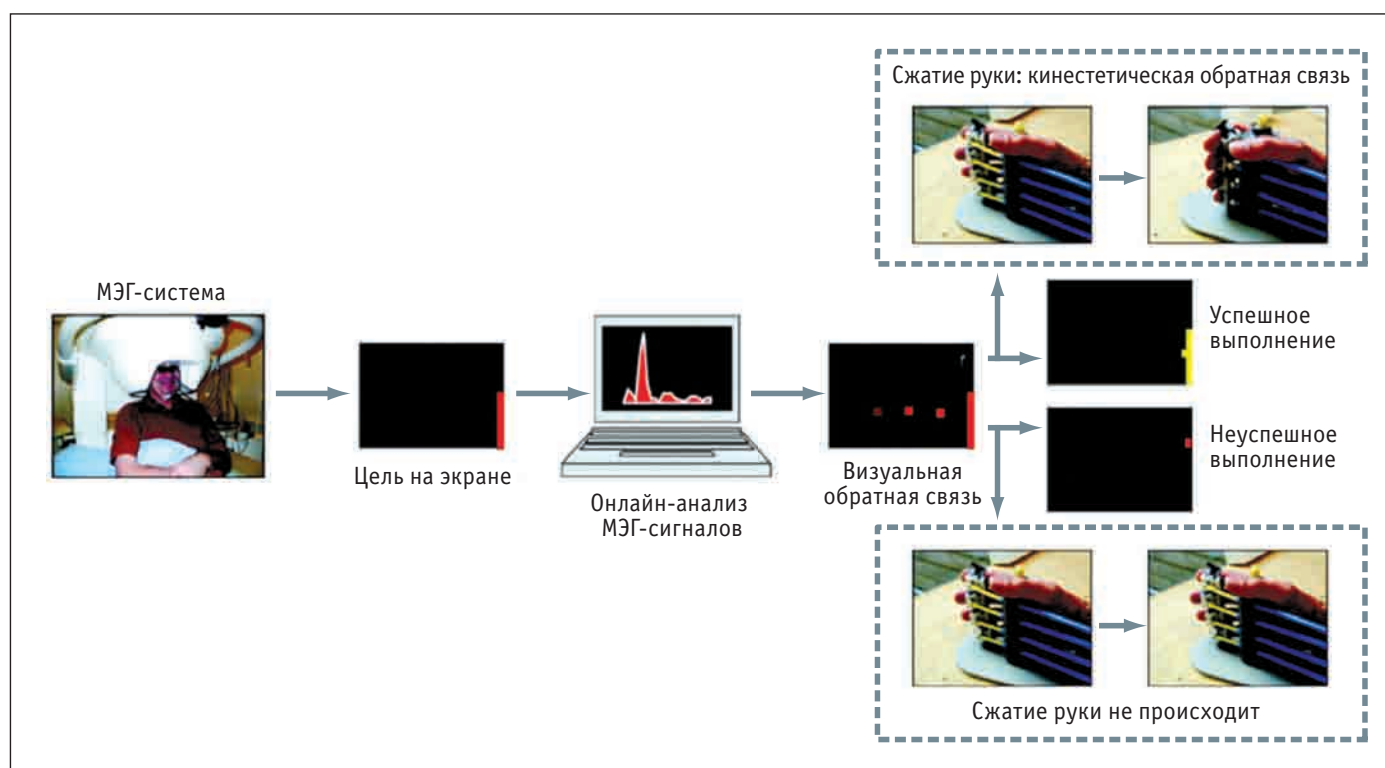


Рис. 3. Интерфейс, основанный на регистрации МЭГ-сигналов с предоставлением визуальной и кинестетической обратной связи

кору при намерении совершить движение. То есть десинхронизация  $\mu$ -ритма преобразовывалась в движение курсора на экране. Пациенты с помощью визуальной и кинестетической обратной связи получали информацию об активности головного мозга. При успешном выполнении задания происходило сжатие ортеза, прикрепленного к парализованной руке (рис. 3). После тренинга успешное выполнение задания наблюдалось у 6 из 8 больных, что было связано с увеличением специфичности модуляции  $\mu$ -ритма, регистрируемого с датчиков, расположенных ипсилатерально очагу поражения. Тем не менее движение руки без ортеза не улучшилось, то есть функциональное восстановление не наблюдалось.

Совсем недавно были опубликованы результаты исследования, в котором сочетались обучение управлению ИМК и целенаправленная физическая терапия у постинсультного пациента. Больной в возрасте 67 лет с ге-

трации СМР. Для первого блока было использовано 275 МЭГ-датчиков, во втором и третьем блоках регистрировались ЭЭГ-сигналы. В ходе исследования неоднократно оценивали двигательную функцию руки, походку (используя шкалы Fugl-Meyer (FMA), Wolf Motor Function Test (WMFT) и Ashworth) и реорганизацию мозга. Через год показатели по FMA, WMFT и Ashworth улучшились в среднем на 46,6%. Пациент уже мог разжимать кисть парализованной руки и самостоятельно проходить расстояния более полмили. Анализ спектральных амплитуд данных МЭГ, отражающих активность коры головного мозга, показал значительно более выраженную десинхронизацию СМР пораженного полушария во время представления движения и его выполнения. Для оценки нейропластических изменений параллельно с клинической оценкой применялся метод мультимодальной нейровизуализации на основе фМРТ и диффузионно-тензорной методики визу-

ническом улучшении. Выявлена повышенная активность в дорсальной премоторной области и дополнительных моторных областях на стороне повреждения в конце последнего блока терапии. На основании полученных данных авторы предположили, что тренинг с ИМК на основе регистрации СМР в сочетании с целенаправленной физиотерапией мог вызывать полезные нейропластические изменения в прилегающих к зоне повреждения областях, что способствовало восстановлению двигательной функции.

В другом исследовании участвовали пациенты в подостром и хроническом периодах инсульта с преимущественно подкорковым поражением головного мозга, которые прошли 12 сеансов реабилитации либо с роботизированными устройствами ( $n = 10$ ), либо с ИМК ( $n = 8$ ) в течение 4 недель. У больных первой группы к парализованной руке прикреплялось роботизированное устройство (MIT-Manus). Участникам было поруче-

но двигать паретичной рукой в соответствии с целью, представленной на экране перед ними. Если пациент не мог выполнять движения сам, робот оказывал помощь и активно направлял руку пациента к цели. В группе ИМК движения производились, только если во время исследования можно было выявить десинхронизацию сенсомоторного ритма над пораженным полушарием. Успехи обеих групп оценивались клинически с помощью шкалы FMA до и после тренировки. До начала тренинга показатели FMA варьировали от 4 до 61 баллов. У группы ИМК было большее улучшение и результат через 2 месяца после реабилитации был лучше.

С целью проверить возможность применения реабилитационной программы, включающей физические упражнения и тренировку с применением восстановительного ИМК, учеными из Ирландии было проведено исследование, в котором приняли участие 5 пациентов с постинсультным гемипарезом. У больных было до 12 тренировочных 30-минутных сеансов с применением ИМК дважды в неделю в течение 6 недель. Задание заключалось в воображении сжатия руки; обратная связь представлялась визуально, в виде движения объекта на экране. Об эффективности биологической обратной связи при использовании ИМК судили по показателю точности классификации. Для оценки восстановления функции верхней конечности использовали набор выходных параметров, включая балл по тесту ARAT и силу захвата, регулярно оценивался уровень усталости и настроение. У всех пациентов наблюдалось улучшение хотя бы одного из учитываемых выходных параметров. Авторы сделали вывод, что применение ИМК для воображения движения является пригодным для включения в протокол постинсультной реабилитации методом, который сочетает и физические упражнения, и тренировку воображения движения под контролем ИМК.

В последнее время также разрабатываются ИМК на основе регистрации BOLD-сигнала с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии. В 2003 году Weiskopf, Virbaumer и другие предположили, что система фМРТ-ИМК могла бы быть действенным средством для лечения различных заболеваний. Было показано, что внутрикорковая активность тесно связана с локальным изменением кровотока и BOLD-сигналом и что сознательная регуляция BOLD-активности в корковых и подкорковых областях, таких как миндалины, передняя поясная, островки и парагиппокампальная извилина, влечет за собой перестройку связей между этими областями. Также было показано, что использование фМРТ-ИМК в режи-

ме реального времени может повлиять на восприятие боли.

Спектроскопия в ближней инфракрасной области является неинвазивным методом, основанным на оценке изменения метаболизма головного мозга. Используя несколько пар или каналов источников и детекторов излучения, работающих на двух или более дискретных длинах волн в ближнем инфракрасном диапазоне (700–1000 нм), можно определить церебральную оксигенацию и кровотоков в отдельных районах поверхности коры. Степень интенсивности регионального мозгового кровотока превосходит увеличение регионального церебрального метаболизма кислорода, в результате чего во время повышенной потребности в кислороде уменьшается уровень дезоксигемоглобина в венозной крови. Таким образом, в активированных областях мозга можно определить увеличение общего гемоглобина и оксигемоглобина, сопровождающееся снижением дезоксигемоглобина. Последние разработки портативных систем делают спектроскопию в ближней инфракрасной области перспективным методом для разработок и исследований неинвазивного ИМК.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований применения ИМК в клинике дают основания полагать, что данной технологией могут овладеть пациенты с неврологическими нарушениями. Для дальнейшей оценки потенциальной роли вспомогательной и восстановительной технологии ИМК в реабилитации пациентов с неврологическими заболеваниями необходимы более крупные контролируемые клинические исследования, следует определить и хорошо описать анатомические и функциональные предпосылки для успешного обучения контролю ИМК и механизмы, лежащие в основе клинических улучшений. Поскольку не все люди успешно обучаются управлению внешними техническими устройствами с помощью ИМК, стратегии улучшения процесса обучения представляли бы особый интерес. Таким образом, чтобы ИМК стали более совершенными и нашли признание в клинической практике, необходимы совместные усилия разработчиков и деятелей фундаментальной науки. Дальнейшие разработки систем ИМК будут вестись на основе более глубокого изучения нейрофизиологических свойств и особенностей “поведения” соответствующих зон головного мозга. Это позволит значительно расширить диапазон команд управления. Также необходима разработка новых, более простых и удобных для пациентов сенсорных технологий снятия электроэнцефалограмм, и с этой целью создают беспроводные электроды. ■

## Бактерии, влияющие на работу мозга

В ходе исследования медицинских специалистов из ряда университетов США было обнаружено, что функционирование мозга здоровых женщин в последнее время изменилось в лучшую сторону из-за частого потребления пробиотиков в йогуртах. Оказывается, бактериальная среда в кишечнике может влиять на мозговую деятельность. Добавки в диете и специальные препараты действительно могут улучшить функционирование мозга.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что определенный состав йогурта может фактически изменить то, как наш мозг реагирует на все окружающее. В данном случае старая поговорка “Ты – то, что ты ешь” приобретает совсем новое значение.

Специалисты установили, что мозг посылает определенные сигналы кишечнику, и это объясняет, почему стресс может являться причиной проблем желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем эта связь работает и в обратную сторону.

В общей сложности в исследовании приняли участие 36 женщин в возрасте от 18 до 55 лет. Ученые поделили участниц на три группы. В первую вошли женщины, которые потребляли один йогурт, в состав которого входила смесь различных пробиотиков, два раза в день в течение четырех недель. Во второй группе участницы потребляли молочные продукты без пробиотиков, а в третьей не потребляли никаких молочных продуктов.

Для определения состояния мозга ученые провели каждой участнице магнитно-резонансную томографию до и после тестового периода. Женщины должны были просматривать фотографии с изображением сердитых или испуганных лиц людей и сравнивать их с другими аналогичными фотографиями.

Это было сделано для того, чтобы проанализировать реакцию аффективных и когнитивных областей мозга на визуальные образы.

В результате было обнаружено, что у участниц, которые потребляли йогурты с пробиотиками, наблюдалась малая активность в соматосенсорной и островковой коре мозга, которая отвечает за ощущения тела и эмоции.

Данное исследование показало, что пробиотики влияют не только на обмен веществ, но и на функционирование мозга, заключают эксперты. ■

Источник: MedLinks  
(<http://www.medlinks.ru>)



Сергей  
Иллариошкин

заместитель директора  
ФГБУ “Научный центр  
неврологии” РАМН  
по научной работе,  
д.м.н., профессор



# Транскраниальная сонография в диагностике паркинсонизма

Екатерина  
Федотова

научный сотрудник  
5-го неврологического  
отделения  
ФГБУ “Научный  
центр неврологии”  
РАМН, к.м.н.

Андрей  
Чечёткин

старший научный  
сотрудник лаборатории  
ультразвуковых  
исследований ФГБУ  
“Научный центр  
неврологии” РАМН,  
д.м.н.

**Б**ольная Паркинсона (БП) является вторым по частоте нейродегенеративным заболеванием человека, которое встречается с частотой 150–250 случаев на 100 тыс. населения, или в 2–4% среди лиц старше 65 лет. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, общее число больных болезнью Паркинсона в мире составляет около 3,7 млн. Ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев болезни. Предполагается, что в ближайшие 25 лет число людей, страдающих БП, может удвоиться, что приведет к значительному увеличению экономических затрат национальных систем здравоохранения и семей пациентов. Это ставит БП в разряд не только медицинских, но и социально-экономических проблем.

Сложность дифференциальной диагностики БП (особенно в дебюте болезни), а также необходимость диагностики доклинических стадий требуют поиска информативных инструментальных методов исследования. В последние годы в этой связи все больше внимания уделяется ультразвуковому исследованию (УЗ) структур головного мозга – транскраниальной сонографии (ТКС). В 1995 году G. Vesker с соавторами было опубликовано первое описание применения ТКС у пациентов с БП. В работе был выявлен характерный для БП феномен – гиперэхогенность черной субстанции (ГЧС). Это сообщение поначалу встретило значительный скептицизм в научном обществе, так как метод считается достаточно субъективным и, кроме того, на тот момент другие нейровизуализационные методы не находили каких-либо изменений при БП. Однако практика последнего десятилетия не только показала, что феномен ГЧС является основным, наиболее надежным и воспроизводимым УЗ-биомаркером БП на всех стадиях заболевания, но и убедительно продемонстрировала расширение сферы диагностического применения ТКС при других экстрапирамидных расстройствах, что помогло раскрыть новые аспекты их патогенеза.

Физические принципы ТКС, основанные на отражении УЗ-волн от неоднородных структур, обладающих различным акустичес-

ким сопротивлением (В-режим), позволяют выявлять характерные изменения черной субстанции, шва мозга, базальных ганглиев, ядер мозжечка, которые невозможно определить другими нейровизуализационными методами с другими физическими принципами получения изображения. Преимуществами метода ТКС являются неинвазивность, широкая доступность в клинической практике, короткое время исследования, возможность проведения неограниченного количества исследований без риска для здоровья пациента и относительно невысокая стоимость исследования. Кроме того, ТКС не зависит от двигательной активности пациентов, что особенно важно для больных с экстрапирамидными расстройствами и гиперкинетической активностью. В связи с этим ТКС представляется перспективным инструментальным методом для скрининга и рутинной диагностики заболеваний. Однако методика имеет определенные ограничения, основным из которых является зависимость от качества височного УЗ-окна: у некоторых обследуемых по причине ограничения проникновения УЗ-лучей через костный барьер получаемые изображения не позволяют с уверенностью оценить структуры головного мозга. Так, у 5–10% людей европеоидной расы невозможна оценка структур среднего мозга, а в 10–20% – базальных ганглиев; у людей азиатского происхождения акустическое окно отсутствует в 15–60% случаев. Факторами, ассоциированными с отсутствием височных ультразвуковых окон, являются пожилой возраст и женский пол, что, возможно, связано с процессами гиперостоза и остеопороза, изменяющими акустическую характеристику костей черепа. Следует отметить, что качество получаемых изображений также напрямую зависит от класса УЗ-прибора. Для детальной визуализации небольших структур головного мозга необходимы системы последнего поколения (экспертного класса), позволяющие получать серошкальные изображения высокого разрешения. Кроме того, методика проведения ТКС и интерпретация результатов зависят от квалификационного уровня специалиста, проводящего исследование.

## МЕТОДИКА ТКС

Для качественной и количественной оценки структур головного мозга используется В-режим. В некоторых случаях для улучшения контрастности, разрешения изображения и сокращения времени поиска исследуемых структур используется режим второй тканевой гармоники (с подавлением основного эхосигнала и усилением амплитуды второго отраженного эхосигнала), однако идентифицированные структуры оцениваются только в В-режиме.

(рис. 1–3). Для визуализации структур мозга используется фазированный датчик с частотой 2,5 МГц. Устанавливается глубина 140–160 мм, динамический диапазон – 45–50 дБ. Яркость и контрастность выставляются индивидуально для каждого конкретного случая.

Обследование обычно начинают с аксиальной плоскости, параллельной орбитомеатальной линии (линия от наружного края глаза до наружного слухового отверстия). В этой плоскости средний мозг визуализируется в виде

жет быть представлена в виде пятна или полосы. Черная субстанция обычно имеет низкую эхогенность и не отличается по УЗ-параметрам от окружающего ее вещества мозга. На настоящий момент считается, что количественная оценка площади ГЧС более предпочтительна, нежели качественная оценка интенсивности эхосигнала, так как последняя зависит от ряда изменяемых параметров. При выявлении ГЧС эту область обводят курсором вручную, при этом площадь рассчитывается автоматически. Для более точной оценки площади рекомендуется увеличение исходного изображения в два-три раза (рис. 4).

Для единообразия использования терминов в разработанных рекомендациях дано определение понятия гиперэхогенности. Структура описывается как гиперэхогенная в случае, если интенсивность УЗ-сигнала превышает таковую от окружающих областей. Термин “гиперэхогенность” применяется также, когда измеренная площадь гиперэхогенной структуры превышает нормальные значения, полученные в популяционных исследованиях.

По значению площади черной субстанции в большинстве исследований принято бинарное деление по площади ГЧС с пороговым значением 20 кв. мм: эхогенность черной субстанции считается повышенной, если площадь ее гиперэхогенного сигнала превышает пороговое значение. Иногда выделяют три категории гиперэхогенности:

- нормальная (при значениях меньше 20 кв. мм),
- значительная (при значениях, равных или превышающих 25 кв. мм),
- средняя (при значениях от 20 до 25 кв. мм).

При сканировании в плоскости среднего мозга необходимо помнить об артефактах, которые не должны быть включены в область измерения. К их числу относят пенетрирующие артерии, имеющие гиперэхогенный сигнал, а также реверберации эха от базальных цистерн, окружающих средний мозг.

Красные ядра обычно визуализируются в виде небольших белых округлых структур, расположенных около средней линии среднего мозга, дорзальнее черной субстанции, и сравнимых по эхогенности с базальными цистернами. В редких случаях бывает сложно разграничить черную субстанцию и красные ядра. Полуколичественная оценка эхогенности красных ядер не разработана, и до настоящего времени гипозоенность красных ядер не рассматривается как явление патологическое. Эхогенность шва мозга оценивается в сравнении с гиперэхогенными красными ядрами или с базальными цистернами. Его проекцию следует исследовать с обеих сторон. Обычно эхогенность шва идентична таковой у красных ядер и представлена отно-



Рис. 1. Плоскость сканирования на уровне среднего мозга:

а – МРТ-снимок (аксиальная проекция); б – В-режим при ТКС в аналогичной плоскости и области исследования; в – МРТ-снимок (фронтальная проекция). Кругом отмечена область среднего мозга – ножки мозга визуализируются в виде характерной “бабочки”. Пунктирной линией показана плоскость УЗ-сканирования

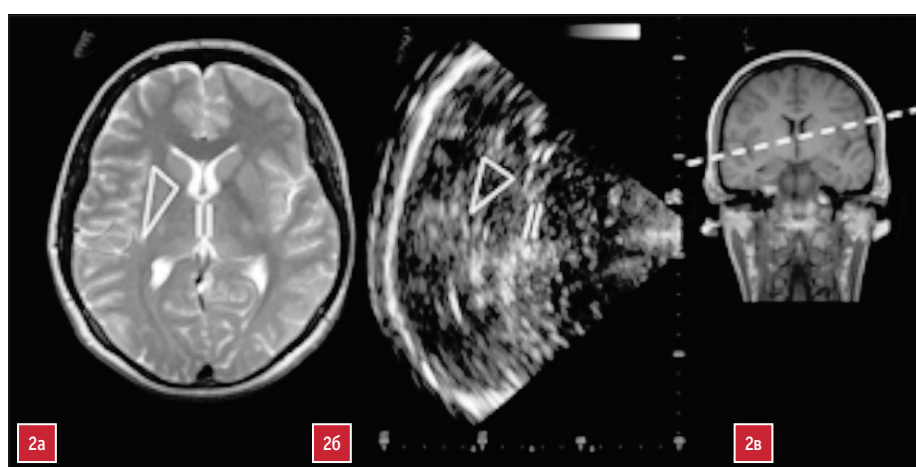


Рис. 2. Уровень плоскости сканирования на уровне таламуса:

а – МРТ-снимок (аксиальная проекция); б – В-режим при ТКС в аналогичной плоскости и области исследования; в – МРТ-снимок (фронтальная проекция). Треугольником выделена область визуализации лентикулярного ядра, параллельными линиями показан III желудочек. Пунктирной линией – плоскость УЗ-сканирования

Исследование выполняется через трансстемпоральный доступ при расположении датчика в преаурикулярной области. Структуры ствола мозга, базальные ганглии и желудочки визуализируются в трех стандартизированных плоскостях сканирования. Для этих плоскостей разработаны четкие УЗ-ориентеры и определены углы наклона датчика

“бабочки”, окруженной эхогенными базальными цистернами. В плоскости сканирования среднего мозга оцениваются ипсилатеральная область черной субстанции, красное ядро и шов мозга (рис. 1). Особенно тщательно должна быть исследована область черной субстанции в проекции ножек среднего мозга на предмет гиперэхогенности, которая мо-

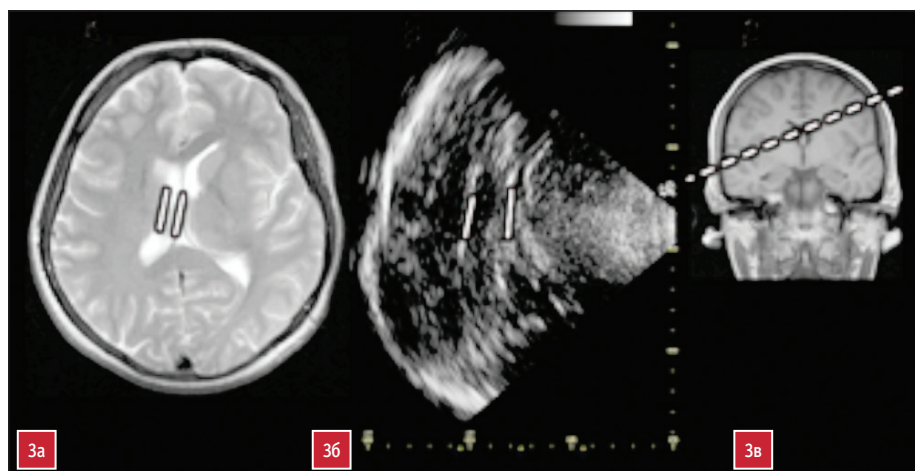
сительно ровной линией. Эхогенность шва мозга признается низкой, если линия прерывается или не определяется вовсе.

Визуализация плоскости таламусов достигается наклоном датчика вверх на 10° от плоскости среднего мозга (рис. 2). В плоскости таламусов оценивают наибольший поперечный размер третьего желудочка и переднего рога контрлатерального бокового желудочка. Для более точной и воспроизводимой оценки его ширины измерение про-

сканирования среднего мозга (рис. 3). Ширина бокового желудочка также оценивается количественно. Желудочек считается расширенным, если его ширина превышает 19 мм в возрасте от 20 до 60 лет и 22 мм в возрасте 60 лет и старше (рис. 5).

Кроме перечисленных трех плоскостей сканирования, при ТКС исследуются структуры задней черепной ямки в так называемой плоскости мозжечка. Структуры визуализируются путем поворота датчика на 45° (обра-

ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, связана с постепенной нейродегенерацией нейронов черной субстанции. При этом манифестация моторных нарушений БП знаменует собой гибель более 70% нигральных нейронов и снижение уровня дофамина в стриатуме более чем на 80%. Показано, что на стадии манифестации БП ГЧС не связана с длительностью и тяжестью клинической картины, а также не зависит от формы заболевания.



**Рис. 3. Уровень плоскости сканирования на уровне центральной части бокового желудочка:** а – МРТ-снимок (аксиальная проекция); б – В-режим при ТКС в аналогичной плоскости и области исследования; в – МРТ-снимок (фронтальная проекция). Параллельными линиями показана центральная часть контрлатерального бокового желудочка. Пунктирной линией – плоскость УЗ-сканирования

изводят от ипси- к контрлатеральной стенке по внутреннему краю гиперэхогенной эпендимы. Предложена возраст-зависимая оценка ширины третьего желудочка:

- от 20 до 60 лет нормальными считаются значения, не превышающие 7 мм,
- при возрасте 60 лет и старше – не превышающие 10 мм.

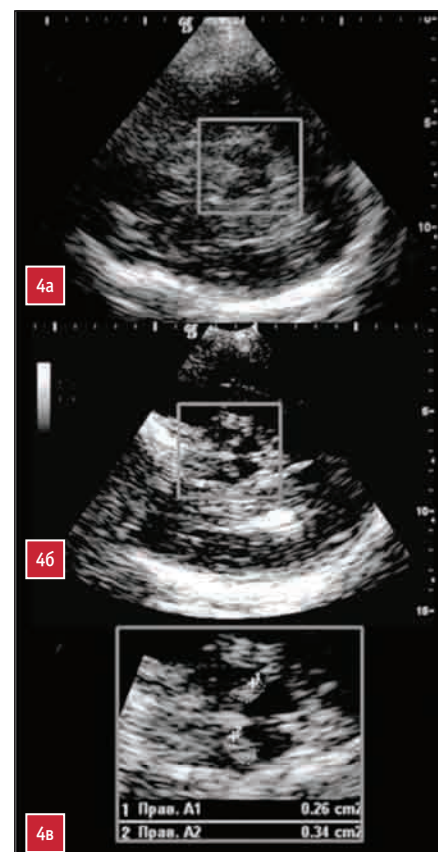
В ряде исследований возрастное деление не проводилось. При этом стоит заметить, что полученные при ТКС размеры третьего желудочка сопоставимы с таковыми, полученными с помощью КТ и МРТ. Кроме третьего желудочка, на данном уровне оценивается эхогенность контрлатерального лентикулярного и хвостатого ядер. Обычно эти структуры той же эхогенности, что и окружающие их области, иногда лентикулярное ядро может визуализироваться как точкообразное или размытое гиперэхогенное образование (рис. 5). Возможна количественная оценка площади этих структур, подобно той, которая применяется для черной субстанции. Главным образом, это актуально для лентикулярных ядер.

Третья плоскость сканирования – центральная часть контрлатерального бокового желудочка, которая достигается наклоном датчика вверх на 25° от плоскости

сценная вперед сторона датчика поворачивается вверх) и наклоном его вверх на 10–15°, при этом настройки изображения сохраняются прежними. Паренхима мозжечка и его борозды могут определяться у здоровых лиц. У пациентов же со спиноцереbellарой атаксией белое вещество мозжечка и зубчатые ядра выглядят более гиперэхогенными. В этой плоскости может визуализироваться четвертый желудочек: у здоровых лиц в виде небольшой запятой, а при атрофических изменениях – в виде круглой гипо- или анэхогенной структуры. Гиперэхогенные зубчатые ядра, если они визуализируются, локализованы билатерально по отношению к гипозононому четвертому желудочку.

#### ТКС ПРИ БП

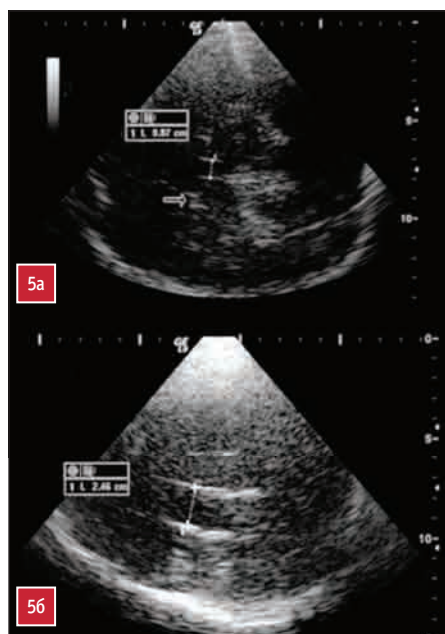
ТКС состоялась как метод главным образом за счет выявления характерной для БП гиперэхогенности в области черной субстанции. Многочисленными независимыми исследованиями, в том числе с дизайном слепых исследований, показано, что ГЧС выявляется более чем в 90% случаев БП, тогда как в группе контроля гиперэхогенность наблюдается достаточно редко – около 10%. Известно, что БП, проявляясь гипокинезией,



**Рис. 4. Транскраниальная сонография в плоскости сканирования среднего мозга:** а – гиперэхогенность черной субстанции отсутствует; б – двусторонняя гиперэхогенность черной субстанции; в – увеличенное изображение среднего мозга с планиметрическим измерением площади гиперэхогенного сигнала

Гиперэхогенность не коррелирует с состоянием пресинаптических окончаний в стриатуме по данным ПЭТ и ОФЭКТ. По данным 5-летнего проспективного исследования, ГЧС не отражает прогрессирования заболевания и не меняется в процессе заболевания. На основании этих клинко-ультразвуковых сопоставлений ГЧС представляется не столько отражением продолжающегося нейродегенеративного процесса при БП, сколько универсальным и стабильным маркером определенного “нигрального неблагополучия” – особого физико-химического состояния черной субстанции среднего мозга.

Причины гиперэхогенности черной субстанции окончательно не известны. Считается, что ГЧС отражает повышенное содержание железа, что подтверждается экспериментальными работами на животных, посмертными исследованиями у человека, а также данными специального режима МРТ, способного к детекции железа. Кроме того, ряд исследований выявил взаимосвязь ГЧС с уровнем ферритина и обратной взаимосвязь с уровнем нейромеланина



**Рис. 5. Транскраниальная сонография с визуализацией гиперэхогенности лентиккулярного ядра и расширенных желудочков:**  
**а** – плоскость сканирования таламусов: маркерами отмечен расширенный третий желудочек (ширина 8,7 мм), стрелкой – гиперэхогенность в области лентиккулярного ядра; **б** – плоскость сканирования центральной части бокового желудочка: маркером отмечен расширенный боковой желудочек (ширина 24,6 мм)

в черной субстанции. У единичных пациентов с БП и ГЧС выявлены полиморфизмы в генах, участвующих в метаболизме железа. Однако ни один из известных на сегодняшний день генов, ассоциированных с БП, напрямую не участвует в метаболизме железа.

Железо является самым распространенным металлом переменной валентности в организме, что отражает важность данного элемента в метаболизме и функционировании клеток. Одновременно он является фактором, усугубляющим патологические процессы. Содержание железа в физиологических условиях в черной субстанции и в базальных ганглиях выше, чем в других областях головного мозга, и даже превышает таковое в печени – главном депо железа.

В условиях БП концентрация железа в черной субстанции возрастает дополнительно на 35%, при этом изменяется соотношение  $Fe^{3+}$  и  $Fe^{2+}$  с 2 : 1 до 1 : 2. В свою очередь повышение уровня  $Fe^{2+}$  приводит к увеличению продукции свободных радикалов через реакцию Фентона, а следовательно, к окислительному стрессу и нарушению нормального функционирования нигральных нейронов. Пока еще не вполне понятно, на каком этапе патологического каскада происходит накопление железа. Однако показано, что присутствие железа, катализирующего свободнорадикальные реакции в клетке, способствует олигомеризации  $\alpha$ -синуклеина и образованию из него протофибрилл, которые признаются основным эффектом патогенеза и основным компонентом телец Леви, патогномичных для этой нозологии. Железо может способствовать и агрегации инактивации паркина – мультифункционального нейропротектора нейронов. Кроме того, повышенный уровень железа нарушает баланс антиоксидантных и прооксидантных свойств нейромеланина – одного из нейрональных депо железа. Несмотря на кажущуюся очевидность и простоту объяснения патогенеза БП с помощью “сидероза” черной субстанции, до сегодняшнего дня нет доказательств того, что именно нарушение метаболизма железа является первопричиной нейродегенерации.

БП является мультифакторным заболеванием, в этиологию которого вносят вклад несколько составляющих, среди них генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды и возрастные изменения. На сегодняшний день идентифицировано 16 генетических локусов, ассоциированных с развитием так называемых моногенных форм паркинсонизма и обозначаемых акронимом PARK. Моногенные формы являются патогенетически более гомогенными группами по сравнению с идиопатической БП, что позволяет проводить сопоставления определенных патогенетических механизмов с паттернами нейровизуализационных изменений. Кроме того, исследование асимптомных носителей мутаций, представляющих группу риска развития БП и определенную модель доклинических стадий заболевания, позволяет оценивать прогностические способности метода. Выявление группы риска является первоочередной задачей для изучения эффективности нейропротективных вмешательств при БП.

В проведенных работах практически у всех симптомных носителей мутаций моногенных форм паркинсонизма при ТКС выявлялся феномен ГЧС, однако гиперэхогенность по значениям площади несколько уступала ГЧС при идиопатической БП. Воз-

можно, что при идиопатической БП железозопосредованные нарушения играют в патогенезе более значимую роль, чем при моногенном паркинсонизме, при котором нарушение метаболизма железа выступает в качестве вторичного феномена по отношению к генетическому дефекту и усугубляет патологические процессы через свободнорадикальное окисление.

В работе по исследованию PARK2-формы паркинсонизма у асимптомных носителей только в части случаев выявлялась ГЧС, и именно у них при ПЭТ регистрировался дофаминергический дефицит, тогда как у асимптомных носителей без ГЧС данные ПЭТ были в пределах нормальных значений. Полученные данные дают основания предполагать, что ГЧС может использоваться в качестве доклинического маркера заболевания.

Существуют и другие доказательства того, что ГЧС может выступать как биомаркер предрасположенности к БП. Так, в группе риска с отягощенным семейным анамнезом среди клинически здоровых родственников больных ГЧС выявлялась значительно чаще, чем в группе без семейного анамнеза БП. У клинически здоровых лиц с ГЧС значительно чаще выявлялись определенные стигмы, свидетельствующие о предрасположенности к развитию БП (функциональная несостоятельность нигростриарной системы по данным ПЭТ и ОФЭКТ, признаки замедленности моторики, усиливающиеся с возрастом, более высокий риск появления экстрапирамидных нарушений при приеме нейролептиков, гипосмия, депрессия и др.). Однако для окончательного утверждения ГЧС в качестве фактора риска БП необходимы длительные проспективные исследования, которые на сегодняшний день только начинают проводиться.

#### ТКС ПРИ ДРУГИХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Растущий интерес к ТКС связан также с возможностями этого метода в дифференциальной диагностике БП с фенотипически сходными нозологическими формами. Постановка диагноза “болезнь Паркинсона” отнюдь не является простой задачей, для этого должны быть исключены атипичные синдромы паркинсонизма, вторичный паркинсонизм, эссенциальный тремор и ряд других заболеваний.

С помощью ТКС возможно выявить расширение желудочковой системы, а следовательно, диагностировать нормотензивную гидроцефалию, в клиническую картину которой входит синдром паркинсонизма. Патологическая гиперэхогенность базальных ганглиев в результате кальцификации или аккумуляции тяжелых металлов особен-

но важна для диагностики таких заболеваний, как болезнь Вильсона – Коновалова, болезнь Фара, марганцевый паркинсонизм. При этих заболеваниях ТКС считается даже более значимым методом, чем КТ или МРТ, так как позволяет раньше визуализировать кальцификацию и отложения металлов. ТКС не способна распознать небольшие сосудистые очаги и посттравматические изменения, однако при сосудистом и посттравматическом паркинсонизме обычно не выявляется феномен ГЧС, что может помочь в постановке правильного диагноза.

Клинические проявления атипичных синдромов паркинсонизма, особенно на начальных стадиях, не позволяют с уверенностью отделить эти случаи от случаев с БП. В нескольких работах исследовались возможности ТКС в диагностике наиболее распространенных атипичных синдромов паркинсонизма – мультисистемной атрофии (МСА) и прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП). Было показано, что ГЧС достаточно редко выявляется при МСА, а при ПНП – только в трети случаев. Кроме того, гиперэхогенность лентикулярных ядер также может помочь в постановке диагноза МСА и ПНП, тогда как для БП гиперэхогенность лентикулярных ядер не характерна. Так, комбинация нормальной эхогенности черной субстанции с гиперэхогенностью лентикулярных ядер с высокой чувствительностью и специфичностью может дифференцировать МСА и ПНП от БП (прогностическая ценность положительного результата составляет 0,96). В литературе описаны единичные случаи применения ТКС при кортикобазальной дегенерации и деменции с тельцами Леви, которые пока не позволяют сделать однозначных выводов касательно этих нозологий.

Как уже было отмечено, БП очень часто приходится дифференцировать с другим наиболее распространенным возраст-зависимым экстрапирамидным заболеванием – эссенциальным тремором. Результаты ТКС, а именно отсутствие феномена ГЧС, позволяют дифференцировать эссенциальный тремор и БП приблизительно в 85–90% случаев.

Описан опыт применения ТКС в диагностике депрессии, при которой в 50–70% случаев выявляется гипозоногенность шва мозга. У пациентов с БП и депрессией гипозоногенность шва выявляется в 40–60%. Также гипозоногенность шва ассоциируется с другим немоторным проявлением БП – нарушением мочеиспускания. Гиперэхогенность хвостатого ядра ассоциирована с психическими нарушениями при БП, дилатация переднего рога бокового желудочка более 20 мм – с деменцией.

Ряд сообщений посвящен применению ТКС при других экстрапирамидных заболева-

ях. При идиопатической цервикальной дистонии гиперэхогенность лентикулярных ядер выявляется более чем в 75%. При болезни Вильсона – Коновалова степень гиперэхогенности лентикулярных ядер коррелирует с тяжестью неврологической симптоматики. Отдельные сообщения посвящены применению ТКС в диагностике хореи Гентингтона: у этих больных ширина третьего желудочка коррелирует со степенью когнитивных нарушений, присутствие ГЧС – с количеством тандемных

В основную группу вошли 100 пациентов с БП, согласно общепринятым критериям диагноза. Возраст на момент обследования составил ( $56,0 \pm 11,7$ ) года, соотношение мужчин и женщин – 40/60, длительность заболевания – ( $7,1 \pm 5,1$ ) года. Тяжесть состояния, оцениваемая в off-периоде по унифицированной рейтинговой шкале БП (UPDRS), – ( $41,3 \pm 18,0$ ).

В группу пациентов с атипичным паркинсонизмом вошли 14 больных: 10 случаев мультисистемной атрофии и 4 случая прогрессирующего надъядерного паралича; соотношение мужчин и женщин в группе составило 5/9; средний возраст – ( $61,4 \pm 7,6$ ) года.

Группу больных с эссенциальным тремором составили 39 пациентов; соотношение мужчин и женщин в этой группе было 13/26, средний возраст – ( $56,3 \pm 17,4$ ) года.

В контрольную группу вошли 56 человек, не страдающих экстрапирамидными заболеваниями, с удовлетворительными УЗ-окнами для проведения ТКС; соотношение мужчин и женщин – 32/24, средний возраст – ( $55,1 \pm 9,1$ ) года.

Сформированные группы сравнения были сопоставимы по полу и возрасту с основной группой БП.

ТКС выполняли на ультразвуковом сканере Logiq-9 фирмы GE (США) с использованием фазированного секторного датчика с частотой 2,5 МГц по стандартной методике, описанной выше. При этом в каждом случае оценивались:

- площадь ГЧС (из двух значений справа-слева выбирали максимальное),
- наличие гиперэхогенности лентикулярных ядер (достаточным считалось одностороннее обнаружение),
- ширина третьего желудочка, а также ширина тела бокового желудочка (из двух значений – правого-левого – выбиралось максимальное).

**ТАБЛИЦА 1. УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП**

УЗ-ХАРАКТЕРИСТИКИ	ГРУППЫ			
	БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА (n = 88)	КОНТРОЛЬНАЯ (n = 56)	АТИПИЧНЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ (n = 13)	ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРЕМОР (n = 37)
Площадь ГЧС, кв. мм	26 [31; 38]	0 [0; 16]*	0 [0; 19]*	0 [0; 0]*
Частота встречаемости феномена ГЧС, %	90,9	14,3*	23,1*	10,8*
Ширина III желудочка, мм	$4,9 \pm 1,5$	$4,4 \pm 1,4$	$7,3 \pm 1,6^*$	$4,9 \pm 2,0$
Ширина бокового желудочка, мм	$16,9 \pm 1,8$	$16,6 \pm 1,6$	$21,7 \pm 3^*$	$17,4 \pm 2,6$
Частота встречаемости гиперэхогенности лентикулярных ядер, %	13,3	5,4	20,0	11,1

Примечание: n – число больных в группе с удовлетворительными акустическими окнами; \* – статистически значимое различие между группами ( $p < 0,05$ ). Феномен ГЧС – наличие ГЧС с площадью, превышающей 20 кв. мм.

СAG-повторов. При СЦА 2, 3 и 17-го типов часто выявляется ГЧС как отражение вовлечения в патологический процесс черной субстанции, а при СЦА3 – расширенный четвертый желудочек и гиперэхогенность зубчатых ядер.

Таким образом, за последние 10–15 лет технология ТКС стала одной из наиболее перспективных и востребованных в диагностике различных экстрапирамидных заболеваний, однако сфера ее применения и диагностические алгоритмы требуют дальнейших исследований и уточнений. Нами накоплен собственный опыт использования ТКС в диагностике БП, который является в настоящий момент самым большим в России. В работе были рассмотрены основные значимые УЗ-маркеры, вычислены их референсные значения и предложены УЗ-критерии дифференциальной диагностики БП с фенотипически сходными заболеваниями.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Всего с помощью транскраниальной сонографии нами было обследовано четыре группы пациентов:

- с БП,
- с атипичным паркинсонизмом,
- с эссенциальным тремором,
- неврологически здоровые лица (контрольная группа).

Обработка данных проводилась в пакете Statistica 6.0 с помощью статистических критериев Стьюдента, Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни (с поправкой Бонферрони),  $\chi^2$  (с поправкой Йетса), Спирмена, Лиллиефорса, а также в пакете MedCalc с помощью ROC-анализа и логистического регрессионного анализа. За уровень значимости принималось значение  $p < 0,05$ . В случае ненормального распределения данные представлялись в виде медианы и квартилей, в случае нормального – в виде среднего и стандартного отклонения.

В основной группе (группа 1) из 100 обследованных у 12 больных (12%) не оказалось акустического височного окна, необходимого для визуализации интракраниальных структур. Таким образом, УЗ-данные были получены только для 88 больных с первичным паркинсонизмом. Группа БП и контрольная группа статистически значимо отличались только по площади ГЧС и не отличалась ни по ширине третьего и боковых желудочков, ни по экзогенности лентиккулярных ядер (табл. 1). С помощью ROC-анализа из данных группы БП и контроля был вычислен оптимальный порог, разграничивающий нормальные и патологические значения площади ГЧС, который оказался равным 20 кв. мм (то есть при площади  $\geq 20$  кв. мм гиперэхогенность считалась патологически повышенной). На основании этого разграничения была введена дополнительная бинарная характеристика ГЧС – наличие или отсутствие феномена ГЧС. Наличие ГЧС позволяет диагностировать БП с 90,8%-ной чувствительностью и 87,5%-ной специфичностью. Из данных контрольной группы были рассчитаны пороговые значения ( $M + 2SD$ ) для ширины третьего и бокового желудочков. Для третьего желудочка оно составило 8 мм, а для бокового желудочка – 20 мм (желудочки считались расширенными при значениях, равных или превышающих указанные величины).

В группе атипичного паркинсонизма у одного больного с мультисистемной атрофией не оказалось УЗ-окон для проведения ТКС. Группа статистически значимо отличалась от группы БП меньшей частотой встречаемости ГЧС, расширенным третьим и боковыми желудочками. Указанные группы не различались по частоте встречаемости гиперэхогенности лентиккулярных ядер (табл. 1).

При рассмотрении отдельных нозологических форм с помощью логистического регрессионного анализа оказалось, что мультисистемная атрофия отличалась от БП отсутствием феномена ГЧС и расширением боковых желудочков с чувствительностью 83,3% и специфичностью 90,7%. Прогрессирующий надъядерный паралич отличался от БП расширенными боковыми желудочками с чувствительностью 75% и специфичностью 93%.

В группе эссенциального тремора у 2 пациентов невозможно было оценить интракраниальные структуры по причине неудовлетворительных УЗ-окон. Эта группа не отличалась от БП по ширине третьего, бокового желудочков и по частоте встречаемости гиперэхогенности лентиккулярных ядер. В то же время частота встречаемости ГЧС при эссенциальном треморе была статистически значимо ниже по сравнению с БП. Отсутствие ГЧС позволяет дифференцировать эссенциальный тремор от БП с чувствительностью 89,2% и специфичностью 90,9%.

Полученные данные еще раз подтверждают значимость ГЧС в диагностике БП, которая в нашей работе выявлена в 91% случаев заболевания и только в 14% среди лиц контрольной группы. Вычисленные пороговые значения могут использоваться как ориентировочные при проведении ТКС: таким разграничительным значением для площади ГЧС является величина 20 кв. мм, для третьего желудочка – 8 мм и центральной части бокового желудочка – 20 мм. С помощью ТКС с высокой чувствительностью и специфичностью могут быть дифференцированы от БП синдромы атипичного паркинсонизма и эссенциальный тремор:

- МСА – на основании отсутствия ГЧС и расширенных боковых желудочков,
- ПНП – на основании расширенных боковых желудочков,
- эссенциальный тремор – на основании отсутствия ГЧС.

Расширение желудочковой системы при синдромах атипичного паркинсонизма закономерно отражает более обширное мультиструктурное поражение по сравнению с достаточно локальным патологическим процессом при БП, а нормальная экзогенность черной субстанции указывает на отличные от БП патогенетические механизмы развития этих заболеваний. Однако наши данные несколько расходятся с литературными по такому параметру, как встречаемость гиперэхогенности лентиккулярных ядер. Полученные расхождения можно объяснить большей субъективностью в оценке данного УЗ-феномена (наличие или отсутствие гиперэхогенности), а также малочисленностью обследованных нозологических подгрупп, что связано с редкостью этих заболеваний.

Таким образом, анализ литературы и наш собственный опыт позволяют заключить, что ТКС по своим техническим преимуществам и по своему диагностическому потенциалу представляется одним из наиболее перспективных методов исследования экстрапирамидных заболеваний. Данная технология, несомненно, имеет большой практический потенциал. ■

## Сергей Иллариошкин

заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБУ “Научный центр неврологии” РАМН, д.м.н., профессор



## Мария Лагарькова

заведующая лабораторией генетических основ клеточных технологий Института общей генетики имени Н.Н. Вавилова РАН, д.б.н.

## Леонид Хаспек

заведующий лабораторией экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга ФГБУ “Научный центр неврологии” РАМН, д.б.н.

## Игорь Гривенников

заведующий лабораторией молекулярной генетики соматических клеток Института молекулярной генетики РАН, к.б.н.

## Ольга Лебедева

аспирант лаборатории молекулярной генетики соматических клеток Института молекулярной генетики РАН

# Применение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в неврологии

Одним из крупнейших достижений науки XX столетия явилось открытие *стволовых клеток*, их роли и закономерностей функционирования в нормальном онтогенезе и при различных повреждениях тканей организма. В 1999 году журнал Science признал открытие стволовых клеток третьим по значимости событием в биологии после расшифровки двойной спирали ДНК и реализации программы “Геном человека”.

Стволовые клетки – это клетки-предшественники, из которых при необходимости образуются все другие типы клеток, составляющих различные органы и ткани. Общепринятыми критериями “стволовости” при характеристике клеток являются следующие:

- способность к неограниченному делению;
- свойство клетки при делении давать начало разным видам дочерних клеток, одна из которых дифференцируется, а вторая остается стволовой, за счет чего стволовые клетки образуют самоподдерживающуюся популяцию.

Стволовые клетки имеют свою иерархию и различный репродуктивный потенциал. С этой точки зрения выделяют несколько видов стволовых клеток:

- *тотипотентные* способны дифференцироваться во все типы клеток, они существуют в развивающемся организме очень короткое время – лишь на стадии нескольких клеточных делений зиготы;
- *плюрипотентные* способны дифференцироваться во все типы клеток, кроме экстраэмбриональных тканей, представлены в раннем эмбриогенезе на стадии бластоцисты;
- *мульти- и олигопотентные* могут дифференцироваться лишь в клетки определенных тканей (совокупности тканей). Они являются региональными (мезенхимальными, нейральными и т.п.), присутствуют во взрослом организме и являются источником ограниченной регенерации органов и тканей в ответ на повреждение.

Для репаративной медицины основной интерес представляют плюрипотентные стволовые клетки. До последнего времени их практически единственным источником была

внутренняя масса бластоцисты, которую получали в лабораторных условиях через несколько дней после процедуры экстракорпорального оплодотворения. Такие клетки называют эмбриональными стволовыми клетками (ЭСК), они представляют собой практически неисчерпаемый источник недифференцированных клеток с нормальным диплоидным кариотипом, которые могут быть дифференцированы в самых разных направлениях. Безусловно, ЭСК и далее будут оставаться важнейшим объектом для исследователей, занимающихся изучением путей эмбрионального развития, формирования и функционирования отдельных типов тканей. Однако манипуляции с ЭСК сопровождаются высоким риском их злокачественной трансформации, а также значительными проблемами этического порядка в связи с необходимостью забора клеток от человеческих эмбрионов. Поэтому применение ЭСК в качестве клеточной терапии до сих пор так и не стало предметом широкой клинической практики.

Неврология является той областью клинической медицины, для которой развитие исследований в области стволовых клеток особенно важно. В силу постмитотической природы дифференцированных нейронов, их высокой ранимости и весьма ограниченно-го репаративного потенциала основные надежды в восстановлении функций вещества мозга, утраченных в результате разнообразных острых катастроф либо хронических прогрессирующих заболеваний нервной системы, в последние годы связаны с заместительными клеточными технологиями. В литературе есть ряд сообщений о применении региональных мультипотентных стволовых клеток (получаемых из пуповинной крови, костного мозга, жировой и других тканей) при инсульте, нейродегенеративных заболеваниях и их экспериментальных моделях, рассеянном склерозе, после нейротравмы и т.д. В целом, однако, такое лечение сопровождалось обычно лишь минимальным и неспецифическим клиническим эффектом либо (чаще всего) давало отрицательный результат. Более того, под сомнение поставлена сама возможность дифференцировки мультипотентных стволовых

клеток в нейроны. Попытки нейротрансплантации с использованием некоторых новых источников клеток (например, ретинальных пигментированных эпителиальных клеток, прогениторных клеток обонятельного эпителия и др.) также пока безуспешны. По существу, именно отсутствие доступного источника стволовых клеток с высоким потенциалом адресной дифференцировки в тот или иной тип специализированных нейронов стало главным тормозом на пути развития методов нейротрансплантации.

Настоящий прорыв в данной области произошел в 2006 году. Японским исследователям К. Takahashi и S. Yamanaka из Киотского университета удалось осуществить репрограммирование взрослых и эмбриональных фибробластов мыши в плюрипотентные стволовые клетки путем введения в них с помощью ретровирусных векторов четырех транскрипционных факторов Oct3/4, Sox2, c-Myc и Klf4. Иными словами, клетки кожи превращались в плюрипотентные стволовые клетки в результате активации в них четырех генов, наиболее активных на этапе эмбрионального развития. Авторы назвали эти клетки *индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками* (ИПСК). Полученные в результате такой обработки ИПСК обладали сходной с ЭСК морфологией, ростовыми свойствами и экспрессией специфических клеточных маркеров. Спустя короткое время исследователи из той же лаборатории под руководством профессора S. Yamanaka (он был номинирован на Нобелевскую премию в области физиологии и медицины) сообщили об успешной дедифференцировке фибробластов взрослого человека и получении ИПСК с помощью идентичных пептидных факторов. Таким образом, была принципиально доказана возможность **перепрограммировать соматические клетки**, меняя их специализацию и “стирая” клеточную память, связанную с индивидуальным развитием.

Далее будут рассмотрены способы получения ИПСК и перспективы их использования в неврологии для исследования и лечения ряда нейродегенеративных заболеваний.

## ОСНОВНЫЕ ГЕНЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В РЕПРОГРАММИРОВАНИИ

В пионерской работе Takahashi и Yamanaka был проанализирован транскриптом ЭСК мыши и выявлены 24 гена, отвечающих за поддержание их плюрипотентного состояния. После анализа этих генов было показано, что сочетание транскрипционных факторов Oct4, Sox2, Klf4 и c-Мус при их лентивирусной трансфекции (то есть при введении их генов в клетку в составе вирусных векторов) приводит к возвращению дифференцированной соматической клетке ее плюрипотентного состояния. Позднее для индукции плюрипотентности был применен другой набор транскрипционных факторов: Oct4, Sox2, Nanog и LIN28.

Транскрипционный фактор Oct4 необходим для самообновления плюрипотентных клеток, причем любое изменение в его экспрессии приводит к потере “стволовости”. Так, эмбрионы мыши, у которых отсутствует ген, кодирующий Oct4, не формируют клетки внутренней клеточной массы бластоцисты, все клетки в этом случае превращаются в трофоэктодерму. Oct4 может образовывать гетеродимеры с транскрипционным фактором Sox2 – пептидом, также активно участвующим в поддержании плюрипотентного состояния. Экспрессия обоих этих транскрипционных факторов регулируется протоонкогеном Klf4. Следует добавить, что Oct4 регулирует экспрессию собственного гена в составе комплекса транскрипционных факторов Sox2/Oct4/Nanog. Последний из них, Nanog, получивший свое название по имени страны вечной юности Тир Нан Ог из кельтской мифологии, функционирует в виде гомодимера и экспрессируется в недифференцированных клетках. В дальнейшем было показано, что с комплексом Sox2/Oct4/Nanog может взаимодействовать четвертый транскрипционный фактор c-Мус.

Экспрессия важнейшего гена поддержания плюрипотентности Oct4 регулируется и на посттранскрипционном уровне белком LIN28, который связывается с кодирующей последовательностью мРНК Oct4 и увеличивает уровень ее белкового продукта в клетке. В ЭСК мыши репрессия LIN28 приводит к ослаблению клеточного деления, а повышенная экспрессия этого белка, напротив, усиливает пролиферацию клеток. Транскрипционные факторы Oct4, Sox2, Klf4, c-Мус, Nanog и LIN28 формируют сеть взаимодействий, необходимых для поддержания самообновления и плюрипотентности ИПСК. Именно эти факторы при введении их в дифференцированные соматические клетки позволяют вернуть им недифференцированное плюрипотентное состояние.

## СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИПСК

Существует достаточно большое количество методов индукции плюрипотентности. Исторически первыми были вирусные системы индукции: ретровирусная и лентивирусная трансфекция. Но клетки, несущие в своем геноме вирусные вставки, не могут применяться для клеточной терапии из-за опасности активации трансгенов в организме пациента, что может привести к развитию злокачественных новообразований. В связи с этим

лучением полноценных ИПСК в присутствии лишь трех транскрипционных факторов (Oct4, Sox2, c-Мус). Комбинация двух малых молекул Vix и Vayk8644 позволяет осуществлять репрограммирование эмбриональных фибробластов мыши с помощью только двух транскрипционных факторов Oct4 и Klf4. Фибробласты человека можно вернуть в эмбриональное состояние с помощью транскрипционных факторов Oct4 и Sox2 в присутствии соединения VPA.

ТАБЛИЦА 1. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ

СПОСОБ РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ, %	ИСТОЧНИК
Лентивирусная трансфекция	0,02–0,20	Yu et al., 2007; Brambrink et al., 2008
Ретровирусная трансфекция	0,1	Takahashi et al., 2007
Система транспозон-транспозаза	0,1 (4 фактора*) 1,0 (6 факторов**)	Yu et al., 2009
Плазмидные ДНК	0,0001–0,0030	Okita K. et al., 2008
Рекомбинантные белки	0,006	Zhou H. et al., 2009
мРНК	1,0	Warren L. et al., 2010

Примечание: \* – Oct4, Sox2, Nanog, LIN28; \*\* – Oct4, Sox2, Nanog, LIN28, Klf4, c-Мус.

стали разрабатываться безвирусные методы индукции плюрипотентности: транспозон *riggus* Vax, несущий “сшитые” через 2A-пептиды транскрипционные факторы, плазмидные ДНК, рекомбинантные транскрипционные факторы (Oct4, Sox2, c-Мус, Klf4), эписомы. Новейшей разработкой в данной области является индукция плюрипотентности с помощью трансфекции соматических клеток матричной РНК (мРНК), кодирующей указанные выше факторы репрограммирования. Данная методика безопасна, так как мРНК полностью разрушается в клетке, а ее синтез *in vitro* не связан с использованием материалов животного происхождения.

Как видно из таблицы 1, процесс репрограммирования в принципе является достаточно низкоэффективным (~ 1%). Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, метилазы гистонов (Vix) и деацетилазы гистонов (VPA) повышают эффективность репрограммирования в несколько раз, так как репрограммирование связано с эпигенетическими перестройками в соматических клетках. Известно также, что эффективность репрограммирования эмбриональных фибробластов мыши можно повысить с помощью малой молекулы Vayk8644, которая является антагонистом кальциевых каналов L-типа. Некоторые малые молекулы способны заменять факторы репрограммирования. Так, при репрограммировании фибробластов мыши соединение кенполон замещает Klf4 и обеспечивает индукцию Nanog с по-

В настоящее время ИПСК получены уже из различных дифференцированных соматических клеток человеческого организма (табл. 2).

## СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ ИПСК И ЭСК

Недифференцированное состояние плюрипотентных клеток характеризуется различными признаками. Плюрипотентные стволовые клетки отличаются высокой активностью щелочной фосфатазы, экспрессией протеогликанов TRA-1-60 и TRA-1-81 и гликолипида SSEA-4, в меньшей степени – гликолипида SSEA-3. ИПСК и ЭСК схожи как по набору внутриклеточных маркеров недифференцированного состояния – транскрипционных факторов плюрипотентности, так и по метилированию генома.

Кроме белковых маркеров, существуют функциональные тесты на плюрипотентность. Единственным возможным для человеческих плюрипотентных клеток тестом на плюрипотентность *in vivo* является образование тератом при введении их иммунодефицитным мышам. В этих тератомах обнаруживаются такие ткани, как кишечный эпителий (энтодерма), хрящ, кость и гладкие мышцы (мезодерма), нейральный эпителий (эктодерма). ИПСК и ЭСК, полученные из дифференцированных клеток мыши, могут включаться не только в соматические ткани химерного животного, но и образовывать клетки половой линии.

ИПСК и ЭСК практически идентичны по морфологическим и функциональным характеристикам, однако потенциальные области применения этих типов плюрипотентных



клеток значительно различаются. ЭСК имеют ряд недостатков, ограничивающих их применение в медицине и лабораторной практике (табл. 3). С точки зрения клеточной терапии один из основных недостатков ЭСК – возможное развитие иммунного ответа на трансплантат. Поскольку существует ограниченное количество линий ЭСК, не для всех реципиентов можно подобрать подходящий по антигенам лейкоцитов человека (HLAs) трансплантат. Выходом из этого положения могут служить

лленных болезней и скрининг лекарственных препаратов на культурах клеток, несущих соответствующую данной болезни мутацию. Как получить такие “больные” клетки? Самый простой выход – выделить первичные культуры клеток из организма пациентов, страдающих изучаемым заболеванием. Но не все клетки человека способны длительное время находиться в культуре, а некоторые типы клеток (например, нейроны) практически невозможно получить от живых доноров. Плюрипотентные

тенциально неиссякаемым ресурсом для клеточной терапии генетических заболеваний человека. В настоящее время разработаны методы направленной дифференцировки ИПСК во многие типы клеток взрослого организма.

#### НАПРАВЛЕННАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ИПСК

ЭСК и ИПСК имеют практически одинаковый дифференцировочный потенциал, и к ним применяют сходные методики дифференцировки. Благодаря своей плюрипотентности данные типы клеток могут дифференцироваться в производные всех трех зародышевых листков, свойственные взрослому организму. Для клеточной терапии зачастую необходимы культуры клеток, обогащенные каким-то одним (или несколькими) типом клеток.

Zhang с соавторами разработали протокол высокоэффективной дифференцировки ИПСК и ЭСК в инсулин-продуцирующие панкреатические клетки. На первом этапе плюрипотентные клетки были дифференцированы в клетки энтодермы, экспрессирующие Sox17 и Foxa2, затем под воздействием ретиноевой кислоты и факторов Noggin и FGF7 были получены панкреатические клетки. После обработки таких клеток эндотелиальным фактором роста удалось получить культуру клеток, на 25% состоящую из инсулин-продуцирующих клеток, ко-экспрессирующих инсулин, С-пептид, PDX1 и NKX6-1, являющиеся маркерами зрелых β-клеток островков Лангерганса.

ЭСК были успешно дифференцированы в кардиомиоциты. После последовательной обработки ЭСК человека активинем А и фактором BMP4 была получена культура, содержащая 10–50% сокращающихся клеток. По результатам количественного ПЦР-анализа полученные клетки экспрессируют такие маркеры кардиомиоцитов, как тяжелые цепи β-миозина, сердечная изоформа тропонина Т и кардиоспецифичный транскрипционный фактор Nkx2.5.

Существуют также протоколы направленной дифференцировки ИПСК в производные эктодермы. Так, в 2011 году Ohta et al. удалось получить из ИПСК обогащенную меланоцитами культуру клеток. С точки зрения клеточной терапии особый интерес представляют подходы к направленной дифференцировке ИПСК человека по нейрональному пути. ИПСК дифференцируются в нейрональные предшественники, экспрессирующие Sox1 и Pax6, с эффективностью 15–79% в зависимости от конкретной линии клеток. Важно отметить, что эффективность нейрональной дифференцировки не зависит от набора факторов для репрограммирования и наличия или отсутствия вирусных интеграций в геном данных клеток. Показано, например, что если такие нейрональные предшествен-

ТАБЛИЦА 2. ТИПЫ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА, ИЗ КОТОРЫХ БЫЛИ ПОЛУЧЕНЫ ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПЛЮРИПОТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

ТИП КЛЕТОК	РЕПРОГРАММИРУЮЩИЕ ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ	ССЫЛКА
Фибробласты	Oct4, Sox2, c-Мyc, Klf4	Nakagawa et al., 2008
Фибробласты	Oct4, Sox2, c-Мyc, Klf4	Takahashi et al., 2007
Фибробласты	Oct4, Sox2	Huangfu et al., 2008
Кератиноциты	Oct4, Sox2, c-Мyc, Klf4	Aasen et al., 2008
Фибробласты	Oct4, Sox2, c-Мyc, Klf4	Taura et al., 2009
Фибробласты	Oct4, Sox2, c-Мyc, Klf4 + 2A-пептиды	Kaji et al., 2009
Кератиноциты	Oct4, Sox2, c-Мyc, Klf4	Dimos et al., 2008
Фибробласты	Oct4, Sox2, Nanog, LIN28	Ebert et al., 2009
Клетки крови	Oct4, Sox2, c-Мyc, Klf4	Loh et al., 2009
Эндотелиоциты	Oct4, Sox2, c-Мyc, Klf4	Lagarkova et al., 2010

ТАБЛИЦА 3. СРАВНЕНИЕ СВОЙСТВ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ И ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ХАРАКТЕРИСТИКИ	ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ	ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПЛЮРИПОТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ
Плюрипотентность	+	+
Источник	Эмбрион (бластоциста)	Взрослый организм
Этические проблемы	+	~
Возможность получения “больных” клеток	~	+
Пациентоспецифичность	~	+

генетически измененные ЭСК человека с генами HLA реципиента, но такой подход сложен и трудоемок, причем неизвестно, сколько клонов необходимо будет получить. Другой альтернативой является получение новой пациент-специфичной линии ЭСК путем переноса ядра соматической клетки в знуклеированный ооцит. Эта методика позволит избежать развития иммунного ответа у реципиента. Однако она сопряжена с получением человеческого эмбриона и последующим его разрушением для выделения ЭСК, то есть включает в себя два этически и политически наиболее спорных вопроса, обсуждаемых более 10 лет политиками, биоэтиками, правозащитниками и журналистами: клонирование человека и разрушение человеческого эмбриона.

Интересной областью применения плюрипотентных клеток являются изучение механизмов развития различных генетически обуслов-

же клетки могут дифференцироваться в любые типы клеток взрослого организма. При использовании ЭСК из невостребованных при процедуре экстракорпорального оплодотворения бластоцист исследователь может узнать, несет ли данный эмбрион какую-либо мутацию, но это связано с трудоемкой процедурой анализа единичного бластомера. При получении ЭСК методом переноса ядра соматической клетки в знуклеированный ооцит вопрос о наличии мутации решен, но мы возвращаемся к другому камню преткновения – клонированию человека. Таким образом, получение ИПСК с известной мутацией от взрослого донора является в настоящее время предпочтительным (табл. 3). Такие клетки позволяют изучать механизмы развития болезни и тестировать лекарственные препараты. Более того, в сочетании с исправлением мутантных генов пациент-специфичные ИПСК могут служить по-

ники культивировать дальше в определенных условиях в течение шести – восьми недель, образуются βIII-тубулин-позитивные мотонейроны, способные генерировать потенциал действия; при совместном культивировании с клетками миоцитарного ряда такие мотонейроны образуют с ними синапсы и способны проводить сигнал, вызывающий сокращение миотубулярных структур.

Для лечения различных заболеваний бывает необходимо получить культуру дифференцированных клеток, обогащенную конкретным типом нейронов. Так, опубликован протокол получения мотонейронов из ЭСК, который был протестирован также и на ИПСК. Такая дифференцировка занимает около двух месяцев и дает выход около 50% функциональных мотонейронов. Протокол детально описывает условия дифференцировки ЭСК, что позволяет изучать сам процесс дифференцировки и использовать полученные клетки для трансплантации пациентам с повреждениями спинного мозга.

### ИПСК ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В настоящее время в мире десятки миллионов людей страдают от таких неизлечимых заболеваний, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона и др. Медикаментозное лечение при данных формах нейродегенеративной патологии либо неэффективно, либо позволяет лишь компенсировать отдельные симптомы болезни, не влияя на течение процесса. Качественно новым шагом здесь может стать клеточная терапия, но проблема получения пригодного для трансплантации клеточного материала по-прежнему очень остра. Как и в случае пересадки органов, клеточный трансплантат может не прижиться, вызвать иммунный ответ в организме реципиента и, как следствие, не произвести нужный терапевтический эффект. Представляется, что ИПСК могут служить практически идеальным источником материала для клеточной трансплантации (рис. 1).

Особенно интересным является то, что при работе с ИПСК возможно исправление генетических дефектов на уровне плюрипотентных клеток с помощью гомологичной рекомбинации (то есть встраивания в клеточный клон нормальной копии гена посредством специальных методов генной инженерии). Кроме вопроса о замещающей клеточной терапии, существует проблема наличия адекватных моделей нейродегенеративных заболеваний для изучения патогенеза болезни и скрининга лекарственных препаратов. Работа с материалом пациентов ограничена только постмортальными образцами мозга. Осуществлять скрининг и тестирование новых лекарственных препаратов на животных проблематично

как из-за различий метаболизма ксенобиотиков в организмах человека и мыши, так и из-за отсутствия адекватных моделей заболеваний головного мозга человека. Выходом из данной ситуации стали культуры ИПСК, дифференцированные в соответствующий специализированный тип нейронов. Остановимся на некоторых примерах использования ИПСК в нейробиологии и неврологии.

Болезнь Альцгеймера – наиболее распространенное нейродегенеративное заболева-

ние, при котором снижается уровень экспрессии Аβ40 и Аβ42, причем последний преимущественно ингибировал продукцию Аβ42. Ингибитор γ-секретазы XXI в низких концентрациях ( $10^{-11}$ – $10^{-8}$  М) повышал продукцию Аβ40 и Аβ42, однако в более высоких дозах ( $10^{-7}$ – $10^{-6}$  М) ингибировал ее.

Болезнь Паркинсона, которая может носить спорадический либо наследственный характер, характеризуется гибелью дофаминергических нейронов в компактной части

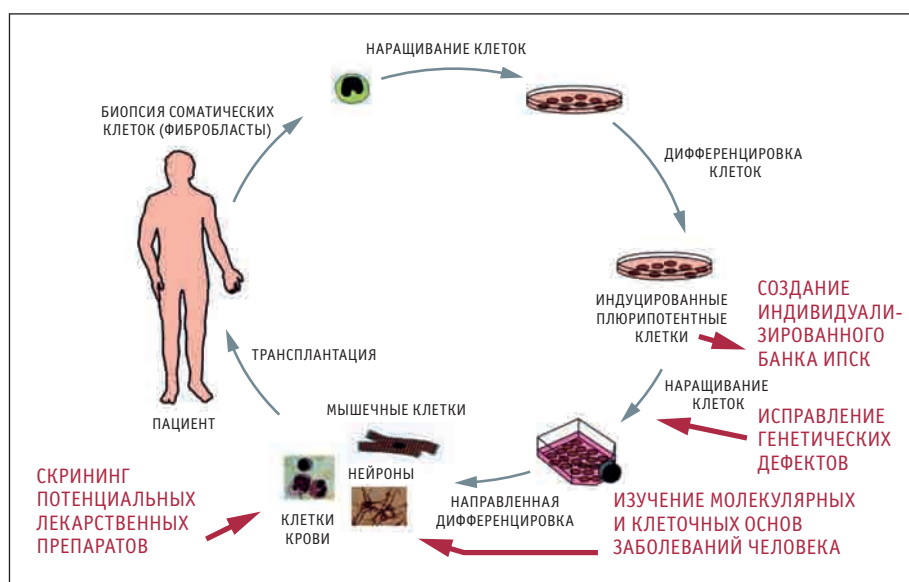


Рис. 1. Получение и перспективы использования ИПСК

ние человека, приводящее к прогрессирующим когнитивным расстройствам и деменции. На клеточном уровне заболевание проявляется накоплением в нейронах агрегатов β-амилоида и нейрофибриллярных клубков, а также формированием амилоидных бляшек в паренхиме мозга, причем β-амилоид производится в клетке из белка-предшественника с участием ферментов β- и γ-секретаз. В настоящее время поиск веществ, модулирующих активность β- и γ-секретаз, является одним из наиболее перспективных подходов к разработке новых методов лечения болезни Альцгеймера. В 2011 году была получена модель для скрининга подобных соединений на основе ИПСК человека. ИПСК были дифференцированы в нейроны переднего мозга, в которых экспрессировались белки с активностью β- и γ-секретаз и две формы β-амилоида (Аβ40 и Аβ42), что позволило считать данные клетки удачной моделью для изучения действия ингибиторов секретаз. Исследовали ингибитор β-секретазы IV, ингибитор γ-секретазы XXI/вещество E и нестероидный противовоспалительный препарат сулиндак сульфид, для которого показана способность напрямую ингибировать γ-секретазу. Ингибитор β-секретазы IV и су-

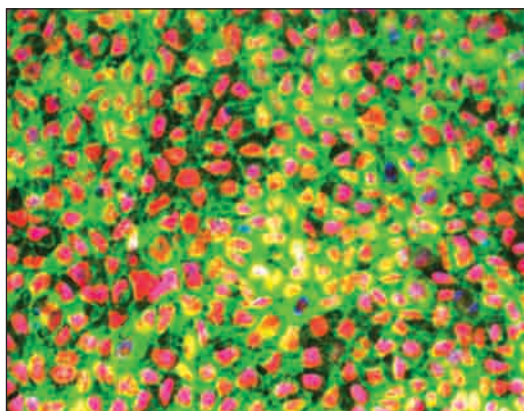
линдак сульфид снижали уровень экспрессии Аβ40 и Аβ42, причем последний преимущественно ингибировал продукцию Аβ42. Ингибитор γ-секретазы XXI в низких концентрациях ( $10^{-11}$ – $10^{-8}$  М) повышал продукцию Аβ40 и Аβ42, однако в более высоких дозах ( $10^{-7}$ – $10^{-6}$  М) ингибировал ее.

Болезнь Паркинсона, которая может носить спорадический либо наследственный характер, характеризуется гибелью дофаминергических нейронов в компактной части

черной субстанции среднего мозга, что приводит к манифестации основных двигательных симптомов заболевания. ИПСК, полученные от пациентов со спорадической формой болезни Паркинсона, способны дифференцироваться в дофаминергические нейроны. При пересадке таких клеток крысам с экспериментальным паркинсонизмом наблюдалось уменьшение амфетамин-индуцированного ротационного поведения. При иммуногистохимическом анализе вещества мозга животных было обнаружено, что трансплантированные в стриатум нейроны дают аксональные проекции в другие отделы мозга, причем образования телец Леви в трансплантате не наблюдалось. Можно предположить, что производные ИПСК от пациентов со спорадической формой болезни не способны проявлять патологический фенотип в культуре, так как не имеют для этого генетических предпосылок.

Иначе обстоит дело в случае ИПСК, полученных от пациентов с наследственными формами болезни Паркинсона. Именно такие ИПСК, по-видимому, могут служить удобной моделью для изучения заболевания и скрининга лекарственных средств. Одним из генов, ассоциированных с болезнью Паркинсона, является ген митохондриальной ки-

назы PINK1. Данный белок локализуется на внешней мембране митохондрий и участвует в защите клетки от окислительного стресса посредством его взаимодействия с паркином. Как показано в недавней работе Seibler и соавторов, мутация PINK1 не влияет на репрограммирование клеток пациента и дифференцировку полученных ИПСК в дофаминергические нейроны. В зрелых нейронах, несущих мутацию, в условиях стресса нарушается мобилизация паркина к поврежден-



**Рис. 2.** Иммунофлуоресцентный анализ клона ИПСК, полученного из фибробластов кожи больного хореей Гентингтона: зеленый цвет – антитела к маркеру плюрипотентных клеток SSEA-4, красный – к транскрипционному фактору Oct4. Ядра окрашены DAPI – синий цвет

ным митохондриям, тогда как в нейронах, полученных из генетически нормальных ИПСК, подобных нарушений не наблюдалось. В мутантных нейронах патологические процессы подавлялись при повышенной экспрессии нормального белка PINK1.

Еще одним значимым для изучения моногенным нейродегенеративным заболеванием ЦНС является болезнь Гентингтона, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание вызывается экспансией (35–37 копий) тринуклеотидных повторов CAG, кодирующих аминокислоту глутамин в составе белка гентингина. Функция гентингина на данный момент остается неизвестной. Также не до конца ясны механизмы патологического воздействия мутантного белка именно на гаммергические шиповидные нейроны стриатума. К настоящему времени созданы две клеточные модели болезни Гентингтона на основе ИПСК-технологии. В первой модели ИПСК были получены из фибробластов кожи трансгенной обезьяны, экспрессирующей гентингин с 72 копиями CAG-повторов. При этом было показано, что мутация не влияет на репрограммирование и нейрональную дифференцировку клеток. Агрегаты мутантного гентингина в плюрипотентных клетках не наблюдались и появлялись лишь в ходе

дифференцировки на уровне нейрональных предшественников (нестин-позитивных клеток). По данным вестерн-блоттинга, количество агрегатов увеличивалось при дальнейшей дифференцировке. При иммуноцитохимическом окрашивании нейронов были выявлены агрегаты мутантного гентингина в ядрах клеток и отростках, что является одним из характерных цитологических признаков болезни Гентингтона. Еще одна модель на основе человеческих клеток была создана в 2010 году. На ней показано, что ИПСК с мутантным гентингином (72 копии CAG-повторов) успешно дифференцируются в гаммергические нейроны с выходом 10% (среди общей популяции нейронов). Дифференцированные мутантные клетки отличались от нормальных нейронов каспазной активностью, а также паттернами фосфорилирования киназ ERK1 и ERK2 в ответ на добавление фактора роста.

В литературе есть также сообщения об исследовании закономерностей патологического процесса и успешном опыте тестирования биологически активных соединений на ИПСК-моделях некоторых других наследственных нейродегенеративных заболеваний: спинальной амиотрофии, семейной дизавтономии Райли – Дея, SOD1-ассоциированной форме бокового амиотрофического склероза. Такие работы ведутся в настоящее время в большом количестве ведущих лабораторий мира (речь идет о создании банков ИПСК и нейрональных культур от больных с охарактеризованными моногенными заболеваниями ЦНС).

В нашей стране исследования ИПСК при наследственных нейродегенеративных заболеваниях проводятся с 2010 года в совместной работе Института молекулярной генетики РАН, Института общей генетики имени Н.Н. Вавилова РАН и Научного центра неврологии РАМН. Созданы культуры ИПСК от пациентов с болезнью Гентингтона (рис. 2), а также (впервые в мире) – с PARK2- и PARK8-формами болезни Паркинсона. Предполагается дифференцировка этих ИПСК соответственно в холинергические шиповидные нейроны стриатума и дофамин-продуцирующие нейроны черной субстанции, изучение молекулярного фенотипа получаемых клеток, исследование возможностей нейропротекторных соединений и перспектив экспериментальной клеточной терапии.

Технологии репрограммирования соматических клеток развиваются на наших глазах невиданными темпами. В 2010 году была опубликована первая работа, в которой фибробласты с помощью индуцированной экспрессии определенного набора факторов транскрипции были в один этап конвертированы в нейрональные клетки, даже минуя стадию плюрипотентности. Еще более поразительный по

клеточной специфичности результат был представлен в 2012 году двумя независимыми группами исследователей, которым удалось осуществить прямую конверсию фибробластов непосредственно в дофаминергические нейроны со всеми их характерными гистохимическими и функциональными свойствами. Интересно, что этими авторами при получении дофамин-продуцирующих нейронов были использованы различные по составу “генные коктейли”. Данный факт демонстрирует, что разные молекулярные детерминанты “судьбы” клеток могут вести к одному и тому же результату через воздействие на разные транскрипционные каскады. Значительным преимуществом такой прямой конверсии соматических клеток в специализированные нейроны, позволяющей избежать стадии плюрипотентности, является элиминация риска злокачественной трансформации клеток в процессе манипуляций с ними.

Таким образом, не вызывает сомнений, что перед нейробиологией открывается ясная перспектива получения неограниченного числа специализированных нервных клеток, репрограммированных из соматических клеток человека. Это знаменует прорыв не только в исследовании нейрональных патологических процессов, идентификации новых молекулярных мишеней и лекарственных препаратов направленного действия, но и в развитии нейротрансплантологии – в связи с возможностью имплантации пациенту генетически идентичных нейронов, полученных из его собственных фибробластов и других типов зрелых клеток. Одним из наиболее перспективных заболеваний для применения такой технологии является болезнь Паркинсона, поскольку методы получения дофаминергических нейронов уже достаточно хорошо разработаны и воспроизведены многими исследовательскими группами.

На сегодняшний день в данной области пока остается ряд нерешенных проблем. Так, например, пока не для всех типов нейронов разработаны высокоэффективные протоколы дифференцировки, а способность к нейрональной дифференцировке варьирует у линий ИПСК, полученных разными способами от пациентов разного возраста и в разных лабораториях. Тем не менее можно надеяться, что после дополнительных интенсивных исследований задача стандартизации работы с ИПСК будет решена и они найдут еще более широкое применение в фундаментальной и клинической неврологии.

Данная работа выполнялась при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (госконтракты №16.512.11.2103 и 16.512.11.2105) и Российского фонда фундаментальных исследований (№11-04-01337). ■

# Функциональная магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы

Марина Кротенкова

руководитель отделения лучевой диагностики ФГБУ "Научный центр неврологии" РАМН, д.м.н.



Елена Кремнёва

младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики ФГБУ "Научный центр неврологии" РАМН, к.м.н.

Родион Коновалов

старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики ФГБУ "Научный центр неврологии" РАМН, к.м.н.

На протяжении многих веков ученых и врачей интересовало, как функционирует человеческий мозг. С развитием научного и технического прогресса стало возможным приоткрыть завесу этой тайны, и особенно ценным в этом плане явилось изобретение и внедрение в клиническую практику такого неинвазивного метода, как магнитно-резонансная томография (МРТ). Это сравнительно молодой метод: первый коммерческий томограф мощностью 1,5 Т начал работу только в 1982 году. Однако уже к 1990 году непрерывное техническое совершенствование метода позволило использовать его не только для исследования структурных особенностей головного мозга, но и для изучения его функционирования.

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ МЕТОДИКИ фМРТ

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) – методика МРТ, измеряющая гемодинамический ответ, связанный с активностью нейронов. В основе данной методики лежат два основных понятия: нейроваскулярное взаимодействие и BOLD-контраст.

фМРТ не позволяет увидеть электрическую активность нейронов напрямую, а делает это опосредованно, через локальное изменение кровотока. Это возможно благодаря феномену нейроваскулярного взаимодействия –

регионального изменения кровотока в ответ на активацию близлежащих нейронов через сложную последовательность взаимосвязанных реакций, протекающих в нейронах, окружающей их глии (астроциты) и эндотелии стенки сосудов, поскольку при усилении активности нейроны нуждаются в большем количестве кислорода и питательных веществ, приносимых с током крови. Методика фМРТ как раз и позволяет непосредственно оценить изменение гемодинамики. Это стало возможным в 1990 году, когда Seiji Ogawa и его коллеги из Bell Laboratories (США) предложили использовать BOLD-контраст для исследования физиологии мозга при помощи МРТ. Это открытие положило начало эре современной функциональной нейровизуализации и легло в основу большинства фМРТ-исследований. BOLD-контраст (blood-oxygenation-level dependent – “зависящий от уровня оксигенации крови”) – это различие МР-сигнала на изображениях с использованием градиентных последовательностей в зависимости от процентного содержания дезоксигемоглобина. Дезоксигемоглобин имеет отличные от окружающих тканей магнитные свойства, что при сканировании приводит к локальному возмущению магнитного поля и понижению сигнала в последовательности “градиентное эхо”. При усилении кровотока в ответ на активацию нейронов дезоксигемоглобин вымывается из тканей, а на смену ему приходит оксигенированная кровь, по магнитным свойствам схожая с окружающими тканями. Следовательно, возмущение поля уменьшается и сигнал не подавляется – мы видим его локальное усиление (рис. 1а).

Таким образом, общая схема фМРТ выглядит следующим образом: активация нейронов в ответ на действие раздражителя и увеличение их метаболических потребностей приводит к локальному усилению кровотока, регистрируемого при проведении фМРТ в виде BOLD-сигнала – произведения нейрональной активности и гемодинамического ответа (рис. 1б).

## ПЛАНИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА

Для проведения фМРТ-исследования необходимо наличие высокопольного МР-то-

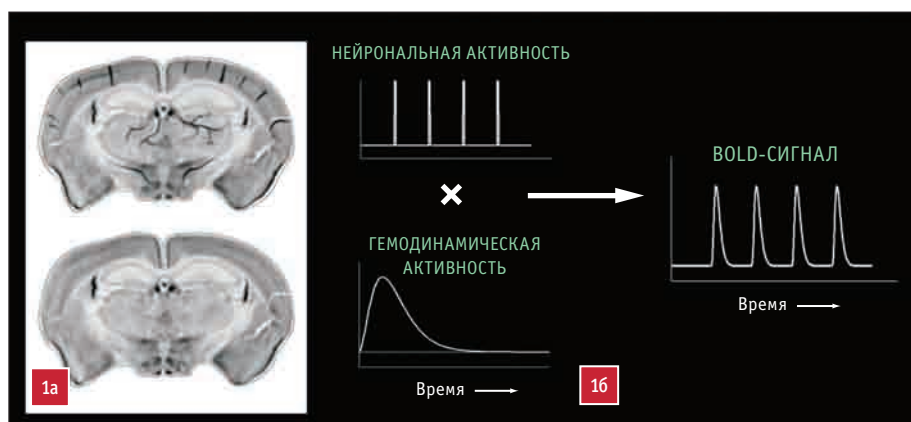


Рис. 1. BOLD-контраст: а – схематическая иллюстрация в опыте Ogawa при изменении процентного содержания кислорода в крови крыс. При вдыхании обычного воздуха в коре определяются участки понижения сигнала (вверху), соответствующие сосудам с повышенным содержанием дезоксигемоглобина. При вдыхании чистого кислорода отмечается однородный МР-сигнал от коры головного мозга (внизу); б – общая схема формирования BOLD-сигнала

мографа, различное оборудование для проведения заданий при сканировании и – немаловажный фактор – желание испытуемого сотрудничать с врачом.

Схематично сам процесс сканирования выглядит следующим образом: испытуемый находится в томографе, через специальную систему зеркал, закрепленных над его головой, ему доступны изображения, выводимые через видеопроектор на экран (рис. 2). Для обратной связи (если это подразумевается в задании)

происходит суммирование отдельных BOLD-сигналов. Однако такой дизайн, как правило, предсказуем для пациентов и не позволяет оценить реакцию на отдельный стимул. Поэтому он не годится для некоторых заданий, в частности когнитивных. Для этого существует дискретный дизайн, когда стимулы подаются в хаотичном порядке через разные промежутки времени. Например, испытуемому с арахнофобией демонстрируют нейтральные изображения, среди которых

для точного картирования зон активации, поскольку функциональные данные имеют низкое пространственное разрешение.

### ПОСТОБРАБОТКА ДАННЫХ

Изменения МР-сигнала в зонах активации головного мозга при различных состояниях составляют всего 3–5% и неувидимы человеческим глазом. Поэтому далее полученные функциональные данные подвергаются статистическому анализу: строится кривая зависимости интен-

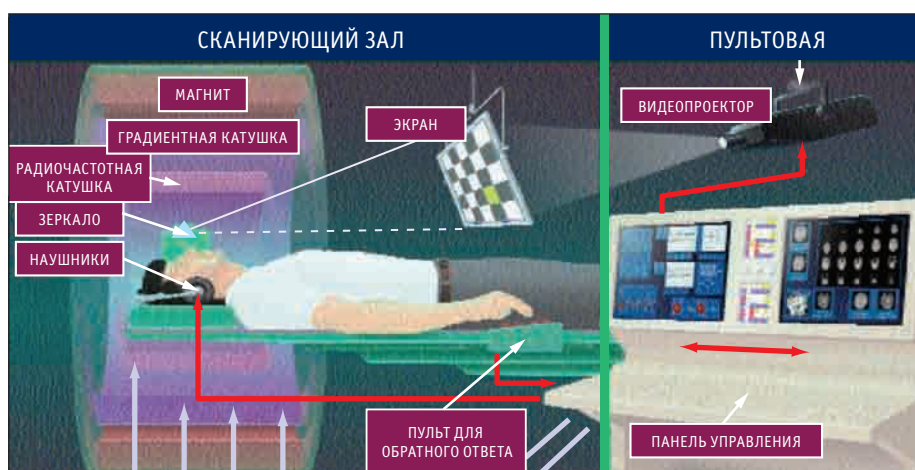


Рис. 2. Схема фМРТ-эксперимента (по материалам ресурса <http://psychology.uwo.ca>, с изменениями)

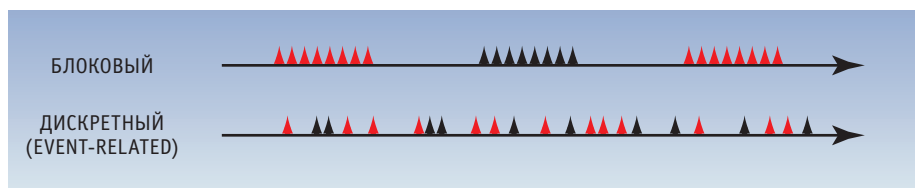


Рис. 3. Основные типы дизайнов фМРТ-исследований

пациент нажимает кнопку на пульте. Подача стимулов и контроль выполнения задания осуществляются при помощи консоли в пультовой.

Задания, которые выполняет испытуемый, могут быть различными: зрительными, когнитивными, моторными, речевыми и т.д., в зависимости от поставленных целей. Существуют два основных типа представления стимулов в задании: в виде блоков (блоковый дизайн) и в виде отдельных разрозненных стимулов (дискретный дизайн) (рис. 3). Также возможна комбинация обоих этих вариантов (смешанный дизайн).

Наиболее широко распространенным, особенно для двигательных заданий, является блоковый дизайн, когда одинаковые стимулы собраны в блоки, чередующиеся между собой.

Примером служит задание сжимать резиновый мячик в течение определенного отрезка времени, чередуя с аналогичными по продолжительности периодами покоя. Подобный дизайн обладает наибольшей статистической силой, поскольку в этом случае

время от времени появляются изображения паука для оценки активации головного мозга на неприятные стимулы. При блоковом дизайне это было бы сложно сделать: во-первых, исследуемый знает, когда появится блок, и уже заранее готовится к этому, а во-вторых, если в течение длительного времени предъявлять один и тот же стимул, реакция на него притупляется. Именно дискретный дизайн может использоваться при фМРТ в качестве детектора лжи или в маркетинговых исследованиях, когда добровольцам показывают различные варианты продукции и смотрят за их неосознанной реакцией.

Итак, мы выбрали дизайн задания, провели сканирование. Что же мы получаем в итоге? Во-первых, это серия 4-мерных функциональных данных в последовательности "градиентное эхо", представляющая собой многочисленные повторные сканирования всего объема вещества головного мозга в течение выполнения задания. Во-вторых, это объем 3-мерных анатомических данных высокого разрешения (рис. 4). Последние необходимы

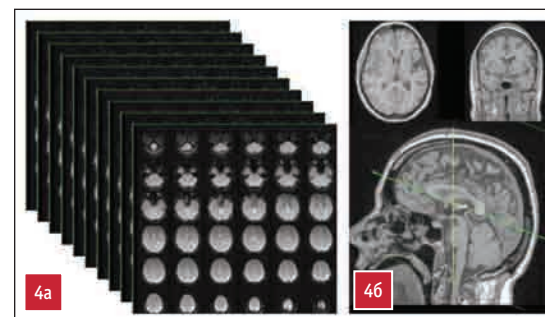


Рис. 4. Серии данных, полученных по окончании сканирования: а – функциональные; б – анатомические

сивности МР-сигнала от времени для каждого вокселя изображения при различных состояниях – экспериментальном и контрольном. В результате мы получаем статистическую карту активации, совмещенную с анатомическими данными. Но до того как непосредственно провести подобный анализ, необходимо подготовить полученные по окончании сканирования "сырые" данные и снизить вариабельность результатов, не связанную с экспериментальной задачей. Алгоритм подготовки представляет собой многоступенчатый процесс, и он очень важен для понимания возможных неудач и ошибок при интерпретации полученных результатов. В настоящее время существует различное программное обеспечение для предварительной обработки полученных данных, выпускаемое как производителями МР-томографов, так и независимыми исследовательскими фМРТ-лабораториями. Но, несмотря на различия используемых методов, их названий и представления данных, все этапы подготовки сводятся к нескольким основным шагам.

Первый шаг – это коррекция движения головы испытуемого, поскольку при выполнении заданий оно неизбежно, несмотря на использование различных приспособлений для фиксации головы. Даже минимальное движение может приводить к выраженному искусственному изменению интенсивности МР-сигнала между последовательными объемами данных, особенно если смещение головы связано с выполнением экспериментального задания. В этом случае сложно отличить "истинную" BOLD-активацию от "искусственной" вследствие движения исследуемого (рис. 5). Общепринято,

что оптимальным является смещение головы не более чем на 1 мм; при этом смещение перпендикулярно плоскости сканирования существенно хуже для корректной статистической обработки результатов, чем смещение в плоскости сканирования. На данном этапе используется алгоритм трансформации твердого тела (rigid-body transformation). Это пространственная трансформация, при которой изменяются только позиция и ориентация объекта, а его размеры или форма остаются неизменными.

ческих – T1. Так, первый может несколько растянуть изображение по одной из осей по сравнению со структурными изображениями высокого разрешения.

Третий шаг – пространственная нормализация. Известно, что форма и размеры человеческого мозга значительно варьируют. Для того чтобы можно было сопоставлять полученные данные для разных пациентов, а также обрабатывать всю группу в целом, применяются математические ал-

странстве может быть размещен любой мозг, и интересующие зоны интереса могут быть описаны при помощи трехмерной системы координат (x, y, z). Недостаток подобной системы – это данные всего по одному мозгу. Поэтому более популярна система, разработанная в Монреальском неврологическом институте (MNI) на основе суммарного обобщения данных T1 изображений 152 канадцев. И хотя в них обеих отсчет ведется от линии, соединяющей переднюю и заднюю комиссуры, координаты этих систем не идентичны, особенно по мере приближения к конвексимальным поверхностям мозга. Это нужно иметь в виду, когда проводится сопоставление полученных результатов с данными работ других исследователей. Касательно данного этапа обработки нужно оговориться, что он не применяется при предоперационном картировании функциональных зон активации в нейрохирургии, поскольку цель фМРТ в подобной ситуации – точно оценить месторасположение данных зон у конкретного пациента.

И, наконец, четвертый шаг – сглаживание. Пространственная нормализация никогда не бывает точной, поэтому гомологичные регионы, а следовательно, и зоны их активации не соответствуют друг другу на 100%. Чтобы достичь пространственного наложения аналогичных зон активации у группы испытуемых, повысить соотношение сигнала и шума и таким образом усилить достоверность данных, применяется гауссова функция сглаживания. Суть данного этапа обработки в “размытии” зон активации каждого исследуемого, вследствие чего увеличиваются участки их перекрытия при групповом анализе. Недостаток – теряется пространственное разрешение.

Теперь можно непосредственно перейти к статистическому анализу, в результате которого мы получаем данные о зонах активации в виде цветных карт, наложенных на анатомические данные. Те же самые данные могут быть представлены в цифровом формате с указанием статистической значимости зоны активации, ее объема и координат в стереотаксическом пространстве (рис. б).

#### ПРИМЕНЕНИЕ фМРТ

В каких же случаях проводят фМРТ? В первых, в чисто научных целях: это исследование работы нормального мозга и его функциональной асимметрии. Данная методика возродила интерес исследователей к картированию функций головного мозга: не прибегая к инвазивным вмешательствам, можно увидеть, какие же зоны головного мозга отвечают за тот или иной процесс. Пожалуй, наибольший прорыв был сделан в понимании высших когнитивных процес-

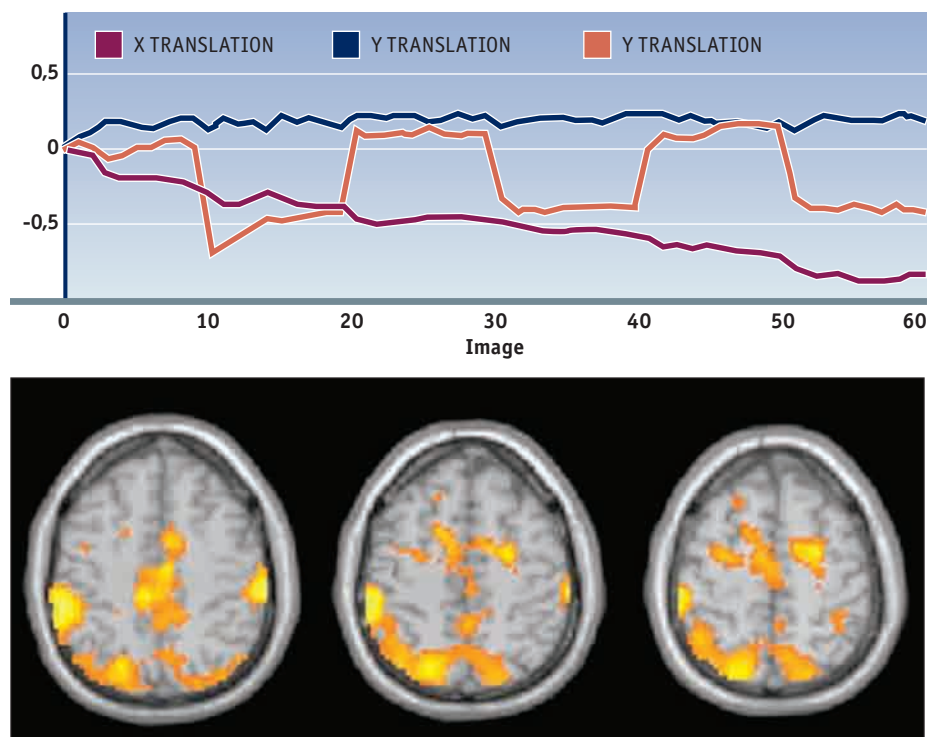


Рис. 5. Пример смещения головы пациента во время сканирования при выполнении моторной парадигмы. Наверху – график движения головы испытуемого в трех взаимно перпендикулярных плоскостях: средняя кривая отражает смещение пациента по оси z (направление от головы к ногам), она заметно отклоняется при начале выполнения движения и по его окончании. Внизу – статистические карты активации того же самого испытуемого без коррекции движения. Определяются типичные артефакты от движения в виде полуколец по краю вещества мозга

На практике обработка выглядит следующим образом: выбирается референтный функциональный объем изображений, а все последующие функциональные объемы математически совмещаются с ним, подобно тому как мы выравниваем бумажные листы в стопке.

Второй шаг – это корегистрация функциональных и анатомических данных. Различия в положении головы исследуемого приводятся к минимуму, затем осуществляется компьютерная обработка и сопоставление анатомических данных высокого разрешения и функциональных – очень низкого – для возможности последующей локализации зон активации. Кроме того, минимизируются различия, связанные с вариативностью режимов сканирования: обычно для функциональных данных это режим “градиентное эхо”, для анатоми-

горитмы (так называемое аффинное преобразование – affine transformation), при которых изображения отдельных регионов мозга трансформируются и структурные данные приводятся к единой пространственной системе координат.

В настоящее время наиболее распространенными для нужд фМРТ-исследований являются две системы пространственных координат: Талераша и Монреальского неврологического института. Первая была разработана французским нейрохирургом Жаном Талерашом (Jean Talairach) в 1988 году на основании посмертных измерений мозга 60-летней француженки. Всем анатомическим областям мозга были даны координаты относительно референтной линии, соединяющей переднюю и заднюю комиссуры. В этом стереотаксическом про-

сов, включая внимание, память и исполнительные функции. Подобные исследования позволили начать применять фМРТ в практических целях, далеких от медицины и нейронаук: в качестве детектора лжи, в экономических целях, например при маркетинговых исследованиях.

Во-вторых, фМРТ пытаются активно применять в практической медицине. В настоящее время в клинической практике данная методика широко использует-

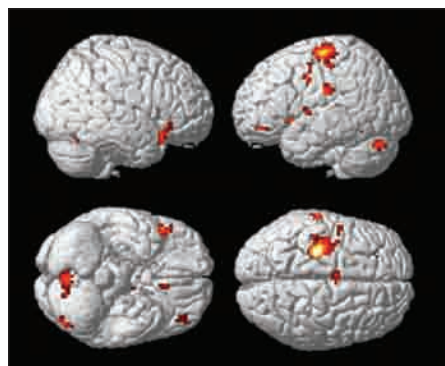


Рис. 6. Пример представления результатов статистической постобработки: слева – зоны активации при выполнении двигательной парадигмы (поднимание-опускание правого указательного пальца), совмещенные с объемной реконструкцией головного мозга; справа – статистические данные для каждой зоны активации

ся для предоперационного картирования основных функций перед нейрохирургическими вмешательствами по поводу объемных образований головного мозга или некурабельной эпилепсии. В США даже существует официальный документ – практическое руководство, составленное Американским рентгенологическим колледжем и Американским обществом нейрорадиологии, где подробно расписана вся процедура. Исследователи пытаются также внедрить фМРТ в рутинную клиническую практику при различных неврологических и психических заболеваниях. Основной целью многочисленных работ в данной области является оценка изменения функционирования мозга в ответ на повреждение того или иного его участка (выпадение и/или переключение зон, их смещение и т.п.), а также динамическое наблюдение перестройки зон активации в ответ на проводимую медикаментозную терапию и/или реабилитационные мероприятия. В конечном счете проводимые фМРТ-исследования могут помочь определить у различных категорий больных прогностическое значение вариантов функциональной перестройки коры для восстановления нарушенных функций и помочь выработать оптимальные алгоритмы лечения.

## ПРИЧИНЫ НЕУДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Принимая во внимание все вышесказанное, при планировании фМРТ всегда следует иметь в виду различные противопоказания, ограничения и возможные источники ошибок при интерпретации данных, получаемых как для здоровых добровольцев, так и для пациентов. К ним относятся:

1. Любые факторы, воздействующие на нейроваскулярное взаимодействие, гемодинамику и, как следствие, на BOLD-контраст. По-

одного и того же испытуемого в динамике для возможности сравнения получаемых зон активации всегда нужно тщательно разрабатывать задания, особенно это касается клинической фМРТ. Задания должны быть воспроизводимыми, то есть одинаковыми на протяжении всего периода исследования и выполнимыми для всех. Одним из возможных решений для пациентов, которые самостоятельно не могут выполнять связанные с движением задания, является

## STATISTICS: P-VALUES ADJUSTED FOR SEARCH VOLUME

SET-LEVEL		NON-ISOTROPIC ADJUSTED CLUSTER-LEVEL					VOXEL-LEVEL					
P	C	P <sub>corrected</sub>	K <sub>t</sub>	P <sub>uncorrected</sub>	P <sub>FWE-CORR</sub>	P <sub>FDR-CORR</sub>	T	(Z <sub>i</sub> )	P <sub>uncorrected</sub>	MM	MM	MM
0,001	8	0,000	80	0,000	0,000	0,000	6,26	6,04	0,000	-27	-24	60
					0,000	0,000	6,00	5,81	0,000	-33	-18	69
		0,002	46	0,001	0,009	0,000	5,20	5,07	0,000	27	-57	-21
					0,123	0,004	4,54	4,45	0,000	18	-51	-18
		0,278	6	0,179	0,076	0,003	4,67	4,58	0,000	51	21	-21
		0,331	5	0,221	0,081	0,003	4,65	4,56	0,000	-66	-24	27
		0,163	9	0,098	0,099	0,003	4,60	4,51	0,000	-48	-75	-27
		0,050	17	0,029	0,160	0,005	4,46	4,38	0,000	-21	33	27
		0,135	10	0,080	0,223	0,006	4,36	4,28	0,000	3	-75	-33
		0,668	1	0,608	0,781	0,024	3,83	3,77	0,000	6	-60	-9

2. Наличие у исследуемого противопоказаний, общих для любого МРТ-исследования.
3. Металлоконструкции в области лицевого/мозгового отделов черепа (неснимаемые зубные протезы, клипсы, пластины и т.п.), дающие выраженные артефакты в режиме градиентного эха.
4. Отсутствие/затруднение сотрудничества с испытуемым во время выполнения задания, связанное как с его когнитивным статусом, так и со снижением зрения, слуха и т.п., а также с отсутствием мотивации и должного внимания к выполняемому заданию.
5. Выраженное движение обследуемого во время выполнения заданий.
6. Неправильный дизайн исследования: неверный выбор контрольного задания, неоптимальная продолжительность блоков всего мероприятия.
7. Ошибки при выборе задания. При исследовании группы людей или при наблюдении

использование пассивных парадигм с применением различных устройств для приведения конечностей в движение.

8. Неправильный выбор параметров сканирования.
9. Неверно заданные параметры постобработки данных на различных этапах.
10. Ошибочная интерпретация полученных статистических данных, неверное картирование зон активации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на приведенные выше ограничения, фМРТ является важной и многогранной современной методикой нейровизуализации, которая сочетает в себе преимущества высокого пространственного разрешения и неинвазивности с отсутствием необходимости внутривенного контрастного усиления и воздействия радиации. Однако данная методика очень сложна, и для успешного выполнения поставленных перед исследователем в этой сфере задач требуется мультидисциплинарный подход – привлечение не только нейрорентгенологов, но и биофизиков, нейрофизиологов, психологов, логопедов, врачей клинической практики, математиков. Только в этом случае возможно использование всего потенциала фМРТ и получение действительно уникальных результатов. ■

Михаил  
Пирадов

заместитель директора  
ФГБУ “Научный центр  
неврологии” РАМН  
по научной работе,  
д.м.н., профессор,  
член-корреспондент  
РАМН



# Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии

Александр Червяков

младший научный сотрудник, врач  
отделения нейрореабилитации  
и физиотерапии ФГБУ “Научный  
центр неврологии” РАМН, к.м.н.

Наталья Савицкая

старший научный сотрудник  
лаборатории клинической  
нейрофизиологии ФГБУ “Научный  
центр неврологии” РАМН, к.м.н.

Людмила Черникова

заведующая отделением  
нейрореабилитации  
и физиотерапии ФГБУ “Научный  
центр неврологии” РАМН,  
д.м.н., профессор

Елена Кремнёва

младший научный сотрудник  
отделения лучевой диагностики  
ФГБУ “Научный центр неврологии”  
РАМН, к.м.н.

**Н**авигационная транскраниальная магнитная стимуляция мозга (нТМС) NBS eXimia Nexstim – новый метод, основанный на стимуляции нейронов головного мозга переменным магнитным полем и регистрации ответов на стимуляцию с помощью электромиографии. Особенностью данного метода является точное наведение стимула на конкретную область коры головного мозга пациента, возможность повторения стимулов, соматотопическое картирование моторных зон. Данные характеристики достигаются благодаря специальной навигационной системе, сопоставляющей голову пациента с анатомическим изображением на МРТ и расположением стимулирующей магнитной катушки. В обзоре представлены современные возможности метода нТМС в диагностике и лечении неврологических заболеваний, собственный локальный опыт применения системы.

Строение и функция человеческого мозга интересовали ученых и врачей еще в античный период. Одно из первых упоминаний об исследовании анатомии мозга датировано III веком до нашей эры. Оно было сделано двумя учеными-врачами из Александрии Герофилом и Эразистратом при изучении трупов. Они описали мозговые оболочки, желудочки мозга, разные части головного мозга, обратили внимание на богатство извилин по сравнению с мозгом животных, отметили разницу между мозговыми полушариями.

С развитием медицины и накоплением данных о строении и функции центральной нервной системы (ЦНС) появилась необходимость прижизненного изучения не только строения, но и локализации ее функций. В середине XX века W. Penfield и H. Jasper для решения этой задачи проводили хирургические операции с последующей стимуляцией отдельных областей мозга электрическим током. В России в 1940-х годах пионерские работы по лечебно-диагностической электрической стимуляции мозга выполнялись под руководством академика Н.П. Бехтеревой. В этих и других исследованиях использовались контактные лечебные воздействия на человека через интрацеребральные электроды с использованием

стереотаксического метода введения. Можно сказать, что эти работы послужили основой для создания современных устройств глубокой стимуляции мозга (DBS), с успехом используемых сегодня во всем мире. В 1980 году в Кембридже был разработан метод транскраниальной электростимуляции (ТЭС) коры головного мозга с помощью высоковольтного анодного стимулятора. Авторы продемонстрировали возможность регистрации вызванных моторных ответов (ВМО) и времени центрального моторного проведения. Сотрудниками Института мозга РАН модификация этого метода – транскраниальная микрополяризация (воздействие слабым постоянным током) – активно использовалась и продолжает применяться в схемах лечения нервных и психических заболеваний взрослых и детей. Однако методы электрической стимуляции не получили широкого практического распространения, поскольку имели ряд недостатков: болезненность при выполнении манипуляций, возможность развития кожных ожогов.

В связи с этим ученые начали поиск новых методов для стимуляции коры головного мозга и обратили внимание на работы М. Фарадея, выполненные в 1831 году, в которых он продемонстрировал, что переменное магнитное поле может вызывать электрический ток в близлежащем проводнике. В 1965 году R. Bickford и B. Fremming впервые смогли произвести стимуляцию лицевого нерва синусоидальным магнитным полем. Зарегистрировать моторные ответы с мышц при стимуляции магнитным полем периферических нервов впервые удалось в 1982 году M.J.R. Polson. В 1985 году группа ученых Шеффилдского университета во главе с A. Barker создала первый коммерческий магнитный стимулятор, способный возбуждать моторную кору человека. Так родилась транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).

Суть метода в том, что ток, протекающий через катушку из проволоки, производит магнитное поле, перпендикулярное направлению тока в катушке. Если проводящая среда, какой является мозг, попадает в магнитное поле, то в этой среде индуцируется электри-



ческий ток. Направление индуцированного тока будет параллельным, но противоположно направленным по отношению к току в первичной катушке, источнику магнитного поля. Деполяризация мембраны приводит к появлению потенциала действия и дальнейшему его распространению по существующим физиологическим законам. В связи с тем что аксоны нейронов имеют значительную плотность ионных каналов, они в первую очередь активируются при магнитной стимуляции. После появления электрического тока в аксоне возбуждение начинает распространяться антеградно, достигая пресинаптической терминали аксона. В этой точке возбуждение передается с пресинаптической на постсинаптическую пластинку за счет нейромедиаторов. Применение ТМС подразумевает безэлектродную электрическую стимуляцию, при которой переменное магнитное поле действует как передаточное звено между катушкой и индуцированными электрическими токами в мозге. Более подробную информацию о физических и физиологических основах методики, генерации потенциала действия можно найти в специализированной литературе.

Преимуществами метода ТМС по сравнению с использованием ТЭС мозга и электрической стимуляции периферических нервов является способность без изменений проникать через любые анатомические структуры и, соответственно, возбуждать ткани, прикрытые костными и мышечными образованиями. Падение напряженности индуцированного электрического поля при магнитной стимуляции существенно меньше, возможна неинвазивная стимуляция двигательных мотонейронов коры головного мозга в комфортных для больного условиях. Болевые ощущения при магнитной стимуляции отсутствуют, так как интенсивность индуцированного электрического поля недостаточна для возбуждения болевых рецепторов кожи, в связи с чем открываются широкие возможности для использования метода, особенно в педиатрии. Магнитная стимуляция не требует предварительной обработки кожных покровов и снятия одежды, а возможность стимуляции с некоторого расстояния позволяет использовать метод при наличии у исследуемых открытых ран, повязок, инфекционных процессов. Возможность свободно перемещать стимулирующую катушку над поверхностью тела крайне удобна для быстрого определения оптимальной точки стимуляции. Созданы стимуляторы, способные генерировать не только одиночные стимулы, но и двойные и серии импульсов. В настоящее время магнитные стимуляторы могут достигать частоты подачи импульсов до 100 Гц с межстимульным интервалом менее 1 мс.

Основное свойство магнитного поля, генерируемого катушкой (койлом), заключается в том, что оно одинаково на всей площади своего действия и может вызывать электрический потенциал в любой точке. Таким образом, именно данную методику предпочтительнее использовать для предоперационного картирования. Электромагнитное поле может быть точно рассчитано только при использовании точных характеристик: размера, формы и конструкции койла, размера и формы головы, электрических характеристик стимулятора и ориентации койла по отношению к голове пациента.

V.L. Day и соавторами было выявлено, что при приложении низкого напряжения к нейронам мозга возбуждение генерируется вдоль, а не поперек аксона. Из этого следует, что наиболее эффективна стимуляция, направленная по естественному току нервных импульсов от дендритов к аксонам. При использовании ТМС получены аналогичные данные о том, что порог возбуждения напрямую зависит от ориентации магнитного поля. Оптимальный ответ отмечается при ориентации 45° медиальнее передне-задней плоскости. На плоскости койл располагается тангенциально к скальпу, соответственно, магнитное поле также располагается тангенциально. На вершине прецентральной извилины электромагнитное поле располагается в горизонтальной плоскости по отношению к корковым колонкам. V.L. Day и соавторы предположили, что ТМС должна действовать касательно по отношению к нервным элементам. Эта гипотеза, в свою очередь, базируется на предположении, что индукция электрического тока более сильна в проксимальных отделах нейрона.

ТМС может с успехом применяться как для стимуляции поверхностных образований (кора большого мозга, мозжечок, спинной мозг), так и (при использовании специальных Н-койлов) для глубокой стимуляции мозга (гиппокампа, миндалин, стриатума, таламуса, ствола мозга). Последние исследования показывают, что ТМС, помимо влияния на электрофизиологию нейронов, вызывая возбуждение и торможение, по-видимому, затрагивает и некоторые процессы, напрямую не связанные действием возникающего под койлом электрического напряжения (влияние на мозговой кровоток, облегчение спрутинга, нейрогенез). Назовем такие процессы не электрическими. Данный вопрос будет подробнее рассмотрен в разделе о терапевтическом применении ТМС.

В настоящее время рутинная ТМС рассматривается в качестве инструмента для изучения состояния кортикоспинального тракта (его созревания и изменения при различных патологических состояниях), возбудимости кор-

ковых нейронов, локализации функций (как моторных, так и немоторных), взаимодействия различных участков мозга, патофизиологических механизмов психоневрологических расстройств. Одним из перспективнейших направлений в применении ТМС является картирование различных корковых представительства, что чрезвычайно важно для понимания функциональной организации мозга человека и механизмов управления им, а также для разработки новых подходов к реабилитации. Предъявление фокального магнитного импульса позволяет с достаточной точностью определить границы локализации разных мозговых функций, включая корковое представительство скелетных мышц, речевых центров, зрительного анализатора, а также различных видов памяти, когнитивных функций и др. Адекватность ТМС-картирования подтверждена данными параллельного исследования методами функциональной МРТ. Изменение карт функциональной локализации моторных представительства показано при цереброваскулярных, дегенеративных и других заболеваниях нервной системы. Таким образом, применение ТМС открывает новые возможности в изучении процессов нейропластичности, лежащих в основе нейрореабилитации.

Основной проблемой при картировании моторных зон методом классической ТМС является невозможность точного соотношения точки стимуляции с анатомическими образованиями ЦНС. Размер, форма головы и головного мозга, локализация анатомических структур, расстояние между стимулирующим койлом и нейронами чрезвычайно индивидуальны. Анатомические измерения мозга *in vivo* показывают, что передне-задние вариации в локализации центральной борозды, согласно системе координат Talairach, составляют 1,5–2,0 см. Данные вариации, по-видимому, могут быть значительно больше по отношению к внешним ориентирам черепа. Вариация расположения зоны Брока может достигать до 1,5 см по системе координат Talairach. Эти данные свидетельствуют, что индивидуальная макроанатомия головного мозга не может быть адекватно определена с использованием только пропорциональных координатных сеток и других ориентиров. Выявление индивидуального расположения борозд и извилин становится еще более необходимым в условиях патологии (опухоль, последствия нарушения мозгового кровообращения), когда анатомия претерпевает значительные изменения. Кроме того, необходимое в клинической практике динамическое обследование пациентов требует от данного метода высокой воспроизводимости. При использовании рутинной ТМС практически невозможно повторить оптимальную локализацию стимулирующего койла при вызывании

моторного ответа, что приводит к невозможности объективно интерпретировать получаемые параметры. Не менее важна информация о дозе магнитной стимуляции.

Большинство этих проблем в значительной степени может решить использование приборов нового поколения – систем навигационной стимуляции мозга, которые учитывают его индивидуальную анатомию и позволяют наносить стимул целенаправленно и локально, с опорой на МРТ конкретного пациента.

Одной из таких систем является система навигационной транскраниальной магнитной стимуляции мозга (нТМС) – NBS eXimia Nexstim (Nexstim Ltd., Хельсинки, Финляндия).

В состав данной системы входят:

- классический транскраниальный магнитный стимулятор;
- электромиограф для регистрации вызванных моторных ответов на магнитный стимул;
- 60-канальный электроэнцефалограф для регистрации вызванных потенциалов в ответ на магнитный стимул;
- навигационная система для локализации магнитного поля на МРТ пациента.

Целью данного обзора является освещение терапевтических и диагностических возможностей системы NBS eXimia Nexstim.

Как отмечалось выше, клиническое применение ТМС требует от данного метода высокой точности и воспроизводимости. В дополнение заметим, что для клинического применения информация о дозе магнитной стимуляции не менее важна, чем информация о точке приложения стимула. В настоящее время применяется методика выявления порога моторного ответа (ПМО) – наименьшей силы стимула, способной вызвать возбуждение нейронов и соответствующее сокращение мышц. Однако у классической ТМС имеется несколько серьезных ограничений: трудно удержать и повторить оптимальную локализацию стимулирующего койла, что приводит к изменению ПМО даже соседних точек. Методологические и технические факторы могут в значительной степени изменять результаты обследования. Большинство из этих проблем может решить использование систем навигационной стимуляции для выявления индивидуальной анатомии мозга (рис. 1).

Алгоритм работы навигационных систем для неинвазивной стимуляции включает:

- проведение МРТ пациента в режиме T1 MPR;
- построение индивидуальной 3D-модели головного мозга пациента (NBS eXimia Nexstim);
- соотнесение анатомических образований с ориентирами на МРТ;
- проведение ТМС с привязкой электрического поля к конкретным МРТ-образованиям мозга пациента;

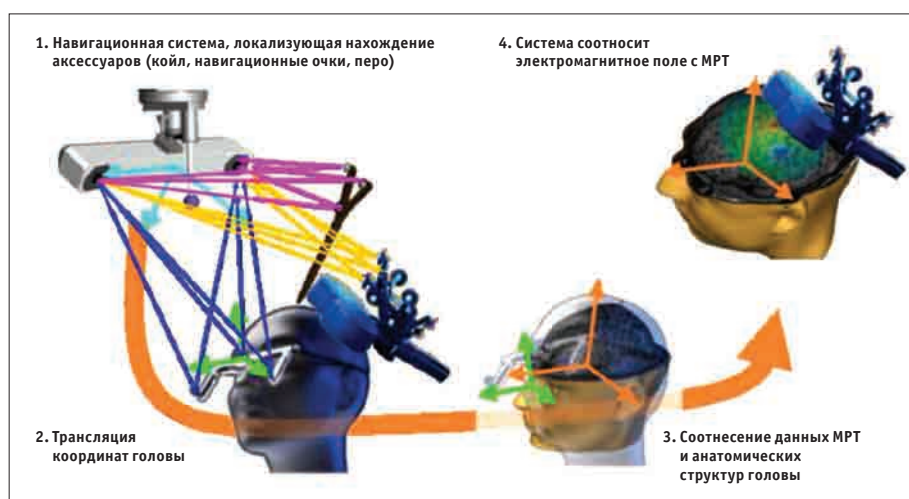
– регистрацию ВМО (электромиография) и определение их порога;

– регистрацию вызванных потенциалов на магнитный стимул (60-канальная ЭЭГ).

Таким образом, навигационная ТМС с привязкой к анатомическим структурам позволяет:

- определять локализацию корковых предствителей моторных функций и их индивидуальную изменчивость;
- выявлять нормальные значения ВМО и его вариации;

и магнитоэнцефалографии в хирургическом лечении эпилепсии. М. Fujiki и соавторы показали, что у пациентов с менигиомами дооперационное ТМС-картирование имеет большие возможности в выявлении анатомических перестроек и физиологической реорганизации, что позволяет адекватно оценивать изменение моторной зоны при ее длительном сдавлении новообразованиями. При сравнении ТМС, фМРТ и электрической стимуляции было показано, что дистанция между зонами активации



**Рис. 1. Навигационная ТМС. Индивидуальные МРТ-изображения соотносятся с реальной головой пациента для визуализации электромагнитного поля на поверхности мозга. Для этого сенсорная навигационная система (1) локализует койл, навигационные очки и перо по специальным меткам, расставленным на них (2). Выявленные метки соотносятся с МРТ-изображением пациента (3). Таким образом, на поверхности головного мозга локализуется электромагнитное поле и его интенсивность (4)**

- определять силу стимуляции (порог моторного ответа), необходимую и достаточную для возбуждения группы нейронов на заданной глубине в норме и патологии;
- изучать меж- и внутриволушарные связи.

Основная концепция в навигации – создание структурно-функциональных карт мозга с помощью МРТ, подобно GPS-навигатору. Метафорически можно сказать: как каждая страна имеет свою географию, так и у каждого человека есть свой индивидуальный рельеф мозга, со своими уникальными формами, структурами и корковыми представлениями (рис. 2).

#### ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НАВИГАЦИОННОЙ ТМС В НЕЙРОХИРУРГИИ

Интраоперационная прямая электрическая стимуляция коры является золотым стандартом в нейрохирургическом картировании. Т. Picht с соавторами и М.Т. Forster с соавторами была показана высокая пространственная сопоставимость данных, полученных при нТМС и прямой электрической стимуляции мозга. Аналогичные данные выявили сходство при использовании нТМС, прямой стимуляции

при ТМС и прямой электростимуляции ((10,5 ± 5,7) мм) достоверно меньше, чем те же дистанции между фМРТ и электрической стимуляцией ((15,0 ± 7,6) мм). Таким образом, нТМС на системе Nexstim позволяет достаточно точно оценивать параметры, необходимые для качественной навигации в нейрохирургии.

Проведенные исследования позволили FDA (США) в декабре 2009 года разрешить к использованию систему eXimia NBS для картирования моторного представительства у пациентов, готовящихся к хирургическим вмешательствам.

Заметим, что система eXimia NBS Nexstim способна экспортировать точки стимуляции в формате DICOM с последующим возможным совмещением с операционными хирургическими микроскопами и системами навигации.

#### НАВИГАЦИОННАЯ ТМС И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МРТ

Навигационная ТМС дает возможность картировать функционально активные области головного мозга. Функциональная МРТ – метод, также активно используемый для картирования моторных функций, но, как уже известно, имеющий серьезные ограничения для при-

менения в клинике (нарушение когнитивных функций пациента; двигательные расстройства, мешающие выполнению задания; окклюзия или выраженные гемодинамически значимые стенозы брахицефальных артерий). Сопоставление между нТМС и фМРТ у здоровых волонтеров показало неполное соответствие выявляемых моторных зон обоими методами, как по данным литературы, так и по нашим собственным наблюдениям (рис. 3), но с общим ядром активации.

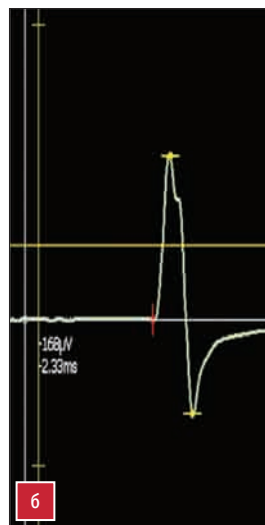
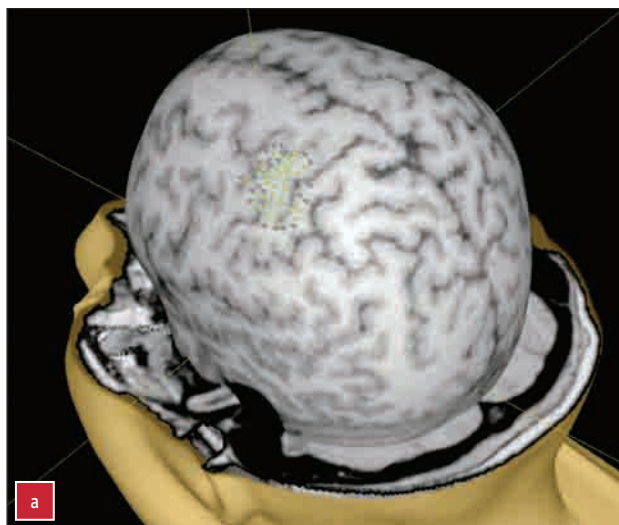


Рис. 2. Локализация моторного представительства мышц руки (а) и вызванный моторный ответ в одной из точек (б) у здорового добровольца, 23 года (собственное наблюдение) (активный электрод на *m. abductor pollicis brevis*). Амплитуда ВМО – 583 мВ, латентность – 20,3 мс, порог ВМО – 50%

Данные расхождения могут быть объяснены следующим образом. В то время как ТМС направленно и выборочно влияет на кортикоспинальные пути, фМРТ связана с изменением BOLD-сигнала (изменения насыщенности крови кислородом) в ответ на выполнение оператором определенных команд. В одном из крупнейших исследований, посвященных сравнительному изучению этих двух методов нейровизуализации и выполненных на 50 мышцах у 14 здоровых добровольцев, было показано, что дистанция между моторными зонами, найденными с помощью фМРТ и нТМС составляла ( $3,70 \pm 4,85$ ) мм (Mean  $\pm$  St. Dev) (от 0 до 21,7 мм). Особо обращаем внимание, что эти данные приводятся для сравнения результатов картирования двумя методами, а не карты представительства с истинным расположением моторных зон. В этом аспекте ошибки каждого из методов суммируются. Таким образом, точность нТМС и фМРТ у здоровых людей составляет 4–6 мм (средняя ошибка).

### ЭЭГ и ТМС

Функциональные связи в коре мозга можно изучать посредством регистрации вызванных потенциалов ЭЭГ в ответ на различные стимулы (зрительные, слуховые, болевые), в том чис-

ле на магнитный импульс. Преимущество ТМС заключается в том, что применение данной методики практически не имеет жестких ограничений и не требует активного участия пациента, следовательно, она может применяться в отношении пациентов с различными поражениями центральной нервной системы (параличи, парезы, снижение уровня бодрствования и др.).

Впервые ЭЭГ совместно с ТМС было записано R.Q. Crasso с соавторами в 1989 году. Основная проблема совместного использо-

графического распределения ТМС-вызванных потенциалов представлен на рисунке 4, потенциал от одного отведения – на рисунке 5. Наиболее стабильным, выраженным и воспроизводимым поздним ответом на ТМС-ЭЭГ является пик N100.

Из рисунка 4 видно, что наивысшая амплитуда потенциала располагается в правом полушарии, в непосредственной близости от места стимуляции. При этом потенциалы в других отведениях (в том числе противопо-

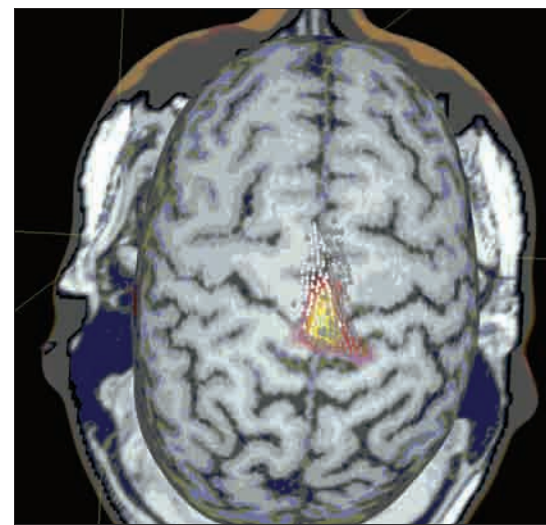


Рис. 3. Сопоставление фМРТ с парадигмой ходьбы и навигационной ТМС у здорового добровольца 27 лет (активные электроды на *m. tibialis ant. dex et sin.*). Белыми точками показаны зоны с наличием ВМО, серыми – без ответа

вания этих методик заключалась в огромном количестве артефактов от магнитного стимула, затрудняющих анализ ЭЭГ. Для адекватной регистрации ТМС-вызванных потенциалов необходимо специальное оборудование с отдельными отведениями для регистрации артефактов от магнитного стимула, применение специфического материала для изготовления электродов, методов компьютерной обработки и синхронизации устройств. Все эти методические проблемы полностью разрешены в системе NBS eXimia Nexstim.

В добавление к стандартным вызванным ответам ТМС может вызывать ритмические колебания ЭЭГ, изменять доминирующие ритмы или вызывать реакции синхронизации и десинхронизации. Измеряемые сигналы могут давать достоверную информацию о функциональном состоянии мозга, развитии патологических процессов (эпилепсия) или реализации восстановления после инсульта.

D. Kicic в 2009 году идентифицировал некоторые компоненты ЭЭГ в ответ на одиночный ТМС-импульс с моторной коры: N15 (негативный пик, через 15 мс после стимула), P30 (позитивный), N45, P55, N100, P180. Полученные данные согласуются с ранее полученными результатами. Пример топо-

ложного полушария) имеют более низкую амплитуду, но сходны по форме с потенциалами в месте стимуляции.

В отличие от склонного к высокой вариабельности коркового моторного ответа, ТМС-индуцированная ЭЭГ обладает более высокой воспроизводимостью (фактор корреляции 0,83) вплоть до 200 мс после стимула, при условии что магнитный импульс имеет одинаковые характеристики и направляется в одну и ту же точку. Этого можно достигнуть только при использовании нТМС. Смещение койла на 10 мм приводит к выраженному изменению паттерна ТМС-ЭЭГ. Для понимания механизмов ТМС-вызванных потенциалов требуется проведение совместных исследований с диффузионно-тензорной нейровизуализацией.

При изучении отдельного вызванного потенциала (рис. 5) были выделены наиболее стабильные пики, сохраняющиеся как в других отведениях, так и у других здоровых испытуемых, обследуемых нами: P32 (амплитуда 9,1 мВ), N40 (1,1 мВ), P55 (9,8 мВ), N92 (28,2 мВ). По-видимому, пики P32 и N92 соответствуют ранее обсуждаемому пикам P30 и N100. Для более детального выявления стабильных воспроизводимых пиков необходимо проведение дальнейших исследований.

Влияние ритмической ТМС (рТМС) на изменение биоэлектрической активности мозга по ЭЭГ изучено недостаточно. Было показано, что рТМС повышает мощность бета-активности в зоне М1 (15–30 Гц) под соответствующими электродами, но также имеет влияние и на альфа-активность (8–13 Гц), повышая ее амплитуду с увеличением интенсивности ТМС. Этот эффект, как правило, коррелирует со снижением амплитуды ВМО.

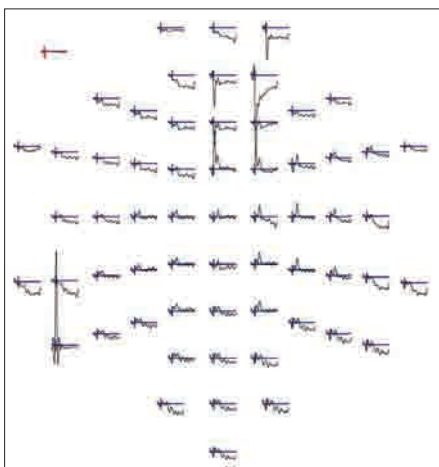


Рис. 4. Картина распределения вызванных ТМС потенциалов здорового добровольца 25 лет (собственное наблюдение). Звездочкой обозначено место стимула, в прямоугольнике – потенциал, увеличенный на рисунке 5

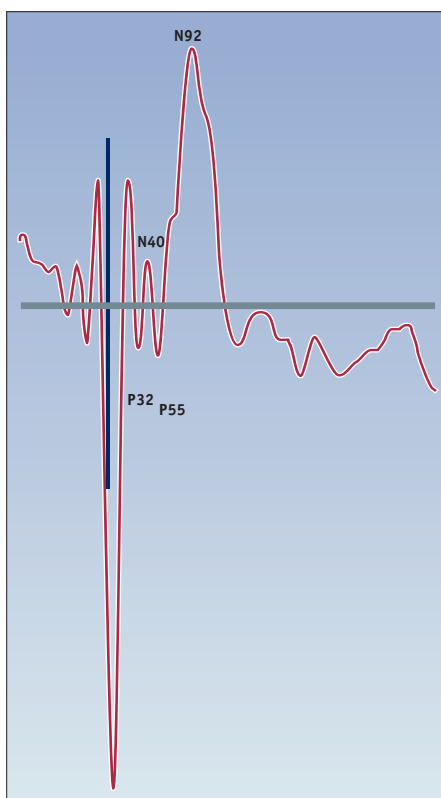


Рис. 5. Вызванный ТМС потенциал здорового добровольца 25 лет (собственное наблюдение). Обозначены наиболее стабильные пики. Вертикальная линия – место стимула

Результаты исследований сочетанного использования ТМС-ЭЭГ в исследовании корковых ответов, корковой реактивности и корковых связей при болезни Альцгеймера (БА) и минимальных когнитивных нарушениях свидетельствуют о возможности их использования в диагностике и прогнозировании течения деменций различного генеза, включая БА. В последних ТМС-ЭЭГ-исследованиях М. Vonpard и соавторы выявили определенные взаимосвязи между моторными и когнитивными процессами.

Описано применение ТМС-ЭЭГ в диагностике эпилепсии, депрессии, различных расстройств сознания.

Немаловажной особенностью совмещения с ЭЭГ, отличающей нТМС от классической ТМС, является то, что система навигации позволяет локализовать каждый электрод ЭЭГ на МРТ пациента и, соответственно, топически определять электроэнцефалографический паттерн.

#### ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НАВИГАЦИОННОЙ ТМС

Клинико-физиологические исследования возможностей ТМС в лечении и реабилитации пациентов с двигательными и эмоциональными расстройствами различной этиологии, проводимые в стандартах “двойной слепой” оценки, показали наличие частотно-зависимых воздействий стимуляции на изменение мышечного тонуса, уровень тревожности и настроения, а также на динамику биоэлектрической активности и локального кровотока мозга.

Методика ритмической ТМС (рТМС) – способ активации моторной коры, при которой импульс предъявляется неоднократно в выбранной точке скальпа с одинаковым межимпульсным интервалом. Она имеет все большее значение в терапии ряда неврологических, психиатрических и даже соматических заболеваний. Ее лечебные эффекты связаны с возможностью влиять на процессы реорганизации коры, изменение ее возбудимости, синаптогенез, концентрацию и выработку дофамина и даже на нейрогенез в гиппокампе, то есть на все то, что предположительно участвует в обеспечении механизмов нейропластичности.

Уже доказан терапевтический эффект рТМС при последствиях нарушения мозгового кровообращения, боли, лечении фармакорезистентных форм эпилепсии, паркинсонизме. В октябре 2008 года FDA одобрило применение рТМС для лечения серьезного депрессивного расстройства при неэффективности медикаментозной терапии у взрослых. Показано, что применение ТМС и его эффективность напрямую зависят от мишени, в которую направлена магнитная стимуляция, а также от дозы и силы стимула. Объективизировать эти параметры можно только при использовании нТМС

с идентификацией оптимальной структуры головного мозга для направленной рТМС.

*Инсульт.* Вызванный моторный ответ, регистрируемый при ТМС, является объективным параметром для прогнозирования постинсультного восстановления и изучения механизмов, лежащих в его основе (Peurala et al., 2008). Навигационная ТМС способна помочь не только с точной локализацией места повреждения с привязкой к индивидуальной МРТ пациента, но и с определением области моторного представительства, которая в период постинсультной реорганизации может значительно перемещаться за счет явлений нейропластичности. Таким образом, нТМС может помочь в определении оптимальной зоны для лечебного воздействия рТМС.

Более того, показано, что 70% кортикальных путей выходят из дополнительных двигательных зон (SMA), премоторных зон (PMC) и первичных соматосенсорных зон (S1) и только 30% – из первичной моторной коры (M1). Использование нТМС позволило доказать, что дополнительные моторные зоны (поля 6 и 8 по Бродману) имеют собственные проекции на  $\alpha$ -мотонейронах спинного мозга.

Все проведенные рандомизированные клинические исследования (8) по оценке эффективности применения рТМС как на пораженное (высокочастотной рТМС), так и на непораженное (низкочастотной рТМС) полушарие показали, что ее воздействие приводит к достоверному улучшению моторных функций при сравнении с группой плацебо. Анализ долгосрочных изменений рТМС не проводился. Была показана взаимосвязь между изменениями моторных функций и кортикомоторной возбудимостью в пораженном полушарии.

Положительный лечебный эффект рТМС показан у пациентов с различным генезом НМК (ишемический инсульт, геморрагический инсульт), с разной локализацией очага поражения (кортикальный, субкортикальный), с разной давностью развития НМК (острый, подострый и хронический периоды), при различной тяжести неврологического дефицита.

В статье R. Zorowitz, M. Brainin (2011) “Достижения в восстановлении мозга и реабилитации в 2010 году”, опубликованной в журнале Stroke, метод ТМС отмечен как эффективный при постинсультной реабилитации.

*Хроническая боль.* Большинство исследований указывают на эффективность рТМС в лечении хронической боли. Процедура в среднем облегчает боль на 20–45% по визуальной аналоговой шкале. Лучшие результаты получены при лечении пациентов с болью центрального происхождения, в частности после нарушения мозгового кровообращения и повреждения спинного мозга.

Помимо центральной боли, изучалось влияние ТМС на болевые синдромы другого ге-

неза: при плечевой плексопатии, невралгии тройничного нерва, периферическом повреждении нервов. Положительный эффект рТМС показан при хронической мигрени (Brighina et al., 2004) и фибромиалгии. Все приведенные исследования показывают достоверную эффективность рТМС по сравнению с плацебо.

Неожиданной находкой явилось выявление положительного эффекта рТМС при лечении хронической боли, связанной с хроническим панкреатитом. Такие исследования подтверждают теорию о том, что периферическое повреждение может быть инициатором патологических (пластических) изменений в центральной нервной системе, приводящих к хронизации боли.

Однако описаны случаи, когда рТМС при болевом синдроме была неэффективна. K. Irlbacher и соавторы в 2006 году, изучая влияние рТМС на фантомные боли, не получили достоверных положительных результатов, используя различные режимы стимуляции. Неясно, являются ли фантомные боли резистентными к рТМС или для появления эффекта от терапии рТМС необходимо подключение дополнительных методов, например “зеркальной терапии”.

**Болезнь Паркинсона (БП).** К 2009 году произведено 14 рандомизированных клинических исследований по применению рТМС при БП. По данным этих исследований был проведен метаанализ, который показал, что в целом рТМС имеет положительное влияние на двигательные проявления болезни (размер эффекта 0,62), причем наилучшим эффектом обладает высокочастотная рТМС. Однако данное лечение имело непродолжительный эффект, и через месяц после его окончания отмечалось снижение показателей моторных функций.

При БП используют две основные мишени стимуляции – первичную моторную кору и область префронтальной коры. Дополнительная стимуляция префронтальной коры имеет позитивный эффект для сглаживания когнитивных и аффективных расстройств у пациентов с БП, что в некоторых случаях позволяет снизить дозы принимаемых препаратов и вторично улучшить моторные функции. Исследования последних лет свидетельствуют о возможности рТМС влиять на концентрацию и выработку дофамина, что, безусловно, требует дальнейшего подтверждения. Изучаются возможности рТМС в терапии болезни Гентингтона и бокового амиотрофического склероза.

**Рассеянный склероз.** Возможность применения ТМС при рассеянном склерозе активно исследуется. Доказана эффективность комплексного применения ТМС в режиме тетастимуляции, которая вызывает стойкое возбуждение в коре мозга, и кинезотерапии для снижения спастичности у таких пациентов.

Отмечается положительное влияние рТМС на уменьшение шума в ушах, особен-

но у пациентов с небольшой давностью заболевания и нормальным слухом.

**Эпилепсия.** Изучение больных с нелеченой эпилепсией показало, что двигательный порог, регистрируемый при ТМС, у них снижен. Это указывает на распространенные проблемы с возбудимостью корковых структур у этих больных и дает основание для использования рТМС в лечении данной категории пациентов. Имеется небольшое число сообщений о положительном действии низкочастотной ТМС при миоклонии, фармако-резистентных формах эпилепсии.

Завершая обсуждение терапевтических возможностей ТМС, стоит отметить, что после анализа литературы у нас создалось впечатление, что вне зависимости от режима стимуляции определенный положительный эффект отмечался в большинстве работ. Также не совсем понятно длительное (до шести месяцев) удержание положительного клинического эффекта терапевтической рТМС. Это наталкивает на мысль о наличии неспецифического действия электромагнитного поля, по-видимому, за счет влияния на “не электрические” механизмы. Как отмечалось выше, транскраниальная магнитная стимуляция может модулировать мозговой кровоток, продукцию нейротрофического фактора BDNF, выработку дофамина.

Существует несколько теорий о влиянии магнитного поля на химические и биологические процессы. Академик А.Л. Бучаченко разделяет два типа физических механизмов, которые могут приводить к магнитным эффектам в биологии и медицине, – молекулярные и макроскопические. Молекулярные механизмы связаны с изменением спина в элементарных реакциях радикалов, ионов и триплетных молекул. Они могут проявляться в процессах переноса электрона по цепи цитохромов и в сопряженных с ними реакциях фосфорилирования, в ферментных реакциях, при экспрессии генов, в окислительно-восстановительных реакциях с участием ионов железа и меди. Такие механизмы показали свое действие в эксперименте, посвященном влиянию магнитного поля на синтез молекулы АТФ (Бучаченко, Кузнецов, 2006). Макроскопические механизмы характерны для процессов с участием больших молекул или органелл. Под влиянием магнитного поля эти элементы могут ориентироваться или деформироваться в магнитном поле, в результате чего могут изменяться их свойства и реакционная способность (Бучаченко, 1980). В продолжение этой теории В.Н. Бинги и А.В. Савин отмечают, что первичные процессы взаимодействия магнитного поля с частицами материи, электронами, атомами, молекулами – чисто физические процессы. Заряженные частицы живого вещества, ионы и молекулы, участвующие в биофизических и биохимических процес-

сах, являются, по-видимому, посредниками в передаче сигналов магнитного поля на следующий, биохимический уровень. Тонкая регуляция активности белков, осуществляемая биофизическими механизмами с участием ионов и молекул-посредников, приводит к смещению процессов метаболизма (Бинги, Савин, 2003). Согласно последним экспериментальным данным и наблюдениям, влияние магнитных полей на биологические системы может быть предсказано в рамках не классической, а квантовой теории. Сама же квантовая механика, в противоречии с ранее имевшейся теорией, может работать и в макроскопических системах, к которым относятся биологические объекты, в частности человек. Таким образом, нельзя исключить, что “не электрические” эффекты ТМС связаны с ее первоначальным действием на молекулярном, атомном и субатомном, квантовом уровнях. Данная проблема является спорной, актуальной и требует проведения специальных, междисциплинарных исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышеизложенному, можно констатировать, что навигационная ТМС открывает небывалые возможности в изучении нейропластических процессов мозга. Она позволяет по-новому подойти к изучению функций не только моторной, но и зрительной, соматосенсорной, лобной коры, центров речи, памяти и эмоций, а также открывает возможные пути влияния на них. Использование нТМС позволяет неинвазивно составлять индивидуальные карты различных представительств коры мозга с учетом уникальной организации мозга каждого пациента, следить за их реорганизацией в норме и патологии.

Эффективное клиническое применение ТМС (как для диагностики, так и для лечения) напрямую зависит от адекватной локализации койла (и электромагнитного поля) относительно анатомических образований мозга, что невозможно без использования навигационной техники. Возможность просчитать дозу, используемую при стимуляции (что можно сделать, только точно зная напряженность приложенного электромагнитного поля), позволяет применять более низкую интенсивность магнитного стимула (по сравнению с обычной ТМС) и контролировать величину возникающего электрического поля в каждой конкретной точке магнитной стимуляции. Это дает возможность подобрать индивидуализированные реабилитационные режимы стимуляции, проводить мониторинг эффективности терапии, отслеживать и при необходимости корректировать изменения функционального состояния коры и корковых связей. ■

# Цереброваскулярная патология и асимптомные стенозы сонных артерий

## Маринэ Танашян

руководитель  
1-го неврологического  
отделения, заместитель  
директора по лечебной  
и научной работе ФГБУ  
“Научный центр неврологии”  
РАМН, д.м.н., профессор



## Ольга Лагода

старший научный сотрудник  
1-го неврологического  
отделения ФГБУ “Научный  
центр неврологии” РАМН,  
к.м.н., врач высшей категории

## Андрей Чечёткин

старший научный сотрудник  
лаборатории ультразвуковых  
исследований ФГБУ “Научный  
центр неврологии” РАМН, д.м.н.

## Андрей Фонякин

руководитель лаборатории  
кардионеврологии ФГБУ  
“Научный центр неврологии”  
РАМН, ведущий научный  
сотрудник, д.м.н.

## Родион Коновалов

старший научный  
сотрудник отделения  
лучевой диагностики  
ФГБУ “Научный центр  
неврологии” РАМН, к.м.н.

Для оценки факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза сонных артерий (СА), в Научном центре неврологии РАМН проведено детальное клиничко-лабораторное и инструментальное сопоставление двух групп пациентов: с асимптомными стенозами СА и с перенесенными ишемическими нарушениями мозгового кровообращения на фоне стенозирующего поражения СА. Была выявлена сопряженность прогрессирования атеросклеротического поражения СА со следующими факторами:

- тяжестью гемореологических изменений, в том числе ятрогенной резистентностью к антиагрегантам;
- наличием эндотелиальной дисфункции;
- повышением уровня иммуногистохимических маркеров состояния ангиогенеза (молекул межклеточной адгезии sICAM-1 и sPECAM-1);
- состоянием центральной гемодинамики и церебральной перфузии.

Полученные данные помогают индивидуализировать лечебные и профилактические мероприятия, выделить группу пациентов с высоким риском развития ишемического инсульта и уточнить показания к реконструктивным ангионейрохирургическим операциям.

Наиболее частой причиной поражения сосудистой системы мозга, приводящей и/или способствующей развитию острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения (НМК), является генерализованный и прогрессирующий процесс атеросклероза и атеротромбоза.

Внедрение в практику современных нейровизуализационных, и прежде всего ультразвуковых, методов исследования значительно улучшило выявляемость пациентов с асимптомным доклиническим поражением магистральных артерий головы. Так, при скрининговом исследовании с помощью метода дуплексного сканирования асимптомный стеноз сонных артерий со степенью сужения просвета более 50% отмечен у 2–8% из всех обследованных. Наличие клинических признаков коронарного и периферичес-

кого атеросклероза повышает вероятность обнаружения каротидного атеросклероза, который, в свою очередь, может служить маркером тяжести вышеуказанных процессов. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 85% пациентов с атеросклеротическими стенозами экстракраниального отдела СА, причем у 26% отмечено безболеное течение этого недуга.

Развитие стенозирующих процессов в системе СА нередко сопровождается повышением артериального давления (АД) и развитием артериальной гипертензии (АГ). Проведение адекватной антигипертензивной терапии не всегда успешно и сопряжено с высоким риском ятрогенных гипоперфузионных осложнений. Кроме того, процессы дизрегуляции в системе гемореологии и гемостаза потенцируют прогрессирование атеросклероза, атеротромбоза и атероземболии. Нарушение структурной и функциональной целостности сосуда также ассоциируется с дальнейшим развитием атерогенеза, повреждающим гемостатические механизмы.

С учетом вышеуказанного мы провели комплексное обследование пациентов с асимптомными атеросклеротическими стенозами СА с целью выявления факторов, способствующих прогрессированию основного сосудистого процесса и возможному развитию “симптомности” в виде реализации ишемических НМК.

## ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование был включен 221 пациент с атеросклеротическим поражением СА на фоне относительной интактности системы позвоночных артерий. В первую – “асимптомную” – группу вошли 128 больных, выявленных в результате ультразвукового скринингового обследования и имевших стеноз СА различной степени выраженности без клинических проявлений недостаточности кровоснабжения мозга. Вторую – “симптомную” – группу составили 93 человека с перенесенным ишемическим НМК в системе стенозированной внутренней СА.

Все пациенты прошли комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее:

- неврологический осмотр;
- дуплексное сканирование артерий с описанием структуры бляшки и транскраниальную доплерографию (ТКД) с эмболодетекцией в течение часа;
- исследование функции сердца с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) и суточное мониторирование АД (СМАД);
- исследование вещества мозга помощью рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии (КТ, МРТ), в том числе КТ в перфузионном режиме с определением уровня мозгового кровотока в различных отделах полушарий головного мозга;
- детальный анализ гемостазиограммы и оценку маркеров дисфункции эндотелия сосудистой стенки с помощью биохимической и ультразвуковой функциональной манжеточной пробы (МП) и определения молекул межклеточной адгезии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты с асимптомными стенозами СА, как правило, не жаловались, однако при активном расспросе нередко выявлялись эпизоды головных болей, обычно связываемых с повышением АД, а также симптомы общей астенизации. У преобладающего большинства пациентов была диагностирована АГ. Из сопутствующей кардиальной патологии у половины больных обнаружена хроническая сердечная недостаточность и ИБС. При проведении ЭхоКГ наиболее часто выявлялись диастолическая дисфункция левого желудочка и его гипертрофия, что также связано с наличием АГ. Примерно у половины обследованных обнаружена сопутствующая патология сердечных клапанов – митрального и, реже, аортального.

Одним из важнейших параметров атеросклеротического процесса является характер атеросклеротической бляшки (АСБ) – ее структурные и эмбологенные характеристики. При рассмотрении взаимосвязи между клинической реализацией атеросклероза внутренней СА и строением АСБ было установлено, что как у “асимптомных”, так и у “симптомных” больных преобладали гетерогенные гипо- и гиперденсивные бляшки II и III типов (табл. 1). При этом в “асимптомной” группе отмечалась большая представленность потенциально стабильных АСБ с преобладанием “плотного” компонента. ТКД-мониторирование с эмболодетекцией также установило меньшую эмбологенную активность АСБ у “асимптомных” больных. Так, микроэмболические сигналы в 65 наблюдениях с асимптомными стенозами были выявлены лишь в 3 с выраженными стенозами внутренней СА, образованными бляшками

II типа с неровной поверхностью. Напротив, в “симптомной” группе микроэмболические сигналы были выявлены у 13 пациентов, причем в 9 случаях при стенозе – более 70%, а в 4 случаях – при меньшей степени стеноза.

Особый интерес представляло изучение состояния вещества мозга у пациентов с асимптомным течением атеросклеротического процесса (табл. 2). Несмотря на отсутствие клинических симптомов НМК, у 38% “асимптомных” пациентов были выявлены очаговые

телем мозгового кровотока в глубоких отделах полушарий головного мозга ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,005$ ). Наличие кардиальной патологии у “асимптомных” пациентов ассоциировалось с ухудшением церебральной гемодинамики. Так, у больных с хронической сердечной недостаточностью снижение параметров мозгового кровотока в корковых отделах теменно-височной доли сочеталось с небольшим усилением систолической функции левого желудочка. У пациентов с ИБС

**ТАБЛИЦА 1. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АСБ У “СИМПТОМНЫХ” И “АСИМПТОМНЫХ” БОЛЬНЫХ**

ТИП АСБ (ПО КЛАССИФИКАЦИИ GRAY – WEALE)	ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ В ГРУППАХ, %	
	АСИМПТОМНАЯ	СИМПТОМНАЯ
I тип (гомогенные гиподенсивные – “мягкие”)	14	14
II тип (гетерогенные гиподенсивные)	31	63
III тип (гетерогенные гиперденсивные)	49	23
IV тип (гомогенные гиперденсивные – “плотные”)	6	–

**ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕЩЕСТВА МОЗГА**

ХАРАКТЕР ВЫЯВЛЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ	ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ В ГРУППАХ, %	
	АСИМПТОМНАЯ	СИМПТОМНАЯ
Расширение желудочковой системы и ликворных пространств	63	71
Очаговое поражение вещества мозга	38*	70
Зоны гипоперфузии	22	26
Лейкоареоз	6**	65

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p = 0,01$  – при сравнении двух групп больных.

**ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ АГРЕГАЦИИ И ДЕФОРМИРУЕМОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ**

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППЫ		НОРМА
	АСИМПТОМНАЯ	СИМПТОМНАЯ	
T1, с	2,2 [1,7; 4,4]	2,05 [1,5; 3,5]	> 2,25
T2, с	15,4 [11,9; 22,5]	14,2 [9,2; 19,5]	> 15
AI, %	62,9 [44,5; 70,7]	54,9 [38,4; 70,7]	< 50
Amp, усл. ед.	8,4 [6,8; 9,5]	7,7 [6,2; 9,1]	> 10
dis, с	152,5 [105,0; 250,0]*	200 [105; 237]*	< 125
DI <sub>max</sub>	0,52 [0,43; 0,55]*	0,49 [0,42; 0,52]*	> 0,53

Примечание: Amp – амплитуда агрегации (конечный размер агрегатов), AI – индекс агрегации, T1 – время образования одноцепочечных эритроцитарных агрегатов по типу “монетных столбиков”, T2 – время образования трехмерных эритроцитарных агрегатов, dis – скорость полной дезагрегации (прочность агрегатов), DI<sub>max</sub> – предельный индекс деформируемости.

\*  $p < 0,05$  при сравнении двух групп больных.

изменения вещества мозга. Впервые обнаружено, что у больных с асимптомными стенозами СА зоны гипоперфузии диагностируются так же часто, как у “симптомных” больных.

При анализе профиля АД и показателей мозгового кровотока была выявлена прямая корреляционная зависимость между средним систолическим АД (СрСАД) и показа-

на фоне нормальной систолической функции левого желудочка ухудшение мозгового кровотока в корковых отделах лобной доли и в глубоких отделах белого вещества регистрировалось на фоне более выраженного ночного снижения АД.

При комплексной оценке состояния системы “кровь – сосудистая стенка” у пациен-

тов с асимптомными стенозами в превалирующем числе наблюдений было установлено умеренное ухудшение свертывающих, противосвертывающих и фибринолитических свойств крови по сравнению с аналогичными показателями крови 62 здоровых. Интересные данные были получены при исследовании микрореологических характеристик крови (табл. 3). Выявлено, что даже асимптомное течение атеросклероза ухудшает деформационные свойства эритроцитов. Ри-

эндотелия к адекватной регуляции сосудистого тонуса и его механочувствительность. Более чем у половины пациентов с асимптомными стенозами показатели ПЗВД были снижены (в норме показатель ПЗВД составляет  $\geq 8\%$ ), что свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов сосудистой стенки. При сравнении данных обеих групп можно обнаружить практически одинаковую по частоте и выраженности эндотелиальную дисфункцию.

вита инсульта, причем не только на фоне нарастания выраженности одностороннего стеноза, но и при сочетанном поражении обеих СА. Важными факторами риска развития НМК также являются эхонегативная бляшка, прогрессирование степени стеноза и сопутствующая АГ. Степень стеноза в "симптомной" и "асимптомной" группах существенно не различалась. Можно предположить, что появление клинической симптоматики связано главным образом со

**ТАБЛИЦА 4. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЯ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ БИОХИМИЧЕСКОЙ МП)**

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППЫ		НОРМА
	АСИМПТОМНАЯ	СИМПТОМНАЯ	
<b>Агрегация тромбоцитов, %</b>			
до МП	50 [43; 55]	48 [44; 45]	44 [34; 55]
после МП	42 [37; 62]	48 [44; 53]	34 [27; 35]
<b>fWb, %</b>			
до МП	125 [113; 132]*	139 [109; 160]	89 [61; 117]
после МП	141 [126; 145]*	170 [125; 183]	111 [94; 134]
<b>АТ III, %</b>			
до МП	103 [96,7; 119]	112 [99,2; 124]	92 [88; 118]
после МП	114,5 [103,5; 126]	115 [107; 125]	119 [105; 157]
<b>ФА, %</b>			
до МП	14 [9; 16]	13 [8; 16]	14 [11; 17]
после МП	13 [8; 15]	14 [8; 25]	18 [16; 24]

Примечание: fWb – фактор Виллебранда, АТ III – антитромбин III, ФА – фибринолитическая активность. \* $p < 0,05$  при сравнении двух групп больных.

гидные, малоупругие эритроциты склонны к агрегатообразованию, что говорит о нарушении не только тромбоцитарного но и эритроцитарного гемореологического звена. При этом, несмотря на небольшие размеры, эритроцитарные агрегаты достаточно прочны и имеют плохую способность к дезагрегации.

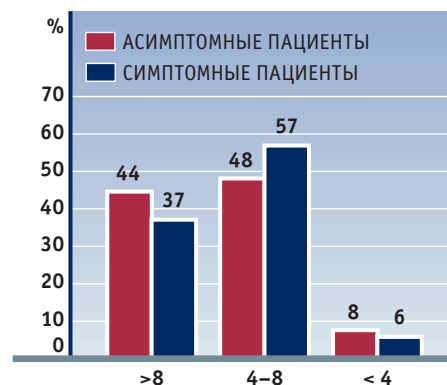
При рассмотрении атромбогенной активности сосудистой стенки у пациентов с асимптомным поражением СА было установлено ухудшение всех звеньев атромбогенной активности сосудистой стенки (табл. 4). Одним из наиболее информативных маркеров дисфункции эндотелия является фактор фон Виллебранда, являющийся отражением повышения прокоагулянтной активности. Исходные значения этого показателя у "асимптомных" больных были увеличены по сравнению с нормой, причем после кратковременной ишемии отмечено его нарастание, что может говорить о достаточно сохранном компенсаторном атромбогенном потенциале эндотелия.

Всем пациентам была выполнена ультразвуковая МП (рис. 1). Эта проба, основанная на феномене поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД), косвенно отражает способность

Важной составной частью прогрессирования атеросклероза является дисрегуляция иммунной системы. В этом плане информативным явилось определение в сыворотке крови уровня молекул межклеточной адгезии – sICAM-1 и sPECAM-1, экспрессируемых на различных типах эндотелиальных клеток и косвенно отражающих состояние сосудистой стенки. У большинства пациентов с асимптомным стенозом установлено повышение содержания sICAM-1 и sPECAM-1: в среднем соответственно ( $547,6 \pm 110,6$ ) нг/мл ( $p < 0,01$ ) и ( $238,3 \pm 51,53$ ) нг/мл ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. При этом обнаружена прямая корреляция между увеличением концентрации этого иммуногистохимического маркера состояния ангиогенеза и нарастанием выраженности стеноза внутренней СА.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время предметом активной дискуссии является вопрос причин клинической манифестации асимптомного поражения СА. На сегодняшний день показана связь между прогрессированием степени сужения артерии и повышением риска раз-



**Рис. 1. Функциональная активность эндотелия, %**

Примечание: % означает число больных с указанной по оси абсцисс степенью изменения ПЗВД. Показатели ПЗВД:  $> 8\%$  – норма;  $4-8\%$  – умеренное снижение;  $< 4\%$  – выраженное снижение.

строением АСБ и состоянием ее поверхности, а выраженность стеноза не является абсолютно надежным прогностическим фактором, предсказывающим риск развития цереброваскулярных заболеваний.

Асимптомное течение атеросклероза характеризуется "доброкачественностью" и низкой эмбологенной активностью АСБ, что является в меньшей частоте и количестве микроэмболических сигналов, определяемых с помощью ТКД-мониторинга. Ухудшение количества и качества эмбологенных сигналов при симптомном атеросклеротическом поражении СА зависит от морфологии АСБ.

Повсеместное использование нейровизуализации увеличило выявляемость пациентов с асимптомными стенозами магистральных артерий головы и очаговым поражением головного мозга на фоне отсутствия неврологического дефицита. Нередко эти асимптомные формы поражения сосудов и вещества мозга сочетаются. Так, около 20–25% пациентов с асимптомными стенозами внутренней СА имеют "немые" или "скрытые" инфаркты мозга, подтвержденные по данным КТ или МРТ. В то же время имеются данные о том, что наличие "немых" лакунарных, а в ряде случаев и нелакунарных инфарктов в веществе головного мозга может быть следствием сопутствующей АГ, которая выявляется у подав-



ляющей части пациентов с асимптомным окклюзирующим поражением СА. При этом АГ является одним из основных факторов, ведущих к прогрессированию стеноза СА, и потому ведущую причину “немого” инфаркта выделить непросто. Помимо АГ, риск развития множественных “немых” инфарктов и лейкоареоза при наличии стенозов СА повышают гиперхолестеринемия, нарушение реологических свойств крови, сахарный диабет.

Следует обратить внимание на тот факт, что в обследованной нами “асимптомной” группе у пятой части пациентов была выявлена зона гипоперфузии в соответствующем стенозу полушарии без клинических признаков ишемии. Именно в этой группе пациентов наиболее вероятен риск развития НМК, что требует рассмотрения возможности профилактической ангиореconstructивной операции.

Исследование мозгового кровотока с помощью КТ-перфузии показало, что уровень СрСАД тесно взаимосвязан с кровотоком в глубоких отделах белого вещества полушарий головного мозга, что свидетельствует о первичной заинтересованности именно этих отделов мозга при снижении уровня систолического АД. Достижение целевых уровней АД в рамках общетерапевтических стандартов вне учета состояния магистральных артерий головы чревато гипоперфузионными осложнениями и клинической реализацией НМК.

Ухудшение основных параметров гемостаза и дисфункция эндотелия у пациентов с асимптомными стенозами имеют практически прямую взаимосвязь со степенью выраженности стеноза. Картина среза гемостаза у пациентов с развивающимся атеротромбозом обнаруживает прогрессирование дизрегуляторных процессов в системах крови и сосудистой стенки. Необходимо иметь в виду, что усиление тромбогенного потенциала крови может достаточно долго протекать латентно, относительно компенсируясь удовлетворительным по силе атромбогенным потенциалом сосудистой стенки. Клиническая реализация в виде тромбоза, тромбоэмболии или “реологической окклюзии” требует какого-то внешнего воздействия на систему “кровь – сосудистая стенка”, в том числе гемодинамического, кардиогенного или ятрогенного характера, что может привести к разбалансировке данной системы.

Таким образом, проблема асимптомных стенозов СА является одной из важнейших в современной ангионеврологии с точки зрения своей профилактической направленности. На сегодняшний день существуют все возможности для своевременной диагностики таких заболеваний и для выполнения адекватных лечебных мероприятий, имеющих целью предотвращение развития ишемических нарушений мозгового кровообращения. ■



## Ревматология

# Концепция развития непрерывного постдипломного образования по специальности “ревматология”

**Евгений Насонов**

директор ФГБУ “НИИР имени В.А. Насоновой” РАМН, заведующий кафедрой ревматологии ФППОВ Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, академик РАМН



**Елена Галушко**

руководитель учебно-методического отдела с центром информационных технологий ФГБУ “НИИР имени В.А. Насоновой” РАМН, д.м.н.



**Наталья Чичасова**

профессор кафедры ревматологии ФППОВ Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, д.м.н.



Главная цель проводимых сегодня реформ образовательных систем – переход на более высокий уровень качества образования и повышение конкурентоспособности специалистов. Именно эти целевые составляющие представляют основу модели профессионального медицинского образования XXI века.

В настоящее время профессиональная подготовка врачей-ревматологов является чрезвычайно актуальной и социально значимой задачей, поскольку прогноз при ревматических заболеваниях (РЗ) во многом зависит от ранней постановки диагноза, незамедлительного назначения адекватной, часто агрессивной терапии и тщательного мониторинга состояния пациента. Врачам необходимы специальные знания и навыки для правильной интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных, а также оказания высокотехнологичной медицинской помощи, включая терапию генно-инженерными биологическими препаратами. Однако, как показали научные исследования, знания практических врачей в области ревматологии недостаточны. Это объясняется неполными сведениями о ревматических болезнях, получаемыми студентами медицинских вузов, полиморфностью ранних проявлений отдельных нозологических форм, трудностью диагностики ревматических заболеваний в дебюте, что требует подготовки квалифицированных специалистов. Отмеченный за последние годы рост обращаемости к терапевтам по поводу ревматических заболеваний на 40–42%, особенно среди детей (на 100%) и подростков (на 182%), а также 85%-ный дефицит в амбулаторном звене специалистов-ревматологов подтверждают актуальность подготовки квалифицированных кадров и среди врачей первичного звена.

В современных условиях поступления большого объема медицинской информации образование ревматолога не может быть полноценным только за счет организованных форм обучения в виде курсов повышения квалификации один раз в пять лет.

Чтобы оставаться на пике профессиональной деятельности, оказывать качественную медицинскую помощь, специалист-ревматолог обязан совершенствовать профессиональную компетенцию, систематически участвуя в процессе непрерывного профессионального развития. Необходимым условием для достижения этих целей является развитие инновационных форм образовательной деятельности и создание новых моделей обучения.

Под эгидой Ассоциации ревматологов России (АРР) федеральное государственное бюджетное учреждение “Научно-исследовательский институт ревматологии” Российской академии медицинских наук при участии кафедры ревматологии ФППОВ Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в 2013 году разработало программу непрерывного профессионального образования врачей-ревматологов “Образование через всю жизнь”.

Цель программы – предоставить врачам-ревматологам дополнительные образовательные услуги, позволяющие учиться непрерывно, постоянно совершенствуя свои профессиональные качества для оказания компетентной высокотехнологичной помощи больным РЗ.

“Образование через всю жизнь” является комплексной программой постдипломной подготовки врачей на основе базового профессионального образования по специальности “ревматология” с внедрением дополнительных форм образовательной деятельности и созданием новых моделей обучения, основанных на современных телекоммуникационных информационных технологиях.

Для решения поставленной цели сформулированы следующие задачи:

- 1. Расширить виды учебной деятельности** за счет включения в программу сертифицированных мероприятий, в том числе школ, мастер-классов, конференций, форм дистанционного обучения и др. Для каждого вида сертифицированного мероприятия должно быть определено стандартное количество зачетных баллов (кредитов).

2. **Организовать непрерывность обучения** в рамках программы за счет установления определенного количества зачетных баллов (кредитов) для каждого ревматолога **ежегодно** и суммарно (итоговое) за пять лет в соответствии с базовой продолжительностью циклов повышения квалификации.
3. Для подтверждения повышения квалификации по специальности “ревматология” **вести единую систему персонифицированного учета** полученных знаний и навыков врачей-ревматологов в форме зачетных баллов – кредитов (1 кредит присуждается за 1 час учебной деятельности). Предлагается приравнять число кредитов к базовой продолжительности циклов повышения квалификации по специальности “ревматология”.
4. **Вести** в постдипломную подготовку врачей новую модель непрерывного профессионального образования – дистанционное обучение на основе модульной технологии. Соотношение между дистанционными и очными занятиями устанавливается в зависимости от содержания базовых циклов повышения квалификации по специальности “ревматология”.
5. **Расширить участие** профессиональной общественной организации – **Ассоциации ревматологов России** в разработке, а также аккредитации программ повышения квалификации по специальности “ревматология” и других видов учебной деятельности. Контроль качества обучения будет осуществляться научной комиссией по образованию, созданной на основе состава пленума правления АРР с участием главных ревматологов основных субъектов РФ.  
Программа “Образование через всю жизнь” будет включать несколько уровней образования по специальности “ревматология” (далее циклы):
  - 1) первичная специализация (переподготовка) для врачей терапевтических специальностей;
  - 2) для врачей-ревматологов **со стажем работы от одного до пяти лет по специальности;**
  - 3) для врачей-ревматологов **со стажем работы более пяти лет по специальности;**
  - 4) **для главных ревматологов и заведующих кафедрами ревматологии вузов;**
  - 5) циклы тематического усовершенствования:
    - для врачей-ревматологов по отдельным нозологиям (методикам), которые наиболее востребованы в практической деятельности каждого специалиста;
    - для врачей первичного звена (ведущих амбулаторный прием в поликлиниках).

Каждый уровень образования (цикл) признается составной частью системы непрерывного постдипломного образования.

С учетом положений Федерального закона “Об основах охраны здоровья граждан” (статья 73) на ведущих специалистов-ревматологов АРР возлагаются функции по аккредитации и разработке содержания, сроков и длительности обучения по образовательным циклам программы. Данные циклы будут соответствовать профессиональным стандартам повышения квалификации по специальности “ревматология” и учитывать квалификационные требования к специалистам.

**В организации учебного процесса предусмотрена кредитно-модульная система.** Это означает, что трудоемкость учебной нагрузки по всем видам учебной деятельности будет учитываться в зачетных баллах – кредитах (1 кредит присуждается за 1 час учебной деятельности). Также обязательным условием выполнения программы является **персонифицированный учет и ежегодный контроль** знаний и практических умений специалистов (ежегодная и итоговая аттестация раз в пять лет). При этом ежегодно каждый врач должен накопить не менее **50 кредитов, а за пять лет – 250 кредитов.** Персонифицированный учет будет осуществлен путем внедрения электронной программы (“образовательной среды”) на сайте ФГБУ “НИИР” РАМН и АРР: [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru), которая позволит врачу самому вести учет своей учебной активности по итоговой и ежегодной аттестации, а научной комиссии по образованию АРР – иметь постоянный доступ к этим данным.

С учетом современных тенденций совершенствования постдипломного образования в программе предусмотрены следующие формы обучения:

- **Очное обучение**, в том числе поэтапное, в рамках сертификационных циклов, в том числе на базе ФГБУ “НИИР” РАМН.
- **Участие в сертифицированных мероприятиях по программе.** Для каждого мероприятия устанавливаются цели, задачи, в соответствии с которыми определяются программа, состав участников – главных специалистов и врачей региональной системы ревматологической службы. Специалисту-ревматологу за участие в каждом из блоков программы присваивается определенное количество баллов по рейтинговой системе в зависимости от статуса мероприятия. Основанием для присвоения баллов является “сертификат участника” по каждому мероприятию программы. Если врач-ревматолог принимает участие в ежегодных всероссийских конференциях или международных

конgressах ревматологов (EULAR, ACR), то ему также присваивается определенное количество баллов в зависимости от рейтинга мероприятия.

– **Дистанционное обучение** на основе модульной технологии.

Дистанционное образование интегрируется в традиционные системы обучения, дополняя и развивая их, способствуя созданию мобильной образовательной среды, и ориентирует на внедрение в учебный процесс моделей образования, основанных на современных телекоммуникационных информационных технологиях.

**Преимущества дистанционного образования:**

- *гибкость*: лекции и семинары проводятся в условиях свободного выбора промежутка времени, необходимого для освоения курса;
- *параллельность*: обучение может происходить без отрыва от основной профессиональной деятельности;
- *современные дидактические возможности*: дистанционное образование предполагает широкое применение новых информационных технологий;
- *рентабельность*: дистанционное обучение обходится на 50% дешевле традиционных методов образования, при этом затраты на подготовку специалиста составляют около 60% затрат на подготовку специалиста при традиционной форме обучения;
- *модульность*: каждая отдельная дисциплина или ряд дисциплин, которые освоены слушателями, создают целостное представление об определенной области знаний.

Суть дистанционного обучения на основе модульной технологии состоит в том, что учебный план и соответствующие дидактические материалы разбиваются на определенное число модулей. Каждый из них представляет собой самостоятельный заверченный фрагмент. Обучение на основе модулей приводит к нескольким положительным моментам. Во-первых, врач, вооруженный дидактическим материалом и инструкциями, приобретает самостоятельность в освоении данного раздела предмета. Уменьшается доля пассивного восприятия учебного материала во время прослушивания лекций. Во-вторых, появляются точки промежуточного контроля знаний. В-третьих, происходит более легкое усвоение всего материала путем пошагового изучения завершенных по содержанию модулей. Каждый модуль будет включать целевой план действий, научную информацию, методическое руководство, список литературы и обязательные тестовые вопросы, позволяющие оценить степень усвоения материала.

Дистанционное обучение специалистов-ревматологов в рамках программы “Образование через всю жизнь” будет проводиться на сайте ФГБУ “НИИР” РАМН и АРР: [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru).

В качестве дистанционных методов образования предлагаются следующие формы:

1. Трансляция **лекций по ревматологии** по основным модулям. Каждый модуль составлен в зависимости от содержания базового цикла повышения квалификации по специальности “ревматология”. Врач самостоятельно изучает данные модули и отвечает на контрольные (тестовые) вопросы.

*Допустимые ограничения:* если врач после изучения материала лекции при ответе на вопросы с первого раза допускает более 10% ошибок, то работа по лекции не засчитывается; вернуться к ней можно только через неделю.

2. Использование современных телекоммуникационных информационных технологий (**вебинары**).

3. Работа в **“Виртуальном госпитале”** по специально разработанным программам (дифференциальная диагностика при суставном синдроме, методы оценки основных проявлений активности при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите и пр.) “Виртуальный госпиталь” – онлайн-система дистанционного последилового образования для ревматологов в России. Это первая программа непрерывного профессионального развития, доступная российским ревматологам 24 часа 7 дней в неделю в любом месте, где есть выход в Интернет. Программа была разработана федеральным государственным бюджетным учреждением “Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой” Российской академии медицинских наук в сотрудничестве с Abbvie – международной компанией, работающей в отрасли здравоохранения.

“Виртуальный госпиталь” – это многоцелевая онлайн-система, помогающая врачам-ревматологам совершенствовать практические навыки и профессиональные знания в области диагностики и лечения ревматических заболеваний. Система позволяет запрашивать любые материалы для ознакомления, включая видеоролики и онлайн-тесты. Уникальное преимущество “Виртуального госпиталя” состоит в возможности практических занятий по диагностике и лечению ревматических заболеваний благодаря наличию 30 профилей виртуальных пациентов в трех направлениях:

- ревматоидный артрит (РА);
- спондилоартриты;

– ювенильный идиопатический артрит (ЮИА).

Каждый профиль виртуального пациента сопровождается удобным и понятным интерфейсом – от первичного описания симптомов и истории болезни до назначения лечения. Интерактивная анимация позволяет лучше обследовать пациента и смоделировать клиническое обследование, а также инструментальные и лабораторные исследования. После составления плана диагностического обследования врач сможет проанализировать всю полученную информацию и перейти к постановке диагноза и назначению лечения. После постановки предварительного диагноза и проведения дифференциальной диагностики система дает возможность перейти к установлению окончательного диагноза у пациента.

План терапии можно составить из списка вариантов лечения. Врач также может назначить виртуальному пациенту дополнительное диагностическое обследование и даже консультацию с другим специалистом.

После завершения работы с профилем пациента “Виртуальный госпиталь” предоставляет обучающемуся анализ совершенных им действий, включая допущенные ошибки, и предлагает возможный вариант диагноза для данного виртуального пациента.

4. Программы дистанционного образования по **ведению больных** с ревматическими болезнями.

Предполагается, что каждый вид дистанционного обучения дает возможность врачу также набрать баллы-кредиты при условии правильного ответа на тест-задания, правильного решения ситуационных задач, завершения работы в “Виртуальном госпитале”.

**Соотношение методов очного и заочного обучения должно зависеть от контингента слушателей.** Так, при проведении **циклов первичной специализации** дистанционное обучение может проводиться с использованием: а) трансляции лекций по теоретическим вопросам ревматологии; б) работы в “Виртуальном госпитале”. Причем пункт (а) может использоваться слушателем курса до начала очной части обучения, а пункт (б) требует предварительной подготовки и может проводиться в конце очной части. Соотношение очной и заочной части 75/25%.

Для **ревматологов, имеющих стаж менее пяти лет**, планирующих далее обучение на основе сертификационного цикла, могут использоваться все методы дистанционного обучения с возможностью набрать кредиты после успешного прохождения тестовых за-

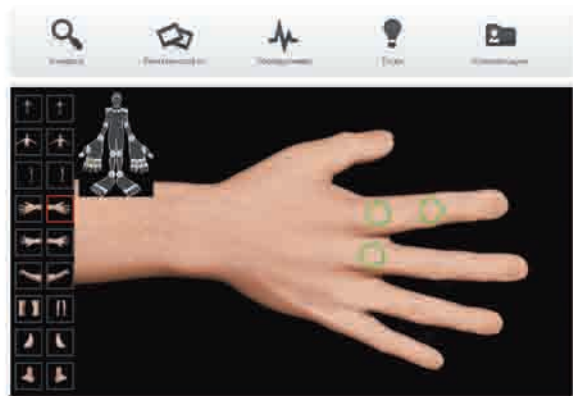
даний. Соотношение очной и заочной части 50/50%.

Для **ревматологов, имеющих стаж работы более пяти лет**, помимо дистанционных методов обучения, набор кредитов возможен при участии в сертифицированных мероприятиях программы. Соотношение очной и заочной части 25/75%.

Для **главных ревматологов регионов** набор кредитов может осуществляться с использованием всех методов дистанционного обучения и при условии обязательного участия в сертифицированных мероприятиях по ревматологии, проходящих в рамках программы. Соотношение очной и заочной части 20/80%.

Циклы тематического усовершенствования по ревматологии **для врачей первичного звена** в настоящий момент вряд ли могут планироваться с использованием заочных (дистанционных) методов обучения. Целесообразность таких циклов очевидна в связи с необходимостью квалифицированного проведения диагностики и дифференциальной диагностики ревматических заболеваний на ранней стадии, что способствует снижению инвалидизации таких больных, а также в связи с необходимостью квалифицированно оценивать противоревматическую терапию у больных с коморбидными состояниями. Функции врачей первичного звена по ранней диагностике ревматических болезней и оказанию амбулаторной помощи (после консультации ревматолога) определены в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 декабря 2012 года №900н. Следует учитывать, что терапевты в обязательном порядке проходят постдипломное обучение и по основной специальности (терапия). Во всех федеральных округах РФ за три года для врачей первичного звена в рамках реализации программы “Образование через всю жизнь” будут проведены выездные школы по вопросам диагностики и ведения больных на амбулаторном этапе. Данное решение одобрено профильной комиссией Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности “ревматология”.

В XXI веке непрерывное профессиональное образование – обязанность каждого медицинского работника, заинтересованного в совершенствовании своей профессиональной деятельности. Задача дополнительного профессионального образования в условиях модернизации здравоохранения – совершенствование знаний специалистов системы здравоохранения, являющихся основой их профессиональной деятельности по оказанию медицинских услуг населению. ■



**iHospital**

# Виртуальный ГОСПИТАЛЬ



**Первый в России интернет-ресурс**  
для непрерывного дистанционного образования ревматологов



**Возможность профессионального совершенствования 24 часа в сутки**  
в любое удобное время и в любом месте



**Инновационная образовательная платформа**  
с использованием современных интерактивных компьютерных технологий для совершенствования практических навыков ревматологов на модели 30 виртуальных пациентов с РА, СпА и ЮРА

Проект разработан НИИ ревматологии РАМН и Ассоциацией ревматологов России  
При поддержке компании Эббви



Федеральное государственное бюджетное учреждение  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ РЕВМАТОЛОГИИ РАМН

**abbvie**

На сегодняшний день программа работает в тестовом режиме, предоставление открытого доступа ожидается в 2014 году.

Евгений  
Насонов

директор ФГБУ “НИИР  
имени В.А. Насоновой”  
РАМН, заведующий  
кафедрой ревматологии  
ФППОВ Первого МГМУ  
имени И.М. Сеченова,  
академик РАМН



# Проблемы ревматических заболеваний в XXI веке

**И**ммуновоспалительные (аутоиммунные) заболевания относятся к числу наиболее тяжелых болезней человека, их частота в популяции приближается к 10%. Наиболее яркими представителями этой группы заболеваний являются **аутоиммунные ревматические болезни**, поражающие взрослых и детей, в первую очередь ревматоидный артрит (РА), а также ювенильные артриты, спондилоартриты, системная красная волчанка (СКВ) и другие системные заболевания соединительной ткани. Актуальность проблемы аутоиммунных ревматических болезней для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью их ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом.

Важнейшее значение проблемы ревматических заболеваний для России подчеркивается включением целевой программы “Ревматические болезни взрослых и детей” в качестве одной из приоритетных в области развития медицинской науки (постановление Президиума РАМН от 27 июня 2007 года, протокол №18) в план мероприятий РАМН по реализации основных положений Послания Президента Российской Федерации Федеральному Собранию Российской Федерации 2007 года с учетом выполнения основных задач национального проекта “Здоровье” и приказом Минздравсоцразвития России от 27 июня 2007 года №444 “О мерах по совершенствованию организации ревматологической медицинской помощи населению Российской Федерации”.

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в изучении механизмов развития РА. Это способствовало расширению возможностей патогенетической терапии этого заболевания. В начале XXI века РА рассматривается не только как одно из наиболее тяжелых хронических заболеваний человека, но и как “модель” для изучения фундаментальных механизмов патогенеза и выработки подходов к фармакотерапии других распространенных неинфекционных хронических

заболеваний. По современным представлениям основу патогенеза РА составляют дефекты Т- и В-клеточных иммунных реакций, приводящие к гиперпродукции провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-12, ИЛ-23 и др.) и широкого спектра патогенных органоспецифических аутоантител (ревматоидные факторы (РФ), антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ) и др.), индуцирующих воспаление и деструкцию суставов и других тканей организма человека. Именно для лечения РА в течение последних 20 лет специально разработано около 10 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, участвующих в иммунопатогенезе РА.

В настоящее время к ГИБП относят класс препаратов, получивших название “ингибиторы ФНО- $\alpha$ ”: этанерцепт (ЭТЦ), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаб (ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина ИЛ-6 – тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат – ритуксимаб (РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов – абатацепт (АБЦ) (**табл. 1**).

Применение ГИБП позволило существенно улучшить результаты лечения и расширить представления о патогенезе РА.

Однако в настоящее время стало очевидным, что кардинальное улучшение прогноза при РА зависит не только от применения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии лечения. Эта стратегия базируется на ранней диагностике, которая определяет возможность инициации очень ранней (“окно возможности”) активной, тщательно контролируемой противовоспалительной терапии, направленной на максимально быстрое достижение ремиссии (концепция “лечение до достижения цели”). Следует особо подчеркнуть, что задолго до разработки этой концепции метотрексат (МТ) получил статус золотого стандарта в лечении РА и “якорного” препарата при проведении



комбинированной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Современная тактика назначения МТ в качестве первого БПВП (быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты, комбинация с ГК и особенно применение подкожного МТ, более эффективного, чем пероральный) стала ключевым компонентом стратегии ведения пациентов с РА. Более того, создается впечатление, что ответ на лечение МТ может быть своеобразным биомаркером, позволяющим оценить характер течения, а возможно, и отдаленные исходы РА и необходимость в назначении ГИБП. Важным достоинством МТ (по сравнению с другими БПВП) является доказанное снижение риска кардиоваскулярных осложнений и в целом летальности.

Учитывая неблагоприятный прогноз у пациентов, которым показано лечение ГИБП, а также высокую стоимость такого лечения, крайне актуальной можно считать разработку

ТАБЛИЦА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИБП, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РА

ПРЕПАРАТ	ХАРАКТЕРИСТИКА	МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ	ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ	ДРУГИЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ	ОСНОВНЫЕ РЕГИСТРАЦИОННЫЕ РПКИ
<b>ИНГИБИТОРЫ ФНО</b>					
Инфликсимаб*	Химерные мАТ к ФНО- $\alpha$	Ингибция связывания ФНО с рецептором	в/в	Болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз	<b>ATTRACT:</b> ИНФ + МТ при МТ-рефрактерном РА; <b>ASPIRE:</b> ИНФ + МТ при раннем РА без предшествующей терапии МТ; <b>START:</b> ИНФ + МТ при МТ-рефрактерном РА с коморбидностью
Адалимумаб	Человеческие мАТ к ФНО- $\alpha$	Ингибция связывания ФНО с рецептором	п/к	Болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, ЮИА, бляшечный псориаз	<b>ARMADA:</b> АДА + МТ при БПВП-рефрактерном РА; <b>STAR:</b> АДА + БПВП при неадекватном эффекте БПВП; <b>PREMIER:</b> АДА (моно), АДА + МТ при раннем РА без предшествующей терапии МТ
Голимумаб*	Человеческие мАТ к ФНО- $\alpha$	Ингибция связывания ФНО с рецептором	п/к	АС, ПсА	<b>GO-AFTER:</b> ГЛМ $\pm$ БПВП при РА, резистентном к ингибиторам ФНО- $\alpha$ ; <b>GO-FORWARD:</b> ГЛМ или ГЛМ + МТ при МТ-рефрактерном РА; <b>GO-BEFORE:</b> ГЛМ + МТ при раннем РА без предшествующей терапии МТ
Цертолизумаб	Пегилированный Fab <sup>2</sup> -фрагмент гуманизованных мАТ к ФНО- $\alpha$	Ингибция связывания ФНО с рецептором	п/к	Болезнь Крона	<b>RAPID-1:</b> ЦЗП + МТ при МТ-рефрактерном РА; <b>RAPID-2:</b> ЦЗП + МТ при МТ-рефрактерном РА; <b>FAST4WARD:</b> ЦЗП у пациентов, резистентных к $\geq 1$ БПВП
Этанерцепт	Рекомбинантный человеческий ФНО-рецептор типа 2, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека	Ингибция связывания ФНО с рецептором	п/к	ЮИА, ПсА	<b>TEMPO:</b> ЭТЦ или ЭТЦ + МТ при МТ-рефрактерном РА; <b>COMET:</b> ЭТЦ + МТ при раннем РА, у пациентов, не получавших МТ
<b>БЛОКАТОР КО-СТИМУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ</b>					
Абатацепт	Рекомбинантный внеклеточный домен CTLA-4 человека, соединенный с CH2- и CH3-доменами IgG1	Ингибция ко-стимуляции Т-клеток АПК	в/в	ЮИА	<b>AIM:</b> АБЦ + МТ при МТ-рефрактерном РА; <b>ATTAIN:</b> АБЦ + МТ при неэффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$
<b>БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРОВ ИЛ-6</b>					
Тоцилизумаб	Гуманизованные мАТ к ИЛ-6Р	Блокирование сигнализации ИЛ-6	в/в	Полиартикулярный и системный ЮИА	<b>OPTION:</b> ТЦЗ + МТ при неэффективности МТ; <b>TOWARD:</b> ТЦЗ + МТ при неэффективности БПВП; <b>RADIATE:</b> ТЦЗ + МТ при неэффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$ ; <b>LITHE:</b> ТЦЗ + МТ при неэффективности МТ
<b>АНТИ-В-КЛЕТОЧНЫЙ ПРЕПАРАТ</b>					
Ритуксимаб*	Химерные мАТ к CD20 антигену В-клеток	Истощение В-клеток	в/в	АНЦА-ассоциированный васкулит	<b>DANCER:</b> РТМ + МТ при неэффективности БПВП, включая МТ; <b>REFLES:</b> РТМ + МТ при неэффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$ ; <b>IMAGE:</b> РТМ + МИ у пациентов, не получавших МТ

Примечание: АС – анкилозирующий пемдилит, ПсА – псориазический артрит, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит.  
\* Разрешен к применению только в комбинации с МТ.

стратегии применения этих препаратов на основе анализа социальных, клинических и экономических факторов, способствующей как реальному снижению инвалидности и смертности, так и максимальной эффективности распределения материальных ресурсов. Для оптимизации применения ГИБП в большинстве регионов РФ с января 2006 года эффективно функционируют центры терапии генно-инженерными биологическими препаратами, которые участвуют в Регистре пациен-

тов, получающих лечение этими препаратами “АРБИТР” (Регистр Биологической Терапии). Для стандартизации подходов к оценке эффективности и безопасности терапии генно-инженерными биологическими препаратами на международном уровне проводится активное сотрудничество с регистрами ряда стран Европы в рамках глобального международного проекта под эгидой Европейской ревматической лиги (Collaborative European Register for Rituximab in RA, CERERRA). Ре-

зультаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что ГИБП являются эффективными препаратами для лечения РА, резистентного к терапии стандартными противовоспалительными препаратами, а при раннем назначении способны индуцировать развитие ремиссии более чем у половины пациентов с РА (рис. 1). Согласно современным представлениям терапия РА должна основываться на системном анализе не только клинических, но и иммуногенетических и биологических марке-

ров, позволяющих прогнозировать ответ на терапию, риск развития нежелательных явлений. Однако ранняя диагностика, прогнозирование эффективности терапии и в целом исходов РА затруднены как из-за гетерогенности самого заболевания, так и по причине отсутствия чувствительных и специфичных клинических, инструментальных и иммунобиологических биомаркеров, характеризующих особенности иммуновоспалительного процесса у конкретного пациента.

Интерес представляют данные, полученные при оценке клинической информативности прогностических моделей эффективности применения ГИБП при РА методом ROC-анализа. Выделены комплексы биомаркеров, ассоциирующихся с эффективностью терапии ингибитором ФНО- $\alpha$  ИНФ (СРБ, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-17), анти-В-клеточным препаратом РТМ (IgM РФ, ИЛ-1ra, ИЛ-10, Г-КСФ, СЭФР) и ингибитором ИЛ-6 рецептора ТЦЗ (АЦБ, ММР-3, СЭФР).

– Расширение российского (on-line) Регистра пациентов, страдающих аутоиммунными ревматическими заболеваниями, получающих лечение генно-инженерными биологическими (и другими таргетными) препаратами по зарегистрированным и не зарегистрированным (off-label) показаниям, как основы для анализа течения и исходов болезней и фармакоэкономических исследований в реальной клинической практике.

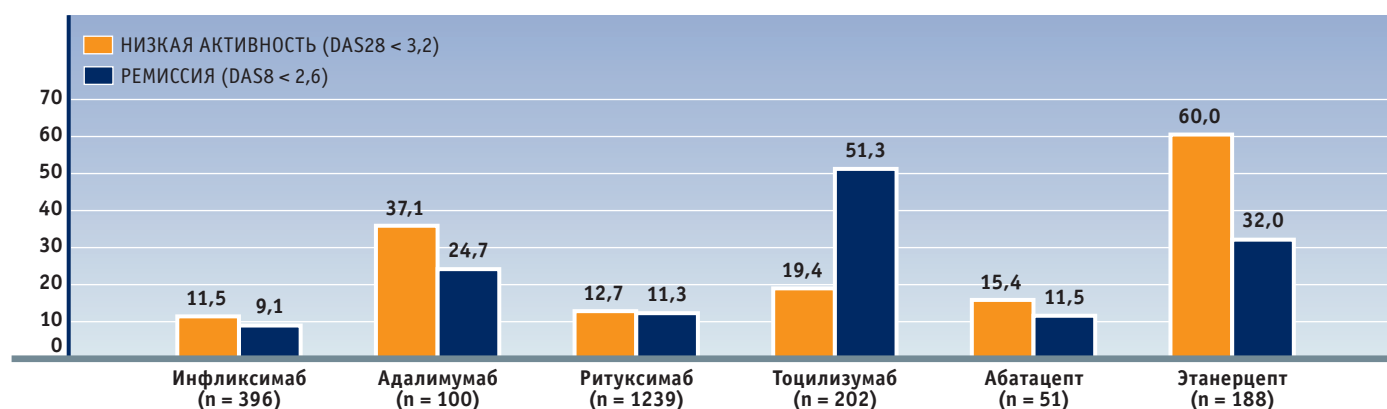


Рис. 1. Эффективность терапии ГИБП у больных ревматоидным артритом (n = 2176), 24–48 недель, %

Изучение этой проблемы представляется особенно актуальным в свете данных о вариабельности ответа на тот или иной ГИБП (первичная резистентность), непредсказуемом снижении эффективности терапии в процессе длительного применения ГИБП (вторичная резистентность) и риске развития тяжелых нежелательных реакций (НР). Материалы рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) и их метаанализ не дают ответа на вопрос о выборе того или иного ГИБП у конкретного больного, поскольку на групповом уровне все ГИБП обладают одинаковой эффективностью и токсичностью. Тем не менее прогресс молекулярной биологии, фармакогенетики и биоинформатики создал предпосылки для индивидуализации терапии РА в рамках концепции персонализированной (personalized) медицины. В настоящее время IgM РФ и АЦБ рассматривают как различные системы аутоантител, что позволяет выделить два клинико-лабораторных субтипа РА (АЦБ-позитивный и АЦБ-негативный), отличающихся по молекулярным механизмам патогенеза, тяжести течения и подходам к проводимой терапии. Это подтверждается нашими данными о значительном увеличении концентрации провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, Th-1 (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, зотаксин) и Th-2 (ИЛ-9, ИЛ-10)) цитокинов при АЦБ-позитивном субтипе РА по сравнению с АЦБ-негативным. Особый ин-

терес представляют данные, полученные при оценке клинической информативности прогностических моделей эффективности применения ГИБП при РА методом ROC-анализа. Выделены комплексы биомаркеров, ассоциирующихся с эффективностью терапии ингибитором ФНО- $\alpha$  ИНФ (СРБ, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-17), анти-В-клеточным препаратом РТМ (IgM РФ, ИЛ-1ra, ИЛ-10, Г-КСФ, СЭФР) и ингибитором ИЛ-6 рецептора ТЦЗ (АЦБ, ММР-3, СЭФР).

Полученные результаты и анализ основных направлений развития ревматологии в мире свидетельствуют об огромной актуальности исследований по следующим основным направлениям:

- Расширение фундаментальных (геномика, протеомика, биоинформатика и др.) и клинических исследований по поиску и последующей валидации биомаркеров предрасположенности (предболезнь) и ранней диагностики аутоиммунных ревматических заболеваний.
- Совершенствование подходов к фармакотерапии аутоиммунных ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами и другими препаратами таргетной терапии, на основе современных молекулярно-биологических и иммуногенетических методов, развитие концепции персонализированной медицины генно-инженерными биологическими препаратами на модели ревматоидного артрита.
- Развитие международного сотрудничества в рамках многоцентровых клинических испытаний (фазы I–III) новых инновационных противовоспалительных препаратов и биоэквивалентных форм (biosimilars) генно-инженерных биологических препаратов; создание биобанка биологических жидкостей и тканей для последующего углубленного генетического и молекулярно-биологического анализа.

Основными результатами этих исследований в последующие годы будут:

- разработка стратегии профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний;
- внедрение инновационных методов ранней диагностики, лечения (генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы JAK-киназ и других сигнальных молекул) и прогнозирования исходов наиболее тяжелых форм аутоиммунных ревматических болезней;
- реализация концепции персонализированной медицины, а именно определение прогностических биомаркеров эффективности и безопасности таргетной терапии аутоиммунных ревматических заболеваний;
- повышение эффективности планирования потребности в назначении генно-инженерных биологических препаратов с целью снижения материальных затрат, связанных с применением данных дорогостоящих методов лечения;
- создание научно обоснованных российских национальных рекомендаций по ведению пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, в том числе по снижению риска инфекционных осложнений, кардиоваскулярной, онкологической патологии, остеопоротических переломов и других коморбидных заболеваний у пациентов с аутоиммунными ревматическими болезнями. ■



Павел  
Камчатнов

профессор кафедры  
неврологии  
и нейрохирургии  
лечебного факультета  
ГБОУ ВПО РНИМУ  
имени Н.И. Пирогова,  
д.м.н.



# Пациент с болью в спине – возможности терапии

Александр  
Чугунов

доцент кафедры  
неврологии и нейрохирургии  
лечебного факультета  
ГБОУ ВПО РНИМУ  
имени Н.И. Пирогова,  
к.м.н.

Екатерина  
Трубецкая

доцент кафедры  
неврологии и нейрохирургии  
лечебного факультета  
ГБОУ ВПО РНИМУ  
имени Н.И. Пирогова,  
к.м.н.

**Б**оль в нижней части спины (БНС, *син.*: поясничная боль) – распространенный клинический синдром, который определяется болезненными ощущениями, дискомфортом в области, ограниченной реберными дугами и ягодичными мышцами. В подавляющем большинстве случаев БНС сопровождается мышечно-тоническим синдромом. Нередко, кроме того, имеются проявления корешкового синдрома в виде болей, которые иррадиируют вдоль нижних конечностей, в зоне иннервации пораженного спинального корешка.

Результаты многочисленных популяционных исследований свидетельствуют о том, что распространенность БНС исключительно широка. Установлено, что в зависимости от ряда таких факторов, как интенсивность и характер физических нагрузок, возраст и масса тела пациента, коморбидные заболевания, БНС регистрируется у 70–90% представителей взрослой популяции, являясь одной из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности. Установлено, что каждый 4-й взрослый гражданин США в течение последних трех месяцев испытывает БНС, которая продолжается не менее суток, при этом интенсивная БНС в течение последнего года наблюдается примерно у каждого 10-го взрослого.

Наличие БНС связано с исключительно высокими материальными затратами, которые обусловлены утратой трудоспособности пациентов, невозможностью продолжать трудовую деятельность, расходами на лечебные и реабилитационные мероприятия. Так, установлено, что в США только прямые затраты, связанные с оказанием медицинской помощи при БНС, превышают 25 млрд долларов, тогда как еще большие расходы сопряжены с временной утратой трудоспособности и невозможностью выполнять трудовые обязанности. Анализ распространенности БНС в популяции и связанных с ними материальных затрат требует также учета того факта, что значительное число больных по ряду причин не обращаются за медицинской помощью, пытаясь самостоятельно купировать болевой синдром при обострении

заболевания, прибегают к помощи немеди-ков, родственников и близких, что искажает реальные затраты на лечение такого контингента больных в популяции.

В целом БНС представляет собой доброкачественный клинический синдром, обусловленный неспецифическими дегенеративными изменениями в суставных поверхностях позвонков, межпозвонковых дисках, мягких периартикулярных тканях. Как правило, у пациента имеется сочетание остеоартроза, спондилёза, дегенеративных изменений связочного аппарата, остеохондроза и пр., вследствие чего выявить единственную причину возникновения болевого синдрома представляется затруднительным. Считается, что предрасполагающими к возникновению БНС факторами являются характер и интенсивность физических нагрузок индивидуума, их регулярность, особенности строения позвоночника (в частности, наличие аномалий развития позвонков и межпозвонковых дисков), инволюционные изменения, со временем развивающиеся в костной и хрящевой тканях.

За последние 20–30 лет были в значительной степени пересмотрены взгляды на роль в развитии БНС остеохондроза позвоночника, длительное время считавшегося основной причиной болевого синдрома. В настоящее время считается, что сама по себе перестройка хрящевой ткани межпозвонковых дисков не является причиной возникновения боли, а представляет собой, по сути, комплекс компенсаторных изменений в организме, развивающихся с возрастом. Основной направленностью этих изменений является снижение подвижности в тех или иных отделах позвоночника и достижение большей стабильности и устойчивости. Вместе с тем серьезным осложнением такого процесса является выпячивание пульпозного ядра межпозвонкового диска вследствие разрыва волокон окружающего его фиброзного кольца. Клиническое течение грыжи межпозвонкового диска может быть различным. Далеко не всегда грыжа межпозвонкового диска является причиной возникновения болевого синдрома. За-

частую даже крупных размеров грыжи могут протекать асимптомно, что может быть связано с локализацией грыжи, размерами костного канала, через который проходит спинальный корешок, некоторыми другими причинами. В ряде случаев имеет место компрессия грыжей спинального корешка, что наблюдается, как правило, при крупных размерах грыжи, ее расположении вблизи корешка, других анатомических особенностях, способствующих развитию диск-радикалярного конфликта. Компрессия грыжей межпозвонкового диска спинального корешка или его кровоснабжающих сосудов (*vasa vasorum*) может вести к серьезным последствиям в виде нарушения трофики нервного ствола – дискогенной радикулопатии с нарушением функций структур, иннервируемых пораженным корешком.

Нередко БНС приобретает хронический характер, что значительно затрудняет проведение лечебных мероприятий, требует дополнительных затрат на лечение и в итоге способно привести к стойкой утрате трудоспособности. Риск развития хронического болевого синдрома и степень его выраженности в значительной степени определяются эмоциональным состоянием больного, в частности наличием тревожных, депрессивных нарушений, некоторых психосоциальных факторов. Целый ряд индивидуальных личностных особенностей, в частности повышенная тревожность, избыточное чувство ответственности, элементы перфекционизма и некоторые другие, способны играть важную роль в формировании, становлении и поддержании болевого скелетно-мышечного синдрома у пациентов с БНС. Не вызывает сомнения, что своевременное распознавание этих особенностей и выяснение их роли в развитии болевого синдрома обеспечивают выбор правильной тактики ведения пациента, а также могут способствовать сокращению сроков терапии, увеличить длительность периода ремиссии.

Основой клинической диагностики БНС являются тщательный сбор анамнеза и изучение клинической картины заболевания. Следует иметь в виду, что присутствующий у пациента болевой синдром может носить вторичный характер и быть обусловленным разнообразными патологическими состояниями. Дифференциальную диагностику следует проводить больным с травматическим поражением позвонков, межпозвонковых дисков и связочного аппарата, первичными или метастатическими поражениями позвонков или мозговых оболочек, инфекционными заболеваниями (спондилит, эпидурит и пр.). Риск развития поражения возрастает у пациентов с травмой спины, полученной в недалеком прошлом, остео-

порозом, обусловленным как гормональной перестройкой организма, например в период менопаузы, так и применением некоторых лекарственных препаратов, в частности кортикостероидов. Риск инфекционных и воспалительных поражений позвоночника высок у больных с нарушенным иммунитетом (в частности, со СПИДом), с хроническими инфекциями, при частых внутривенных введениях лекарственных препаратов. Серьезную диагностическую проблему представляет собой исключение соматических заболеваний, способных имитировать БНС, – заболеваний органов малого таза, почек, мочевыводящих путей.

Нередко подтверждение диагноза требует проведения инструментального обследования. Наиболее ценными и информативными диагностическими процедурами, позволяющими установить характер и объем поражения межпозвонковых дисков, самих позвонков, суставов позвоночника, являются магнитно-резонансная и компьютерная томография. Следует отметить, что рентгенография позвоночника, в особенности с проведением функциональных проб, способна предоставить ценную информацию о динамических особенностях состояния позвоночного столба, в частности выявить спондилолистез – смещение позвонков относительно друг друга. Вместе с тем диагностическая ценность рентгенографического обследования невысока при выявлении грыж межпозвонковых дисков, определении их размеров и локализации, в случае небольших размеров локальных воспалительных поражений и новообразований позвоночника. Показаниями к радиологическому обследованию являются нарастающий характер болевого синдрома, его изменение с течением времени, наличие неврологического дефицита (корешковый синдром с признаками нарушения функций спинномозговых корешков), обоснованные подозрения на вторичный характер ПБ (онкологические заболевания в анамнезе, клинические или параклинические признаки остеопороза, воспалительного заболевания и пр.). Необходимо отметить, что частое повторное проведение больному мероприятий лучевой диагностики нецелесообразно: оно не влияет на эффективность терапии, тактику лечения больного, не обеспечивает сокращения сроков нетрудоспособности и снижения стоимости лечения.

Важнейшей задачей ведения пациента с БНС является максимально раннее устранение болевого синдрома с последующим расширением двигательного режима пациента и активным включением его в процесс восстановительного лечения. В этой связи следует рассматривать устранение боли

не как самоцель, а как возможность повышения качества жизни пациента. Лечение пациентов с БНС включает комплекс немедикаментозных мероприятий (физиотерапия, рефлексотерапия, мануальная терапия и пр.), а также назначение лекарственных препаратов, обладающих противоболевой активностью, устраняющих мышечный спазм, нормализующих обменные процессы в периферических нервах.

В целях купирования болевого синдрома в настоящее время наиболее широко применяются анальгетики (ацетаминофен) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Выбор конкретного препарата представляет собой определенные трудности ввиду широкого спектра лекарственных средств, обладающих близкими фармакологическими эффектами, зачастую сопоставимой эффективностью и сопоставимым спектром нежелательных побочных эффектов. Соблюдение оптимального баланса между противоболевой активностью препарата, с одной стороны, и его переносимостью и спектром потенциальных побочных эффектов – с другой, представляет собой достаточно серьезную проблему.

Присущие представителям группы НПВП нежелательные побочные эффекты в первую очередь обусловлены способностью препаратов ингибировать циклооксигеназы (ЦОГ). Неселективные НПВП, способные подавлять активность ЦОГ как 1-го, так и 2-го типа, обладают мощным противоболевым эффектом, однако их существенным недостатком является ulcerогенное действие, проявляющееся в отношении слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Риск поражения желудочно-кишечного тракта возрастает при наличии следующих факторов риска: перенесенной ранее язвенной болезни желудка, одновременном приеме нескольких НПВП или кортикостероидов, длительном курсе лечения, курении, в пожилом возрасте.

В связи с особенностями своих фармакологических свойств селективные НПВП, ингибирующие преимущественно ЦОГ 2-го типа, являются намного более безопасными в отношении поражения слизистой желудочно-кишечного тракта. Однако вследствие угнетения выработки простагландина  $PGI_2$  и отсутствия влияния на синтез тромбосана способны увеличивать риск тромботических осложнений, вызывать повышение системного артериального давления, оказывать нефротоксический эффект. Указанные побочные эффекты в различной степени присущи различным представителям селективных ингибиторов ЦОГ 2-го типа и реализуются, как правило, при длительных курсах лечения.

Одним из препаратов группы неселективных ингибиторов ЦОГ является кетопрофен ("Кетонал"), представляющий собой рацемическую смесь энантиомеров, в которой фармакологическая активность связана преимущественно с S-энантиомером. Вследствие способности ингибировать активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, кетопрофен значительно угнетает синтез простагландинов. Помимо этого, препарат обладает выраженной антибрадикининовой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны и задерживает высвобождение из них ферментов, вызывающих повреждение тканей при хроническом воспалении. В результате его применения снижается выделение цитокинов, угнетается активность нейтрофилов. Представляет интерес тот факт, что благодаря угнетению синтеза тромбоксана А-2 в тромбоцитах кетопрофен способен оказывать некоторое антиагрегантное действие, которое, в отличие от ацетилсалициловой кислоты, характеризуется обратимостью: функции тромбоцитов и агрегация восстанавливаются в течение 24 часов.

Как свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, кетонал, вводимый в терапевтических дозах (0,5–5,0 мг/кг) парентерально или интратекально крысам, у которых травмой конечности моделировался болевой синдром, вызывал достаточно быстрое и достоверное уменьшение выраженности ноцицептивной боли. Вследствие устранения боли поведение животных становилось более спокойным, в процессах повседневной активности исчезало щажение пораженной конечности. Введение препарата не влияло на реакцию животных на термические и механические раздражители, не достигающие болевой интенсивности. Результаты эксперимента позволили авторам констатировать, что кетопрофен обладает высокой эффективностью именно в отношении ноцицептивного болевого синдрома, который характеризуется модальной специфичностью – угнетением поведения, обусловленного болевыми ощущениями, и незначительным влиянием на стимулы другой модальности.

Еще одной важной особенностью фармакологического спектра эффектов кетопрофена является отсутствие негативного влияния на костную и хрящевую ткани, а также на репаративные процессы в них. Данное свойство представляется достаточно ценным, согласно имеющимся сведениям о негативном влиянии многих селективных ингибиторов ЦОГ-2 на процессы репарации костной ткани, повреждающие действия в отношении хрящевой ткани, в особенности при длительном курсе терапии.

Вопрос о влиянии кетопрофена на костную ткань изучался в ходе эксперимен-

тального исследования. С этой целью было проведено исследование переносимости кетопрофена в экспериментальных условиях. Подопытные животные (крысы) с травматическим поражением большеберцовой кости получали кетопрофен по 1 мг на 1 кг массы тела в течение 3–21 дня. Авторы исследования не обнаружили структурных изменений костной ткани, а также замедления процессов ее восстановления на протяжении указанно-

го периода наблюдения, в отличие от селективных ингибиторов ЦОГ-2. Кроме непосредственного воздействия на ЦОГ, кетопрофен регулирует синтез целого ряда интерлейкинов, обеспечивая нормализацию концентрации фактора некроза опухоли альфа, растворимого антагониста интерлейкина-1 и интерлейкина-6. Исследователи отметили, что максимальный эффект в отношении указанных параметров был зарегистрирован у пациентов, ощутивших выраженное противоболевое и противовоспалительное действие препарата. Одновременно установлено, что введение кетопрофена больным с остеоартрозом не оказывает существенного влияния на активность металлопротеиназы в хрящевой ткани, также практически отсутствовало влияние на активность протеогликаназы и коллагеназы, в связи с чем индукция дегенеративного процесса в хрящевой ткани не развивалась.

В ходе многочисленных клинических исследований на протяжении длительного времени изучалась возможность применения кетопрофена в качестве средства купирования острого болевого синдрома, в частности у пациентов, перенесших оперативное вмешательство. С целью оценки его эффективности в качестве противоболевого средства для больных, перенесших протезирование тазобедренного сустава, в условиях рандомизированного пла-



В другом исследовании, посвященном эффективности применения кетопрофена в качестве обезболивающего средства для больных, перенесших обширное хирургическое вмешательство на голове и/или шее, тоже участвовало 60 пациентов. Исследование носило характер слепого, рандомизированного, контролируемого. Больные основной группы получали кетопрофен по 100 мг три раза в сутки на протяжении 72 часов после операции, а больные группы сравнения в аналогичном режиме получали метамизол по 2,5 г в сутки. Помимо интенсивности боли (оценивалась в соответствии с визуально-аналоговой шкалой), регистрировалось количество трамадола, принимаемого в качестве дополнительного обезболивающего препарата. Интенсивность противоболевого эффекта препаратов в первые сутки оказалась идентичной, тогда как в последующем устранение боли оказалось достоверно более выраженным у больных, получавших кетопрофен ( $p < 0,05$ ), о чем свидетельствовали как результаты оценки по визуально-аналоговой шкале, так и снижение потребности в дополнительном приеме трамадола.

Значительный материал позволил провести метаанализ имеющихся результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований. В настоящий анализ были включены результаты 14 рандомизированных клинических исследований, в которых под наблюдением находились 968 пациентов, получавших кетопрофен по 25–50 мг три раза в сутки, и 520 больных, получавших плацебо. Имевшийся болевой синдром был обусловлен оперативными вмешательствами стоматологического, гинекологического, ортопедического, абдоминального профиля.

Авторы метаанализа установили, что для уменьшения на 50% интенсивности боли на протяжении 4–6 часов у одного больного, перенесшего ортопедическое вмешательство (получение эффекта NNT), необходимо пролечить 2,4 и 3,3 пациента соответственно. При этом доза кетопрофена составила 12,5–100,0 мг в сутки. Среди больных, перенесших удаление зуба, NNT составило 2,4 для дозы в 12,5 мг и 1,6 – для дозы в 100 мг. Применение кетопрофена позволило достоверно уменьшить количество дополнительных принимаемых противоболевых средств. Стабильный противоболевой эффект регистрировался в среднем на протяжении 5 часов после приема стандартной лекарственной формы кетопрофена. Авторы подавляющего большинства исследований отметили хорошую переносимость препарата при относительно небольшом количестве побочных эффектов. Полученные результаты анализа позволяют считать кетопрофен адекватным

препаратом для устранения острой послеоперационной боли, эффективность которого сопоставима с таковой у стандартных, широко применяемых в практике НПВП. Так, отмечено, что противоболевая эффективность кетопрофена (50–100 мг в сутки) для устранения умеренной или интенсивной послеоперационной боли аналогична эффективности ибупрофена (NNT = 2,5 при суточной дозе 400 мг) и диклофенака (NNT = 2,7 при суточной дозе 50 мг).

Интересно также, что применение кетопрофена в различных суточных дозах (200 и 300 мг) у пациентов с травматическими и нетравматическими поражениями костей и суставов не позволило установить более высокую эффективность назначения высокой дозы препарата.

В 2009 году в Великобритании был проведен масштабный опрос практикующих хирургов о применении противоболевых препаратов в послеоперационном периоде. Всего было проанализировано 189 заполненных анкет. Кетопрофен, наряду с диклофенаком, кеторолаком и ибупрофеном, оказался наиболее часто используемым препаратом (7%) для устранения послеоперационного болевого синдрома.

Изучено влияние кетопрофена на состояние показателей системы гемостаза. Больные, которым планировалась экстракция третьего нижнего моляра, до операции и непосредственно после нее получали кетопрофен по 50 мг три раза в сутки на протяжении 5 дней. Было установлено, что применение препарата не сопровождалось достоверными изменениями таких показателей, как количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, время ретракции сгустка и протромбиновое время. Полученные данные позволяют рассматривать кетопрофен как препарат, который оказывает минимальное воздействие на систему гемостаза.

В ходе фармакоэкономического исследования изучалась проблема стоимости обезболивания в послеоперационном периоде. Оказалось, что наилучшими показателями обладает комбинация ацетаминофена и кодеина (65,23 доллара), обеспечивающая удовлетворительное купирование болевого синдрома до приемлемого уровня. Вместе с тем добавление к указанной комбинации кетопрофена, хотя и несколько увеличивало стоимость лечения (238,31 доллара), однако давало существенный прирост в качестве и сроках устранения болевых ощущений. По мнению авторов, указанная способность препарата обязательно должна рассматриваться при выборе тактики устранения болевого послеоперационного синдрома с учетом дополнительных возможностей кетопрофена.

Серьезную проблему представляет собой возможность применения того или иного лекарственного препарата кормящими женщинами. Изучению данной проблемы при назначении кетопрофена было посвящено соответствующее исследование: среди женщин в послеродовом периоде оценивали обезболивающий эффект кетопрофена и определяли концентрацию препарата в грудном молоке. В результате было установлено, что при назначении кетопрофена в дозе 100 мг два раза в сутки концентрация в молоке составила ( $53 \pm 37$ ) нг/мл, то есть ребенок с молоком матери может в сутки получить ( $7,0 \pm 3,2$ ) мкг препарата. Авторы заключают, что ввиду относительно невысокой концентрации в плазме кетопрофен может быть использован в лечении рассматриваемого контингента больных при минимальном риске развития побочных эффектов.

Опыт применения кетопрофена у больных с различными ревматологическими заболеваниями – остеоартрозом, ревматоидным артритом, некоторыми другими патологическими состояниями – в настоящее время накоплен и отечественными исследователями. Клиническая эффективность применения препарата была подтверждена эндоскопическими исследованиями, которые продемонстрировали отсутствие негативного влияния препарата на состояние суставной хрящевой ткани. Кроме того, российские исследователи отмечают достаточную эффективность препарата и его хорошую переносимость пациентами при довольно длительных сроках терапии.

Проблема частоты и характера побочных эффектов кетопрофена изучалась весьма подробно, при этом была установлена хорошая переносимость препарата как при кратковременном, так и при длительном приеме. Так, результаты анализа применения кетопрофена в суточной дозе 200 мг на протяжении месяца у 19,8 тыс. больных остеоартрозом в возрасте старше 60 лет свидетельствуют о том, что отличная переносимость препарата имела место у 60,8% пациентов, а неудовлетворительная – только у 5,1%. Различной выраженности побочные эффекты были зарегистрированы у 15,3% пациентов, однако только у 4,5% они явились основанием для прекращения проводимой терапии. Авторы не обнаружили достоверных отличий в частоте побочных эффектов у пациентов молодого возраста и старших возрастных групп, также не было отмечено связи между частотой развития побочных эффектов и кумулятивной дозой.

Хорошая переносимость кетопрофена и низкая частота побочных эффектов были продемонстрированы и в более поздних ис-

Фороза®  
алендроновая  
кислота

Берегите себя!



Рег. номер: ЛСР-007906/08

## Препарат первой линии терапии ВСЕХ типов остеопороза<sup>1</sup>

- достоверно снижает риск развития остеопоротических переломов ВСЕХ локализаций<sup>2</sup>
- применяется при постменопаузальном, глюкокортикоидном остеопорозе и остеопорозе у мужчин
- экономичная терапия остеопороза при Швейцарском подходе к качеству



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ  
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

a Novartis company

### Литература:

1. Адаптировано по Песняк О.М. и Беневоленской Л.И. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу, 2009, стр. 273.
2. NICE: Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline "Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk", 2008, p. 205.

 **SANDOZ**

123317, Москва, Пресненская набережная,  
дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»  
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09

[www.sandoz.ru](http://www.sandoz.ru)

следованиях. Важно, что побочные эффекты применения кетопрофена, как правило, не носят тяжелого характера и имеют обратимый характер. Многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности кетопрофена, в которое было включено 823 больных (620 женщин и 203 мужчины) в возрасте старше 62 лет, продемонстрировало, что после 12-месячного курса терапии 63,3% больных продолжали принимать препарат. В рассматриваемом контингенте больных только у 1,7% имело место клинически значимое поражение желудочно-кишечного тракта, что оказалось достоверно ниже, чем при приеме других неселективных НПВП (24%). В цитируемом исследовании ни у кого из больных не было зарегистрировано других тяжелых побочных эффектов (токсический гепатит, нарушение кроветворения, синдромы Лайела и Стивенса – Джонсона). В этой связи необходимо отметить, что одновременное с кетопрофеном применение гастропротекторов не уменьшает выраженности противовоспалительного эффекта препарата. Указанное свойство кетопрофена дает основания разрабатывать комбинированный препарат, включающий омепразол.

Высокая эффективность кетопрофена при различных острых болевых синдромах и хорошая переносимость препарата послужили основанием для проведения исследований возможности его применения при БНС. Так, в рандомизированное двойное слепое мультицентровое исследование, посвященное сравнительному изучению эффективности и переносимости диклофенака (75 мг два раза в сутки) и кетопрофена (50 мг два раза в сутки), было включено 370 пациентов с острой болью в спине. Препараты вводились внутримышечно на протяжении 2 дней. Оба препарата за короткий срок продемонстрировали достаточно высокую эффективность, однако кетопрофен характеризовался существенно лучшей переносимостью.

Положительные результаты многочисленных исследований, направленных на изучение возможности и безопасности применения кетопрофена в неврологической клинике, позволили рекомендовать его как препарат выбора для лечения пациентов с болевыми синдромами, обусловленными дегенеративными поражениями позвоночника и периферических тканей. Проведенное открытое сравнительное исследование эффективности применения кетопрофена для устранения острой боли в спине продемонстрировало высокую эффективность препарата, назначавшегося в амбулаторных условиях. Положительный эффект, носивший достоверный характер, регистрировался на-

чиная с 4–5-го дня лечения и достигал своего максимума к 10–14-м суткам. Побочные эффекты в виде гастралгии, изжоги, ощущения тяжести в животе имели место у 5% наблюдавшихся больных. Ни у одного из них гастропатия не выявила поражения слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки.

В настоящее время разработана новая лекарственная форма кетопрофена – “Кетонал дуо”. Особенностью данных капсул является наличие двух типов гранул (гранул): стандартных (белого цвета, в составе до 60% от общего количества действующего вещества) и покрытых оболочкой (желтого цвета, в составе 40% действующего вещества). В каждой капсуле содержится 150 мг кетопрофена. Необходимо подчеркнуть, что действующее химическое вещество абсолютно одинаково в обоих типах гранул, а скорость наступления эффекта обусловлена особенностями высвобождения препарата в желудочно-кишечном тракте. Препарат быстро высвобождается из белых гранул и медленно из желтых, что позволяет сочетать быстрое и пролонгированное действие.

Эффект начинает проявляться через 20 минут после приема капсулы и продолжается около 20 часов. Свойства указанной комбинированной формы препарата позволяют применять его однократно в течение суток. Замена традиционных капсул “Кетонала”, содержащих 50 мг препарата и требующих трехкратного приема в течение суток, на одну капсулу “Кетонала дуо” в день (содержит эквивалентную дозу препарата) способна обеспечить лучший противовоспалительный контроль в течение суток при достаточной противовоспалительной активности и очевидном удобстве применения.

Эффективной формой лекарственных препаратов, традиционно широко применяемых при различных локальных болевых синдромах, обусловленных дегенеративными поражениями костной и хрящевой ткани, периферических образований, являются трансдермальные системы, обеспечивающие локальную доставку действующего вещества непосредственно в область поражения. Применяемые с этой целью мази, кремы, гели продемонстрировали свою высокую эффективность при артрозах, остеоартрозах, БНС. Несомненным достоинством трансдермальных лекарственных форм является минимальное системное действие по сравнению с другими путями введения препарата в организм (энтерально, парентерально) и, соответственно, снижение риска развития побочных эффектов. Относительно небольшая глубина проникновения препаратов через кожные покровы требует однократного нанесения в течение суток для достижения обезболивающего эффекта. Те-

рапевтический эффект трансдермальных форм кетопрофена может быть повышен за счет одновременного проведения физиотерапевтических процедур.

Результаты метаанализа применения крема, содержащего кетопрофен (5% препарата), свидетельствуют о его большей эффективности по сравнению с кремами, содержащими другие НПВП. В результате достаточного количества наблюдений (в 6 исследованиях было включено более 500 больных) было установлено, что частота наступления положительного эффекта после недельного курса терапии оказалась максимальной именно у больных, пользовавшихся кремом с кетопрофеном. Значение NNT у этих пациентов составило 2,6, тогда как, например, у крема с индометацином – 10,0, с ибупрофеном – 4,1.

Рассматривая особенности фармакокинетики кетопрофена, необходимо отметить, что при приеме внутрь и ректальном введении препарат хорошо абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме при приеме внутрь достигается через 1–5 часов (в зависимости от лекарственной формы), при ректальном введении – через 45–60 минут, при внутримышечном – через 20–30 минут, при внутривенном – через 5 минут. Кетопрофен на 99% связывается с белками плазмы. Вследствие выраженной липофильности препарат быстро проникает через гематоэнцефалический барьер, в спинномозговой жидкости сохраняется от 2 до 18 часов. Кетопрофен хорошо проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация через 4 часа после приема превышает таковую в плазме.

Метаболизируется путем связывания с глюкуроновой кислотой, в меньшей степени – за счет гидроксирования. Выводится главным образом почками и в значительно меньшей степени через кишечник. Период полувыведения кетопрофена  $T_{1/2}$  из плазмы после приема внутрь составляет 1,5–2,0 часа, после ректального введения – около 2 часов, после внутримышечного – 1,27 часа, после внутривенного – 2 часа. Кетопрофен характеризуется хорошей переносимостью, клинически значимые побочные эффекты при его применении встречаются относительно нечасто.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные об эффективности и переносимости кетопрофена свидетельствуют о целесообразности его применения у пациентов с БНС. Вполне обоснованным является применение различных форм кетопрофена – как пероральных (включая “Кетонал дуо” для достижения быстрого и стойкого на протяжении суток эффекта), так и трансдермальных (гель и крем). ■

## Лечение сердечной недостаточности

Специалисты Имперского колледжа Лондона (Imperial College London) объявили о начале клинических исследований нового метода лечения сердечной недостаточности – состояния, при котором сердце не обеспечивает перфузию органов и тканей необходимым количеством крови. Сегодня в Великобритании эта патология диагностирована у 750 тыс. человек.

Исследователи Имперского колледжа Лондона отметили, что у пациентов с сердечной недостаточностью значительно снижен уровень белка SERCA2a. Поэтому специалисты разработали генетически модифицированный вирус, который внедряет генетический материал в сердечную мышцу и способствует увеличению продукции этого белка, что, в свою очередь, помогает предотвратить разрушительные процессы, развивающиеся вследствие сердечной недостаточности.



Первое клиническое исследование – CUPID2, – целью которого является оценка профиля безопасности нового метода лечения, прошло в больнице Роял Бромптон (Royal Brompton Hospital). В нем приняли участие 200 пациентов с сердечной недостаточностью. Во втором исследовании – SERCA-LVAD, запланированном на лето 2013 года, примут участие 24 больных с этой патологией. Измерять уровень SERCA2a и оценивать эффективность терапии исследователи будут с помощью устройства LVAD (left ventricular assist device), поддерживающего функцию левого желудочка.

Для начала исследования нового метода лечения сердечной недостаточности с участием пациентов специалистам понадобилось 20 лет. Генная терапия направлена не на устранение симптомов и временное облегчение состояния пациента с сердечной недостаточностью, а непосредственно на лечение самого заболевания. ■

Источник: Ремедиум  
(<http://www.remedium.ru>)



## Опыт регионов

Дмитрий  
Мочалов  
заместитель главы  
администрации  
Липецкой области



# Совершенствование сельского здравоохранения в Липецкой области

**В**ажная роль села как социально-экономической составляющей устойчивого развития Липецкой области диктует необходимость создания адекватной инфраструктуры его жизнедеятельности, в том числе системы медицинского обслуживания, базирующейся на принципах качества, доступности и расширенного применения профилактических программ, включая формирование здорового образа жизни.

Главным направлением совершенствования сельского здравоохранения является интенсификация лечебно-диагностического процесса на основе повышения ресурсного обеспечения каждого случая лечения и внедрения порядков и стандартов оказания медицинской помощи, утвержденных Минздравом России.

На территории области медицинская помощь сельскому населению оказывается 18 центральными районными больницами, 5 участковыми больницами, 29 врачебными амбулаториями, 22 кабинетами и 39 территориально обособленными центрами общей врачебной практики, 393 фельдшерско-акушерскими пунктами. Территориальное расположение объектов сельского здравоохранения обеспечивает населению возможность в оптимально короткие сроки – не более часа с момента обращения – получать квалифицированную медицинскую помощь.

Специализированная медицинская помощь сельским жителям за последние годы шагнула далеко вперед. Сегодня можно сказать, что целый ряд центральных районных больниц стали полноценными центрами диагностической, консультативной и стационарной помощи населению. Дополнительный импульс этой работе придан региональной программой модернизации здравоохранения, в рамках которой в Данковском, Добринском, Задонском, Лебедянском, Грязинском, Усманском, Тербунском районах созданы профильные стационарно-поликлинические межмуниципальные центры, отработана организация специализированной медицинской помощи в меж-

районном формате по профилям, обладающим наибольшим потенциалом воздействия на состояние общественного здоровья (кардиологическому, травматологическому, хирургическому, акушерскому, педиатрическому и т.п.). На эти цели было израсходовано около полумиллиарда рублей из средств Федерального фонда обязательного медицинского страхования и консолидированного бюджета области. Наша задача на ближайшую перспективу – превратить профильные центры в многопрофильные и полностью решить вопрос доступности специализированной медицинской помощи на селе, нивелировав различия между сельскими и городскими лечебно-профилактическими учреждениями.

При деятельной и конструктивной поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2012 года в области активно формируется современная трехуровневая система здравоохранения.

Благодаря эффективному методологическому сопровождению Минздравом России данного проекта трехуровневая система организации медицинской помощи, при сохранении надлежащих доступности и качества, обеспечивает необходимую интенсификацию лечебно-диагностического процесса при одновременном сокращении издержек на ее оказание. На уровне сельского звена здравоохранения реализованы первый и второй уровни медицинской помощи. Третий уровень обеспечивается силами и средствами крупных многопрофильных учреждений здравоохранения областного центра, в том числе путем расширенного внедрения выездных форм работы. Для этого за последние годы нами за счет собственных средств, а также средств региональной программы модернизации здравоохранения приобретено 4 полностью оснащенных мобильных диагностических комплексов.

В целях совершенствования реанимационной помощи детям и новорожденным в ГУЗ “Областная детская больница” функционирует выездная консультативно-реанимационная бригада, которая проводит консультацию

на месте, организует мероприятия, стабилизирующие состояние новорожденного ребенка, и переводит его в отделение реанимации и интенсивной терапии или отделение второго этапа выхаживания новорожденных. Ежегодно бригадой осуществляется около 500 выездов. Кроме того, на протяжении ряда лет действует выездная поликлиника “Здоровье” при областной детской консультативной поликлинике, оказывающая специализированную помощь по 28 направлениям. Силами и средствами выездной поликлиники ежегодно консультируется до 12 тыс. детей из районов области.

В акушерской службе области для оказания помощи беременным из группы высокого перинатального риска, проживающим в сельских районах, функционирует дистанционный консультативный акушерский центр, создана выездная анестезиолого-реанимационная акушерская бригада.

Для обеспечения равных условий получения медицинской помощи отработана логистика кадровых и материально-технических ресурсов: всем медицинским организациям определены зоны ответственности, разработаны схемы маршрутизации потоков больных. Маршрутизация пациентов и движение потоков больных обеспечены дополнительными мощностями санитарного автопарка, который в прошлом году был полностью обновлен и оснащен навигационными комплексами ГЛОНАСС и единой системой диспетчеризации в рамках реализации региональной программы модернизации здравоохранения.

Многоуровневость сельского здравоохранения потребовала решения вопросов обеспечения транспортной доступности поликлиник и больниц для всех групп населения, в том числе граждан с ограниченными физическими возможностями. Для этого организуются дополнительные маршруты и увеличивается количество рейсов общественного транспорта с целью свободного перемещения потребителей медицинских услуг внутри зоны обслуживания.

Задаче сглаживания различий между сельским и городским здравоохранением



служит и другой проект – создание единого информационного пространства здравоохранения области. В Липецкой области создана региональная информационно-аналитическая система, объединяющая по защищенным каналам связи все медицинские организации, управление здравоохранением области, территориальный фонд обязательного медицинского страхования. Интенсивно развиваются телемедицинские технологии. Во всех без исключения центральных районных больницах развернуты



телемедицинские пункты с возможностью проведения дистанционной диагностики и консультирования больных. В сфере здравоохранения области обеспечивается реальное повышение эффективности управления качеством медицинской помощи за счет информационно-технологической поддержки решения задач прогнозирования и планирования расходов на оказание медицинской помощи, а также контроля за соблюдением государственных гарантий по объему и качеству ее предоставления.

С 2012 года активно развивается проект “Электронная медицинская библиотека – консультант врача”, обеспечивающий доступ медицинских работников к актуальной информации по специальности в сети Интернет и способствующий их непрерывному образованию. На сегодняшний день медики располагают 300 точками бесплатного доступа к электронным медицинским библиотекам.

Совместно с системой образования отрабатывается пилотный проект по электронному взаимодействию школьных медиков и участковых педиатров в рамках ведения диспансерных групп детского населения.

Третий год подряд функционирует эффективная система электронной записи на прием к врачу “Электронная регистратура”. Внедрение электронной регистратуры во всех медицинских организациях области сократило

время ожидания приема врача до 15 минут, ликвидировало очередность в поликлиниках и способствовало реальному повышению доступности медицинских услуг.

Характерной особенностью здравоохранения Липецкой области вообще и сельского здравоохранения в частности является его мощная профилактическая составляющая. За последние годы в сельских районах области традиционными стали разнообразные выездные масштабные акции, направленные на формирование здорового образа жизни. Сегодня профилактическое здравоохранение Липецкой области – это 5 центров здоровья, 52 отделения и кабинета медицинской профилактики, 15 кабинетов здорового ребенка, на базе которых функционируют 213 школ здоровья. Координирует профилактическую работу областной центр медпрофилактики. Важным компонентом работы по формированию здорового образа жизни является всемерное развитие физической культуры и спорта. За последние несколько лет в каждом районе области введены в эксплуатацию современные плавательные бассейны и культурно-оздоровительные комплексы.

Состояние и перспективное развитие сельского здравоохранения в значительной степени зависит от подготовки, профессионального уровня медиков и обеспеченности отрасли кадрами.

С целью выполнения указов Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 года администрацией области и Липецким областным Советом депутатов реализуются меры, направленные на социальную поддержку медицинских работников.

В текущем году прилагаются все усилия для обеспечения роста заработной платы медицинских работников. В Липецкой области сохранены выплаты медицинским работникам участковой службы, скорой помощи, фельдшерско-акушерских пунктов, ранее получавшим дополнительные стимулирующие выплаты в рамках приоритетного национального проекта “Здоровье”, а также медицинским работникам, участвовавшим в 2011–2012 годах в реализации мероприятий региональной программы модернизации здравоохранения в части повышения доступности амбулаторной помощи и внедрения стандартов медицинской помощи в стационарах. С этой целью широко используются возможности, предоставляемые одноканальной системой финансирования медицинских организаций. Данная система финансирования позволяет главным врачам маневрировать заработанными за оказанную медицинскую помощь средствами и в случае необходимости направлять их на наиболее приоритетные статьи расходов.

Рост зарплаты медиков области в текущем году по сравнению с прошлым составил около 20%, что соответствует плановому значению увеличения заработной платы, установленному на этот год. Уже сегодня средняя зарплата врачей превышает среднюю заработную плату по региону почти на треть. Средняя зарплата медсестер достигла 75% от средней зарплаты по области. Средняя зарплата младшего медперсонала составляет половину от средней зарплаты по области.

Областным законодательством предусмотрены единовременные выплаты выпускникам учреждений высшего профессионального образования, окончившим интернатуру или клиническую ординатуру и трудоустроившимся в сельское здравоохранение области, в размере 200 тыс. рублей; ежемесячная денежная компенсация за наем (поднаем) жилых помещений врачам; поощрительные выплаты врачам и медсестрам, достигнувшим значительных результатов в профессиональной деятельности, в размере от 50 до 250 тыс. рублей. Постановлениями администрации области утверждены комплексные среднесрочные программы, направленные на поэтапное сокращение дефицита врачебных кадров, в том числе программы “Развитие кадров здравоохранения Липецкой области (2013–2017 годы)” и “Ипотечное кредитование врачей в 2013–2017 годах”.

В текущем году в соответствии с утвержденными дорожной картой и государственной программой развития здравоохранения области до 2020 года мероприятия по совершенствованию сельского здравоохранения будут продолжены.

В соответствии с постановлением администрации Липецкой области “Об утверждении областной целевой программы “Социальное развитие села на 2009–2013 годы” предусмотрено финансирование строительства зданий фельдшерско-акушерских пунктов по модульному принципу с полным оснащением медицинским и технологическим оборудованием. Дополнительно в рамках Федеральной целевой программы “Социальное развитие села до 2013 года” региону из федерального бюджета предоставлена субсидия в размере 6,9 млн рублей на строительство ФАП. Выделенные средства позволят до конца года ввести в эксплуатацию 7 новых объектов здравоохранения. Всего же в ближайшие годы нами предусматривается строительство и оснащение не менее чем 80 фельдшерско-акушерских пунктов и 35 центров общей врачебной практики.

В рамках трехуровневой системы здравоохранения с целью оптимизации структуры отрасли в 2013 году запланировано создание на территории целого ряда муниципальных районов медицинских кластеров или групп

вертикально интегрированных разноуровневых медицинских организаций, взаимодополняющих и взаимоусиливающих друг друга. Сохраняя необходимый уровень доступности медицинской помощи в сельской местности – в рамках запланированной оптимизации не предусматривается закрытие ни единого объекта сельского здравоохранения, – мы, с одной стороны, обеспечиваем возможности развития не только лечебно-диагностических услуг, но и технологий долечивания и реабилитации больных, гибко перераспределяя соответствующие объемы медицинской помощи внутри кластера, с другой стороны, сокращаем издержки на содержание лечебной сети.

Дополнительный импульс процессам модернизации медицинской помощи на селе может быть придан путем совершенствования федерального законодательства в части, касающейся уточнения форм создания условий для оказания медицинской помощи населению на территориях муниципальных образований субъектов Российской Федерации в рамках реализации пункта 1 статьи 17 “Полномочия органов местного самоуправления в сфере охраны здоровья” Федерального закона от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”. На сегодняшний день соответствующие нормы носят общий характер и нуждаются в детализации. В силу своих особенностей система здравоохранения не может быть прерогативой исключительно субъекта Российской Федерации, так как она затрагивает жизненно важные интересы человека независимо от места его проживания. В этой связи мы считаем крайне необходимым участие органов местного самоуправления в решении насущных вопросов жизнедеятельности отрасли. Большое внимание должно быть уделено профилактическим мерам по предупреждению болезней. Эта работа должна проводиться одновременно с мерами по улучшению условий труда и быта, обеспечению сельских жителей качественной питьевой водой и продуктами питания.

Таким образом, консолидировав финансовые, кадровые, административные ресурсы, Липецкая область обеспечивает качественные преобразования инфраструктуры сельского здравоохранения и приведение организационных принципов его функционирования в соответствие актуальным потребностям населения. Мы прилагаем все усилия к тому, чтобы понятие “сельское здравоохранение” в Липецкой области сохранилось только в географическом смысле, но никак не с точки зрения качества и доступности медицинских услуг. ■

## Владимир Ведринцев

руководитель департамента здравоохранения Воронежской области, отличник здравоохранения, заслуженный врач Российской Федерации



**М**еры поддержки службы родовспоможения и детства, предпринятые на уровне Президента, Правительства и Министерства здравоохранения Российской Федерации, в значительной степени изменили систему оказания помощи женщинам и детям, помогли усовершенствовать региональную службу охраны материнства и детства. Сегодня в Воронежской области более 30% консолидированного бюджета здравоохранения тратится именно на это направление.

Только за последние три года на территории области были введены в строй 9 детских поликлиник, 5 женских консультаций, в районах области сданы в эксплуатацию 3 акушерских стационара, завершено строительство инфекционного детского корпуса на 150 коек. Самым значимым объектом стал перинатальный центр, начавший свою работу в 2011 году и отвечающий самым высоким требованиям, предъявляемым к учреждениям родовспоможения 3-го уровня.

Приоритетный национальный проект “Здоровье” и программа модернизации здравоохранения позволили существенно укрепить материально-техническую базу детских больниц и роддомов области. Создана и успешно внедрена трехуровневая модель оказания медицинской помощи. В сегменте службы охраны здоровья матери и ребенка она представлена следующим образом:

- 1-й уровень составляют 19 акушерских стационаров, 33 детские консультации, 33 детских отделения в составе центральной районной больницы и 16 детских поликлиник Воронежа.
- 2-й уровень представлен 12 акушерскими стационарами, из них 3 межрайонных акушерских центра, 2 городских родильных дома и 2 акушерских отделения в составе многопрофильных больниц. В педиатрической части это БУЗ ВО “Воронежская городская детская клиническая больница №1” на 160 коек.
- 3-й уровень – это перинатальный центр на 240 коек, расположенный на базе БУЗ ВО “Воронежская областная клиническая больница №1”, а также БУЗ ВО “Во-

ронежская областная детская клиническая больница №1” на 660 коек, БУЗ ВО “Областная детская клиническая больница №2” на 760 коек и детские отделения областных специализированных учреждений здравоохранения – психиатрическое, туберкулезное, офтальмологическое.

В 2012 году на территории области внедрена скрининговая ранняя пренатальная диагностика врожденных пороков развития. Создано 5 межрайонных центров пренатальной диагностики нарушений развития ребенка в первом триместре беременности, что позволило в том же 2012 году увеличить выявляемость врожденных пороков развития плода (ВПР) с 18 до 44% и снизить долю невыявленных при беременности грубых нарушений развития плода с 25 до 18%. Второй этап пренатальной диагностики нарушений развития ребенка осуществляется в медико-генетической консультации, которая действует в составе перинатального центра.

В настоящее время показатель общего числа обследованных беременных достиг 74%, до конца 2013 года все межмуниципальные больницы будут плотно заниматься этой работой. Перед ними поставлена задача обследовать не менее 90% от общего числа беременных.

На территории области сегодня функционируют 2 дистанционных акушерских консультативных центра. Один из них действует с 2010 года на базе городской многопрофильной больницы, второй, имеющий в своем составе выездную акушерско-гинекологическую и анестезиолого-реанимационную бригаду, работает с 2004 года на базе областной клинической больницы. Бригада ежегодно осуществляет около 150 выездов в районы области и учреждения Воронежа. Специалисты обоих центров консультируют за год в среднем 8 тыс. беременных. В регионе также внедрена информационная система мониторинга родовспоможения (программа “РИСАР”). Под наблюдением специалистов дистанционного акушерского консультативного центра БУЗ ВО “Воронежская областная клиническая больница №1”

# Модернизация службы охраны материнства и детства в Воронежской области



находится 35% всех беременных – это группы высокого риска.

Проведенная организационная оптимизация позволила эффективно перераспределить потоки обслуживания беременных и рожениц. В результате за два года число родов в учреждениях 2-й и 3-й группы увеличилось до 86%, преждевременных родов – до 97%. В связи с этим возникает тема эффективности родильных отделений, в которых принимается от 1 до 2 родов в неделю. Вопрос деликатный и требует не только экономического, но и социального, даже психологического подходов. Любые преобразования, в том числе ликвидация структуры, решаются в области с привлечением профессионального сообщества, в частнос-

ти Совета главных врачей, ассоциации медработников, профсоюзов, а также с учетом общественного мнения и мнения органов муниципального управления.

Если сокращения все-таки осуществляются, то образовавшийся вакуум обязательно заполняется альтернативными предложениями. Например, создано 3 межрайонных акушерских центра 2-го уровня (в БУЗ ВО “Борисоглебская ЦРБ”, БУЗ ВО “Лискинская ЦРБ”, БУЗ ВО “Россошанская ЦРБ”) с одновременным открытием коек интенсивной терапии и реанимации для новорожденных. Таким образом, мы увеличили общее число таких коек по области за два года в 2,5 раза, сегодня этот показатель составляет 3,2 на 1 тыс. родов.

Существенно увеличен тариф коек реанимации, интенсивной терапии и неонатальных коек за счет внедрения шести неонатальных стандартов.

С целью стабилизации кадровой ситуации в областных детских больницах и перинатальном центре введена дополнительная “губернаторская” надбавка к заработной плате специалистов детских реанимационных отделений: врачам анестезиологам-реаниматологам в размере 10 тыс. рублей и медицинским сестрам в размере 5 тыс. рублей.

Основным связующим звеном в областной системе неотложной педиатрии между учреждениями родовспоможения и детства всех уровней являются реани-

мационно-консультативный центр и реанимационная консультативная бригада, функционирующая с 1988 года на базе отделения реанимации и интенсивной терапии областной детской клинической больницы №1. Ежегодно специалисты данного центра осуществляют более 500 выездов в районы области.

С 2012 года к выполнению этой задачи подключена и санитарная авиация, имеется реанимационный модуль, осуществляется международная и межтерриториальная транспортировка больных. Вопрос решен в рамках государственно-частного партнерства.

Приоритеты развития службы материнства и детства учтены и в региональной дорожной карте. Так, разработана маршрутизация недоношенных новорожденных, на базе областной детской клинической больницы организован кабинет катамнеза недоношенных детей, далее они наблюдаются до трехлетнего возраста по индивидуально разработанным программам.

Продолжается развитие и совершенствование неонатальной хирургии. В отделении хирургии новорожденных областной детской клинической больницы №1 ежегодно проводится более 120 оперативных вмешательств новорожденным с ВПР.

В Воронежской области широко используются современные перинатальные технологии, в частности совместное пребывание матери и ребенка, поддержка грудного вскармливания: на сегодняшний день 13 воронежских учреждений детства и родовспоможения имеют статус ВОЗ ЮНИСЕФ “Больница доброжелательного отношения к ребенку”. Также практикуется формат семейно ориентированных, партнерских родов и ранняя выписка – на 4–5-е сутки. Ежегодно около 750 беременных группы высокого риска проходят оздоровление и долечивание в условиях специализированных санаториев Воронежской области за счет средств областного бюджета.

Одним из медицинских факторов повышения рождаемости в регионе является увеличение объемов услуг с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. На территории области функционирует лаборатория ЭКО. В рамках программы государственных гарантий на 2013 год мы планируем реализовать 300 циклов ЭКО. Учитывая уровень рождаемости, это можно считать существенным вкладом в решение демографических проблем.

Одним из приоритетных направлений, способствующих улучшению состояния здоровья детей, снижению их смертности и инвалидности, является доступность и качес-

тво специализированной помощи, в том числе высокотехнологичной.

В области высокотехнологичная медицинская помощь детям оказывается по 10 профилям. Общие объемы затрат в 2012 году составили около 82 млн рублей. В областной детской больнице №1 функционируют 2 межобластных центра: онкогематологический и нефрологический. Уже сегодня мы имеем возможность предлагать соседним территориям высокотехнологичную медицинскую помощь в кардиохирургии, нейрохирургии, сурдологии, комбустиологии, ортопедии и травматологии, эпилептологии и аритмологии.

Одна из ключевых задач – перераспределение объемов и финансовых средств между видами медицинской помощи, сокращение затратных видов – стационарной и скорпомощной – с параллельным расширением амбулаторной и стационарозамещающей медицинской помощи, что позволит высвободить и рационально использовать финансовые и кадровые ресурсы.

В 2013 году за счет средств областного бюджета и спонсоров открыто отделение паллиативной помощи детям на 10 коек в составе многопрофильного учреждения – областной детской клинической больницы №2. Отделение находится в здании, расположенном в парковой зоне, и работает в соответствии с порядком, утвержденным департаментом здравоохранения. Создана специальная комиссия по отбору детей для пребывания в паллиативном отделении, работе которого активно помогают волонтеры, духовенство, сестры милосердия.

Несмотря на объективные сложности, в структуре областного здравоохранения удалось сохранить 4 детских санатория, в которых ежегодно оздоравливаются и проходят долечивание более 11 тыс. детей, в том числе более 3 тыс. в летний период. В двух санаториях созданы отделения “Мать и дитя”. В летний период организуются специализированные заезды для детей, страдающих сахарным диабетом, фенилкетонурией, муковисцидозом. Кроме того, из областного бюджета оплачивается оздоровление и долечивание детей и подростков в областных санаториях, не подведомственных департаменту здравоохранения. Ежегодно в них отдыхают до 1,3 тыс. детей и подростков, в том числе девочки-подростки с гинекологической патологией.

В соответствии с внесенными изменениями в ДОЦП “Дети Воронежской области на 2011–2014 годы” предусмотрено создание на территории области условий для предоставления медицинских услуг детям, страдающим аутизмом. Речь идет о программе “Аутизм излечим”. Это новый

перспективный проект для нашего региона. В целях его поддержки областной Думой принят закон от 17 апреля 2013 года №23-ОВ “О внесении изменений в закон Воронежской области “Об областном бюджете на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов”, в соответствии с которым утверждено финансовое обеспечение программных мероприятий. В рамках проекта департамент сотрудничает с фондом содействия решению проблем аутизма в России “Выход”, проводит семинары, практикумы и другие мероприятия для специалистов здравоохранения. Разработана методика формирования статистических данных о детях, страдающих аутизмом. Организован их мониторинг: на сегодняшний день в реестре зарегистрировано 210 человек, проживающих в Воронежской области.

В ближайшие годы мы ставим перед собой задачу переориентировать вектор всего здравоохранения на профилактику и раннее выявление заболеваний. Профилактическая работа с детьми идет особым блоком. Основные приоритеты службы охраны детства:

- профилактические осмотры детей декретированных возрастов;
- поддержание грудного вскармливания путем реализации инициативы ВОЗ ЮНИСЕФ “Больница доброжелательного отношения к ребенку”;
- работа детских центров здоровья, в том числе мобильных;
- усиление роли выездных профилактических бригад;
- работа с детьми из неблагополучных семей (введение диспетчерского “социального часа” мониторинга состояния здоровья детей из неблагополучных семей во всех амбулаторно-поликлинических учреждениях области);
- профилактическая работа с молодежью допризывного и призывного возраста;
- создание в образовательных учреждениях родительского актива “Родители за здоровое поколение”.

В профилактической работе большое внимание уделяется межведомственному взаимодействию с учреждениями образования, физкультуры и спорта, туризма, службой наркоконтроля, а также волонтерами и СМИ.

В области совершенствуется система оказания реабилитационной помощи детям. В 2012 году открыто отделение реабилитации для детей с патологией опорно-двигательного аппарата и неврологической патологией на 30 коек на базе городской детской клинической больницы. В областном центре охраны зрения создан кабинет

скрининга и мониторинга ретинопатий недоношенных детей. Открыто 3 центра охраны детского зрения, 3 детских травматолого-ортопедических реабилитационных центра. В единственном областном доме ребенка на 120 мест функционирует хорошо оснащенное отделение реабилитации. В начале 2013 года дан старт реализации межведомственного проекта "Аутизм излечим". Также начато проектирование детского реабилитационного центра на 350 коек с отделением реабилитации детей раннего возраста, в том числе недоношенных. Проект будет реализован на территории биосферного заповедника, имеющего минеральные источники.

В 2012 году впервые за последние годы в Воронежской области отмечено снижение показателей детской заболеваемости. Общая заболеваемость детей до 14 лет уменьшилась в Воронежской области на 3,5%. Первичная заболеваемость уменьшилась на 2,7%, заболеваемость детей первого года жизни – на 5,2%, общая заболеваемость подростков – на 10,3%.

Индикаторные показатели также подтверждают эти результаты. Например, в 2012 году мы имеем только 2 случая материнской смертности – это 7,9% при индикаторном значении 9,1%. Младенческая смертность составляет 6,5% при индикаторном значении 7,7%. Показатель перинатальной смертности равен уровню индикаторного значения и составляет 8,5%. Ранняя неонатальная смертность по области составляет 2,5% при индикаторном значении 3,3%.

Все эти цифры говорят о том, что для развития службы материнства и детства в области выбрано верное направление. В стремлении к общественному здоровью через эффективное здравоохранение мы ставим перед собой амбициозные задачи. Мы уверены в том, что состояние здоровья матери и ребенка является индикатором благополучия общества в целом. Поэтому мы видим свою миссию в построении системы мер, обеспечивающих рождение здоровых детей, правильное и всестороннее развитие подрастающего поколения. Мы критически относимся к собственным достижениям и полностью отдаем себе отчет в том, что еще многое не сделано, для дальнейшего совершенствования службы материнства и детства потребуются немалые средства, время и политическая воля. Мы убеждены, что только системный подход, последовательность и преемственность как в стратегии, так и в повседневной работе могут стать залогом успеха в любом деле. И конечно, новые организационные модели службы должны быть основаны на уважении к людям и открытости. ■



*Зарубежный  
опыт:  
Республика  
Казахстан*

Салидат  
Каирбекова  
Министр  
здравоохранения  
Республики Казахстан,  
Д.М.Н.



## Позитивные тренды медицины

*О современных программах и тенденциях в сфере охраны здоровья в Республике Казахстан в эксклюзивном интервью корреспонденту “Современных медицинских технологий” рассказала министр здравоохранения Салидат Каирбекова*

– В республике реализуется государственная программа “Саламатты Қазақстан”. С принятием данной программы какие позитивные изменения произошли в системе здравоохранения?

– В рамках госпрограммы “Саламатты Қазақстан” мы сосредоточили свою деятельность на решении ключевых задач отрасли, влияющих на главный демографический показатель – ожидаемую продолжительность жизни граждан. Принятие комплекса мер позволило увеличить продолжительность жизни в 2012 году до 69,6 года, а к 2015 году предусмотрено ее повысить до 70 лет.

За последние три года материнская смертность в стране сократилась в 3,7 раза, детская – на 25%. Смертность от болезней системы кровообращения снизилась на 20%.

В 2012 году было госпитализировано более 2,7 млн человек, что составляет практически 7,5 тыс. человек в день. Ежедневно проводится более 2 тыс. операций, принимается 1 тыс. родов, обслуживается 18 тыс. вызовов скорой помощи.

Наверное, эти цифры говорят сами за себя.

– Один из важнейших приоритетов здравоохранения – это охрана материнства и детства. Какая работа проводится Минздравом Казахстана для улучшения здоровья женщин и детей?

– Как я говорила выше, за последние три года материнская и младенческая смертность снизилась. Это стало возможным в результате внедрения международно признанных перинатальных технологий. На базе 34 созданных центров обучения прошли переквалификацию более 20 тыс. врачей и средних медицинских работников. Также в республике продолжают профосмотры женщин и детей.

С 2010 года в гарантированный объем бесплатной медицинской помощи были включены услуги по экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО). Число циклов ЭКО в текущем году увеличено в 6 раз.

Впервые на постсоветском пространстве с 2011 года мы приступили к вакцинации несовершеннолетних граждан против

пневмококковой инфекции. На сегодняшний день в семи регионах страны привито более 450 тыс. детей.

В республике активно развивается служба хирургии новорожденных, что позволяет выявлять пороки развития на ранней стадии заболевания и более успешно проводить операции.

– Еще одна из важнейших задач, стоящих перед республиканским здравоохранением, – борьба с туберкулезом. Какова сегодня ситуация по данному заболеванию?

– В 2012 году мы сделали основной акцент на лечении туберкулеза в закрытых учреждениях МВД Казахстана. Выделены средства, и реализуется межотраслевой план действий. Противотуберкулезной службой достигнут 85%-ный уровень охвата лечением больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения.

Данный вопрос продолжает оставаться актуальным. В 2013 году Министерство здравоохранения республики продолжит мероприятия по борьбе с туберкулезом, в том числе в пенитенциарном секторе, где показатели заболеваемости и смертности от этого заболевания остаются выше показателей гражданского сектора в 11,5 и 16 раз соответственно.

– Известно, что качество предоставления услуг, эффективность использования бюджетных средств зависят от эффективного менеджмента на всех уровнях. Уделяется ли Минздравом Казахстана внимание подготовке менеджеров?

– Конечно, на базе созданного центра менеджмента обучено более 3 тыс. менеджеров здравоохранения.

В 2012 году впервые средства на обучение специалистов, оказывающих стационарную помощь, заложены в тариф гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. Это позволило руководителям организаций самостоятельно определить тематику и базу обучения более 12 тыс. специалистов. В стационарах с хорошим

уровнем менеджмента осуществляются доплаты к действующему окладу врачам до 160 тыс. тенге, медицинским сестрам – до 40 тыс. тенге в зависимости от вклада и профиля деятельности.

При продолженном обучении менеджеров нами будет усилена работа по повышению автономности медицинских организаций.

Для исключения простоя оборудования Министерством также пересмотрен менеджмент системы планирования и закупки медицинской техники. Постановлением Правительства Республики Казахстан оборудование стоимостью до 5 млн тенге медицинским организациям разрешено закупать самостоятельно. Медицинская техника стоимостью от 5 до 50 млн тенге приобретается через лизинг, который является инструментом для повышения эффективности использования медицинского оборудования.

В данной системе главный врач имеет возможность получить именно то оборудование, которое ему необходимо для развития больницы, если есть соответствующее помещение и специалисты для работы на нем.

В текущем году нами будут приняты меры по организации сервисного обслуживания медицинской техники.

– В Казахстане активно внедряются новые технологии. Расскажите, пожалуйста, об этом подробнее.

– Внедрение Единой национальной системы здравоохранения позволило сделать акцент на развитии высоких технологий, доступных жителям не только столицы, но и регионов. Объем услуг высокоспециализированной медицинской помощи по сравнению с 2011 годом увеличен на 60%, при этом больше половины (56%) было оказано на региональном уровне.

Экономический эффект от внедрения высоких технологий в регионах республики только по пяти показателям (стентирование сосудов сердца при остром коронарном синдроме, эндопротезирование суставов и др.) составил 415 млрд тенге. Кроме того, это позволило предотвратить смертность и инвалидизацию более чем в 24 тыс. случаев.

Для трансферта технологий из-за рубежа с приглашением лучших зарубежных специалистов проведено 73 обучающих мастер-класса. В результате, если раньше мы отправляли наших граждан на лечение за рубеж по 20 и более заболеваниям, то сегодня – только по 8.

**– В Казахстане в 2012 году впервые была проведена операция по трансплантации донорского сердца. Планируете ли вы и в дальнейшем проводить такие операции?**

– В нашей стране активно начала развиваться трансплантология. За 2012 год взрослым и детям проведено более 90 трансплантаций (почки, костный мозг, сердце, поджелудочная железа). Самым значимым событием 2012 года стала уникальная трансплантация донорского сердца.

Вместе с тем все еще существует проблема очередности на лечение за рубежом. На сегодня в очереди состоит 161 пациент, из них 133 (86,6%) на трансплантацию органов.

Для решения данной проблемы новыми правилами предусматривается оказание им медицинской помощи в условиях отечественных клиник с участием зарубежных врачей. Чтобы стимулировать наших специалистов к внедрению высоких технологий, с 2013 года мы будем оплачивать высокие технологии по тарифам, применяемым в зарубежной клинической практике.

Надо отметить, что при готовности системы здравоохранения к пересадке органов само население пока мало знает о данном виде донорства. Третий год Министерство путем размещения государственного социального заказа и с помощью неправительственных организаций занимается информатизацией населения по вопросам органного донорства.

Такая целенаправленная работа с ответственностью будет продолжаться.

**– С внедрением нового направления в здравоохранении – транспортной медицины – жители самых отдаленных сел получили возможность обследоваться у узких специалистов, получать квалифицированные консультации врачей и соответствующее лечение. Расскажите, пожалуйста, об этом.**

– Транспортная медицина внедрена в Казахстане с 2010 года. Она создана по инициативе главы государства.

Сегодня по республике курсируют 3 консультативно-диагностических поезда и 49 передвижных медицинских комплексов.

С 2012 года уже функционируют 12 спасательных пунктов на аварийно-опасных участках дорог страны.

Начата модернизация службы скорой медицинской помощи.

Дальнейшее развитие получает санитарная авиация. Это наиболее мобильная система по оказанию экстренной медицинской помощи. Сегодня мы можем вывезти заболевшего, находящегося в критическом состоянии, из любой точки республики или доставить туда наших специалистов.

Созданный по решению Правительства Республики Казахстан республиканский центр санитарной авиации будет мобилизовать все ресурсы и координировать эту деятельность.



**– Одним из главных условий повышения качества жизни и развития первичной медико-санитарной помощи является лекарственное обеспечение. Как обстоят дела в данной сфере?**

– Если прежде мы обеспечивали отдельные категории больных на льготной основе, погашая 50% стоимости лекарств, то с 2012 года эти категории полностью обеспечиваются необходимыми лекарственными средствами за счет государства на бесплатной основе.

Министерством создан и внедряется регистр диспансерных больных, а также информационная система амбулаторного лекарственного обеспечения. Данная система позволит отследить фактическое получение каждым пациентом лекарственных препаратов, гарантированных государством, и сделать систему прозрачной для общественности.

В целях выполнения поручения главы государства Министерством разработаны и внедрены механизмы повышения уровня осведомленности населения в отношении применения лекарственных средств.

Вместе с тем на уровне регионов остается проблема своевременного и четкого планирования объема закупок лекарственных средств на реальное количество больных. Данные задачи стоят перед нами, и они будут решаться.

**– Одним из важных направлений в развитии отрасли здравоохранения является повышение компетентности специали-**

**тов. Как в Казахстане решаются проблемы дефицита кадров?**

– В Казахстане внедрена накопительная система. Она предусматривает повышение мотивации медицинских работников к непрерывному профессиональному развитию. Разработан проект концепции развития кадровых ресурсов здравоохранения, предусматривающий мероприятия по внедрению института независимой оценки знаний и навыков специалистов,

созданию национальной (региональной) обсерватории кадровых ресурсов, внедрению нового принципа организации сестринской службы.

По опыту развитых стран открыт республиканский центр независимой оценки знаний и навыков медработников.

**– Основные приоритеты системы здравоохранения в 2013 году?**

– В дальнейшем продолжится выполнение поручений главы государства и реализация государственной программы развития здравоохранения республики “Саламатты Қазақстан”. Также будут осуществлены мероприятия по снижению материнской и младенческой смертности, смертности от болезней системы кровообращения, онкологических заболеваний, травматизма, туберкулеза, развитию транспортной медицины, будет усовершенствована система амбулаторного лекарственного обеспечения, внедрена формулярная система, развиваться государственно-частное партнерство, усовершенствованы структура и содержание подготовки специалистов здравоохранения. Кроме того, дальнейшее развитие получит единая информационная система здравоохранения в рамках госпрограммы “Информационный Казахстан – 2020” и др. ■

*Беседовал Борис Крылов*

Жанат  
Касымжанова

начальник ГУ  
"Управление  
здравоохранения  
города Алматы", к.м.н.



# Единая национальная система здравоохранения в медицинской отрасли

Казахстан, благодаря последовательному политическому курсу лидера нации Н.А. Назарбаева, движется в направлении улучшения социальных условий жизни казахстанцев, а это прежде всего эффективная и доступная система здравоохранения.

С 2010 года в Казахстане внедряется Единая национальная система здравоохранения (ЕНСЗ). В преддверии этого в медицинских организациях Алматы выполнена большая подготовительная работа: введена система внутреннего аудита качества медицинской помощи, разработаны индикаторы качества, проведена аккредитация государственных и частных организаций здравоохранения, обучено свыше 1 тыс. медицинских работников. Посредством СМИ организована активная информационная работа с населением.

В целях обеспечения взаимодействия местных исполнительных органов, местных представительных органов, структурных подразделений государственных органов, подведомственных Министерству здравоохранения Республики Казахстан, и общественных организаций создан Координационный совет по оказанию гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) в условиях ЕНСЗ.

С помощью ЕНСЗ предполагается обеспечить:

- формирование конкурентной среды оказания медицинских услуг;
- свободный выбор пациентом врача и медицинской организации;
- прозрачность оказываемых медицинских услуг;
- ориентацию системы здравоохранения на конечный результат.

Для формирования конкурентной среды и повышения качества медицинской помощи к выполнению госзаказа на оказание населению Алматы ГОБМП привлечены не только государственные, но и ведомственные и частные клиники. В 2010 году госзаказ в системе единого плательщика, которым является Комитет оплаты медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан (КОМУ МЗ РК), получили 54 государственные

городские организации, 16 расположенных в Алматы республиканских клиник, научно-исследовательских институтов и только 2 ведомственные и 3 частные клиники.

В 2012 году конкурентная среда расширилась до 75 организаций, число ведомственных и частных организаций возросло до 3 и 8 соответственно. Количество работающих в системе единого плательщика предприятий на праве хозяйственного ведения возросло в три раза – с 7 до 21.

Распределение госзаказа осуществлялось на конкурсной основе, исходя из потенциала организации и ее сложившегося на рынке медицинских услуг имиджа. Предпочтение отдавалось аккредитованным организациям.

Алматы является регионом, где оказывается самый большой объем высокоспециализированной медицинской помощи (ВСМП). В рамках ВСМП на уровне городских организаций проводятся сложные слухоулучшающие операции, кохлеарная имплантация, лапароскопические и микрохирургические операции, замена суставов, кардиохирургические операции взрослым и детям.

В городской клинической больнице №7 в 2012 году проведено 12 родственных трансплантаций почек, причем комбинированная трансплантация почки с поджелудочной железой проведена в Казахстане впервые.

Министерство здравоохранения для устойчивого функционирования ЕНСЗ обеспечивает стабильное и динамичное финансирование.

В 2010 году из республиканского бюджета через ДКОМУ МЗ РК на стационарную и стационарозамещающую помощь городским организациям за выполненный объем помощи было выплачено 12,0, в 2011 году – 15,2, в 2012 году – 17,1 млрд тенге, с приростом на 12,5% к уровню 2011 года и на 43% к уровню 2010 года.

Также возросла эффективность использования средств государственного бюджета. Основные параметры финансирования здравоохранения за последние три года заметно повысились:

- цена одного пролеченного в стационаре больного – почти в 2 раза;
- стоимость одного койко-дня – более чем в 1,5 раза;

– тариф одного посещения в амбулаторно-поликлинические организации – более чем в 2 раза.

Чтобы улучшить качество диагностических и лечебных манипуляций совершенствуется материально-техническое оснащение организаций здравоохранения. В 2011 году из республиканского бюджета на эти цели направлено 989 млн тенге, закуплено 149 единиц оборудования 17 наименований. Приобретены реанимобиль для неонатальной бригады и один реанимобиль "мерседес" для службы скорой помощи. В 2012 году было поставлено много крупного современного медицинского оборудования на общую сумму 766,4 млн тенге, в том числе: маммограф, мониторы для перинатальных центров и роддомов, современный аппарат жидкостной цитологии для онкодиспансера, ангиограф, ретинальный томограф для глаукомных кабинетов, физиотерапевтический комплекс для ревматологического центра, УЗИ-аппарат для медико-генетической консультации, реанимобиль для родовспомогательных организаций, портативное устройство регистрации вызванной отоакустической эмиссии для роддома, УЗИ-аппарат для диагностики сердца и сосудов.

Кроме того, с введением ЕНСЗ у компаний появилась возможность приобретать необходимое оборудование в лизинг через ТОО "СК-Фармация", "Казмедтех". И организации здравоохранения используют эту возможность.

В условиях ЕНСЗ с апреля 2010 года налажено взаимодействие с единым дистрибьютором ТОО "СК-Фармация" по поставке лекарственных средств. И все эти годы партнерство успешно развивается.

Второй принцип ЕНСЗ – принцип свободного выбора медицинской организации – реализуется и на уровне службы первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), и на уровне стационаров при плановой госпитализации.

В период основной кампании прикрепления населения – с 1 января по 1 февраля 2010 года – в территориальных поликлиниках перезакрепились 7644 человека, закрепилось первично 21 128 жителей. В целом, по данным информационной базы, к городским поликлиникам было прикреплено 1 545 413 человек,



с превышением на 10% официальной численности населения города, так как прикрепление граждан осуществлялось по месту постоянного и временного проживания, работы, учебы. Сейчас этот процесс упорядочен. В настоящее время к поликлиникам прикреплено 1 452 459 горожан. В 2012 году в поликлиники города обратилось 81% жителей, и каждый в среднем сделал до 7 посещений за год.

Но реализация прав алматинцев на свободный выбор медорганизации затруднена из-за перегрузки практически всех поликлиник. Данная ситуация будет меняться по мере ввода в строй новых поликлиник и нарастания конкуренции между ними. В 2013 году в самых густонаселенных районах города будут введены в строй сразу 3 поликлиники.

Кроме того, Министерством здравоохранения предприняты системные меры по укреплению и совершенствованию ПМСП. Для выравнивания подушевого норматива из средств республиканского бюджета в 2012 году получено 566,0 млн тенге. На эти средства были введены и укомплектованы на 98% дополнительные должности участковых медицинских сестер. В ПМСП создана социально-психологическая служба, вакансии социальных работников и психологов заполнены на 84 и 95% соответственно.

Гораздо эффективнее реализуется право свободного выбора пациентами стационара при плановой госпитализации на специализированную (СМП) и высокоспециализированную помощь. В 2010 году им воспользовалось 46 844 больных, в 2011-м – 94 255, в 2012-м – 105 211. Используя право свободного выбора стационара при плановой госпитализации, каждый 10-й пациент республики отдал предпочтение клиникам Алматы.

Удельный вес плановых больных продолжал нарастать – с 30% в 2010 году до 33% в 2011 году и 36,3% в 2012 году. Это положительный факт, свидетельствующий о росте доступности стационарной помощи для населения.

В 2010 году доля пролеченных в стационарах иногородних больных (СМП + ВСМП) составила 17%. В 2012 году наметилась тенденция к снижению числа и удельного веса (с 18,2 до 15,2%) иногородних больных, госпитализированных в стационары города. Таким образом, мы видим проявление реальной конкуренции регионов за больных. Данное обстоятельство снижает сроки ожидания плановой госпитализации для жителей Алматы.

Возмещение КОМУ МЗ РК затрат за пролеченных иногородних больных организациям, подведомственным управлению здравоохранения, составило в 2010 году 596,5 млн, в 2011 году – 1,194 млрд, в 2012 году – 3,252 млрд тенге (рост в 2,7 раза).

С внедрением ЕНСЗ организован такой вид помощи, как ранняя реабилитация больных с тяжелыми заболеваниями (БСК, травмы, неврологические заболевания). В 2010 году этот вид помощи получил 2261 больной, в 2012 году – 5033 (рост в 2,2 раза).

Обеспечена прозрачность оказываемых медицинских услуг – третий принцип ЕНСЗ. За счет работы портала бюро госпитализации больные, ожидающие планового лечения, могут выбирать себе необходимую кли-



**Открытие городской клинической больницы №4 Алматы**

нику. Впоследствии, заходя на сайт бюро, пациенты отслеживают наличие свободных мест и свою очередность. С ростом уровня информатизации горожан будет нарастать и масштабность этого процесса.

Прозрачность оказания медицинских услуг обеспечивается и за счет оценки удовлетворенности населения качеством медицинской помощи, которая мониторится департаментом Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан по Алматы.

Кроме того, вопросы качества медицинских услуг активно обсуждаются на общественном совете по защите прав пациентов, созданном при акимате города. При общественном совете организована специальная комиссия по рассмотрению обращений граждан в сфере здравоохранения.

Ориентация на конечный результат позволила в 2010–2011 годах оплачивать пролеченные в стационарах случаи по фактическим затратам, дифференцируя оплату в зависимости от исхода лечения. В 2012 году оплата стала проводиться по клинко-затратным группам. Средняя стоимость пролеченного в стационаре больного возросла за период внедрения ЕНСЗ в 3 раза – с 33 282 тенге в 2009 году до 94 280 тенге в 2012 году.

Концепция ЕНСЗ предусматривает и совершенствование дифференцированной системы оплаты труда, ориентированной на конечный результат. Выплаты стимулирующего характера по дифференцированной системе оплаты труда за счет экономии бюджетных средств и средств от оказания платных услуг

в 2012 году произведены 41 медицинской организацией на сумму 700,2 млн тенге.

По стимулирующему компоненту Минздравом Казахстана из республиканского бюджета за достигнутые в 2012 году результаты выделено 759,4 млн тенге, из которых 75,9 млн тенге направлено на повышение квалификации специалистов.

За счет комплекса мер по совершенствованию оплаты труда средний уровень заработной платы у специалистов бюд-



**Открытие больницы скорой неотложной помощи Алматы**

жетных отделений к уровню 2009 года возрос почти в 2 раза.

Дальнейшее развитие ЕНСЗ будет идти в направлении внедрения информационной системы управления качеством медицинских услуг и усиления экономической составляющей.

Внедрение ЕНСЗ оказало положительное влияние и на индикаторы здоровья населения. С 2009 года стабильно повышается рождаемость и естественный прирост населения города, снижается общая смертность населения. Младенческая смертность снижена в 1,5 раза, материнская – почти в 2 раза.

Снизилась заболеваемость и смертность населения от туберкулеза, от болезней системы кровообращения. Растет выявляемость злокачественных новообразований на ранних стадиях развития. Средняя продолжительность жизни горожан за последние три года возросла на 1,6 года – с 70,91 до 72,49 года, и это – главный итог развития системы здравоохранения города. ■

#### **ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ “УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА АЛМАТЫ”**

УЛ. ДЖАНДОСОВА, Д. 6, АЛМАТЫ,  
РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, 050040  
ТЕЛ.: (7272) 747 207  
ТЕЛ./ФАКС: (7272) 744 602  
E-MAIL: MAIL@DZALMATY.KZ

Дина  
Туракбаева

главный врач,  
независимый эксперт,  
организатор-менеджер,  
к.м.н.



# Перспектива развития перинатального центра №1

**В** целях снижения младенческой смертности Национальной программой демографического развития в Республике Казахстан предусмотрено оснащение перинатальных центров высокотехнологичным оборудованием.

ГКП на ПХВ “Перинатальный центр №1” является медицинской организацией, оказывающей специализированную и высокоспециализированную медицинскую помощь в области акушерства и гинекологии, а также неонатологии, включая хирургический профиль у новорожденных. В настоящее время это единственная организация здравоохранения в Республике Казахстан, где оказывается медицинская помощь детям с врожденными пороками сразу после рождения. В 2012 году на нашей базе открыт центр неонатальной хирургии, где нарабатан положительный опыт в оказании своевременной медицинской помощи детям с врожденными пороками развития, а также с другими патологиями, требующими хирургического вмешательства.

Имеющийся потенциал человеческих и материально-технических ресурсов позволяет нашей организации на сегодняшний момент быть конкурентоспособным медицинским предприятием, повысить уровень оказания медицинской помощи не только в пределах города, но и в рамках всей республики. Одним из приоритетных направлений является стремление к реализации миссии Международной объединенной комиссии (ЖСИ): “Непрерывное улучшение качества и безопасности медицинского ухода в мировом пространстве путем обучения, предоставления консультативных услуг, проведения международной аккредитации и сертификации”.

В состав перинатального центра входят стационарные структурные подразделения с амбулаторно-поликлиническим комплексом. Оснащенные современным оборудованием, они позволяют внедрять новые технологии в акушерстве, перинатологии и репродуктологии.

Перинатальный центр укомплектован техническим оборудованием, обеспечивающим заданные параметры воздушной среды, так называемыми чистыми помещениями. Здесь контролируются параметры воздуш-



ной среды (температура, влажность, давление), обеспечены гигиенические (например, необходимый приток свежего воздуха), эргономические параметры (освещенность, уровень шума), в воздушной среде контролируется концентрация частиц и/или максимально допустимое количество жизнеспособных микроорганизмов, сведено к минимуму их поступление извне.

На базе учреждения расположена кафедра акушерства и гинекологии по интернатуре и резидентуре АО “Медицинский университет Астаны”. Наличие в городе учебно-клинического центра дает возможность создать региональный тренинговый центр и применять наиболее прогрессивные методики лечения. При поддержке



международных организаций планируется проводить переобучение медицинских работников не только теоретическим, но и практическим навыкам.

Имеющееся высокотехнологичное медицинское оборудование, такое как аппарат

“искусственная почка”, может использоваться при ведении беременности, осложненной сахарным диабетом, бронхиальной астмой, пиелонефритом, гепатитом неинфекционной этиологии, в лечении иммунологического конфликта при беременности, гемолитической болезни плода и новорожденного.

В структурном подразделении лучевой диагностики проводят скрининговые осмотры женщин отдельных возрастных групп с целью раннего выявления онкопатологии, а также решают проблему запоздалой диагностики туберкулеза в раннем послеродовом периоде.

Размещение в консультативно-диагностическом блоке отделения планирования семьи и медико-генетической консультации позволяет оказать диагностическую и лечебную помощь бесплодным супружеским парам по принципу одного окна, включая стационарное лечение, и выполнять большой объем консультативно-диагностических услуг по поводу наследственных и хромосомных болезней, врожденных пороков развития (ВПР) и других патологий с применением современных технологий.

В рамках реализации государственной программы по развитию здравоохранения Республики Казахстан “Саламатты Казахстан” 2011–2015 годы, плана развития неонаталь-

ной хирургической службы Республики Казахстан на базе нашей медицинской организации открыт центр хирургии новорожденных, рассчитанный на 6 коек, с палатой интенсивной терапии на 4 койки. Впервые на территории Казахстана в рамках проекта “Развитие неонатальной хирургии в Республике Казахстан” в данном отделении апробирован метод летучих мультиспециализированных бригад, заключающийся в привлечении узких специалистов из других специализированных медицинских организаций, которые оказывают лечебно-консультативную помощь непосредственно у постели больного. Созданная уникальная цепочка дает возможность не пациенту идти к врачу, а врачу – к пациенту и создает замкнутый цикл в лечении новорожденных с хирургической патологией. Так, в штат включены должности кардиохирурга, уролога, челюстно-лицевого хирурга, нейрохирурга, детского анестезиолога-реаниматолога. Лечебно-консультативную помощь оказывают внештатный неонатальный хирург Минздрава Казахстана и научные сотрудники АО “Национальный научный центр материнства и детства”.

По данным анализа основных качественных показателей центра неонатальной хирургии, по частоте встречаемости ВПР среди новорожденных на первом месте стоят поро-

ки развития желудочно-кишечного тракта, на втором – врожденные пороки челюстно-лицевой области и пороки развития центральной нервной системы, на третьем – множественные ВПР, что соответствует данным российских, европейских клиник и АО “ННЦМД”.

Среди заболеваний периода новорожденности на первом месте – перинатальное поражение центральной нервной системы геморрагического генеза, осложненное прогрессирующей гидроцефалией, на втором – перфорация полого органа.

В отделении хирургии новорожденных проводятся операции с применением инновационных технологий: устранение спинномозговой грыжи, пластика спинномозгового канала местными тканями, пластика черепно-мозговой грыжи, вентрикулосубгалеальное шунтирование, наружное дренирование желудочковой системы, клипирование открытого артериального протока, которые вошли в список видов высокоспециализированной стационарной медицинской помощи.

Дальнейшее развитие перинатального центра связано с более широким использованием имеющегося потенциала в плане внедрения современных инновационных технологий, направленных на улучшение качества жизни пациентов. ■

ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
КОММУНАЛЬНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ  
НА ПРАВЕ ХОЗЯЙСТВЕННОГО ВЕДЕНИЯ

# Перинатальный центр №1 АКИМАТА ГОРОДА АСТАНЫ



Ул. Турара Рыскулова, д. 8, р-н Есиль, Астана,  
Республика Казахстан, 010000  
Тел.: (7172) 432 742  
Факс: (7172) 432 730  
E-mail: rdom3@mail.ru  
Web: www.astana-roddom3.kz



Предприятие расположено в новом здании на левом берегу р. Есиль. Общая площадь прилегающей территории составляет 3,2 га.

Перинатальный центр оказывает специализированную и высокоспециализированную медицинскую помощь беременным женщинам, родильницам, роженицам и гинекологическим больным, новорожденным детям. Предприятие эффективно решает проблемы беременности, родов и послеродового периода в комплексе, так как имеет прекрасную материально-техническую базу и кадровый потенциал. В консультативно-диагностическом блоке разрешают все вопросы, касающиеся беременности, планирования семьи и гинекологических заболеваний.

В настоящее время перинатальный центр является единственной организацией здравоохранения в Республике Казахстан, где оказывается хирургическая помощь детям с врожденными пороками развития, с критической массой и сроками гестации от 32 недель, сразу после рождения.

Коллективу предприятия в 2011 году присвоен международный сертификат ISO 9001:2008 Dekra Certification. Используемая система управления качеством производства в соответствии с требованиями вышеназванного стандарта подтверждена в 2012 году. Перинатальный центр имеет международные награды.

*Наш девиз: “Квалифицированная  
помощь каждой матери и ребенку”.*

Мухтар  
Тулеутаев

главный врач  
ГКП на ПХВ  
«Онкологический  
диспансер»  
акимата Астаны



# Онкологический диспансер Астаны

Онкологический диспансер Астаны является лечебным учреждением, оказывающим специализированную и высокоспециализированную помощь пациентам со злокачественными новообразованиями.

В настоящее время диспансер возглавляет кандидат медицинских наук, отличник здравоохранения Республики Казахстан, врач высшей категории по организации здравоохранения Мухтар Есенжанович Тулеутаев.

На сегодняшний день мощность онкологического диспансера составляет 245 коек. В эту структуру входят отделения: терапии опухолей, торакальной и абдоминальной хирургии, анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, гинекологии, химиотерапии, радиологии и дневного стационара. В составе диспансера функционируют операционный блок, цитологическая и клинично-диагностическая лаборатории, отделение лучевой диагностики, патолого-анатомическое отделение. В октябре 2012 года открыто второе в Казахстане отделение хирургии опухолей головы и шеи.

В клинике ежегодно получают лечение более 7 тыс. пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями, из них более 40% со всех регионов республики, в поликлинике обслуживаются более 56 тыс. амбулаторных больных.

Поликлиника оснащена современной медицинской аппаратурой и оборудованием, позволяющим выявлять онкологические заболевания на ранних стадиях и своевременно направлять больных для проведения специализированного лечения.

В диспансере проводятся современные виды хирургического, лучевого, химиотерапевтического лечения; внедрены и совершенствуются радикальные оперативные вмешательства при опухолях пищевода, печени, желчных протоков, поджелудочной железы, желудка, забрюшинного пространства, мочевого пузыря, женских половых органов; освоены все виды органосохраняющих операций при раке гортани, молочных желез, придатков, различные комбинированные операции; проводится стентирование пищевода при неоперабельных процессах, устанавливаются пол-

ностью имплантируемые устройства для длительного венозного доступа.

В 2010 году впервые внедрены костно-пластические операции с применением костного цемента – перкутанная вертебропластика при первичных и метастатических опухолях позвоночника.

Этот метод заключается в чрескожном введении цемента в очаг деструкции тела позвонка, что позволяет купировать болевой синдром и предотвратить или стабилизировать патологический процесс при опухолях и метастазах позвоночника. Несомненную практическую значимость данного метода лечения составляет его высокая эффективность. Этот метод позволяет улучшить качество жизни до 90% больных с опухолевым поражением позвоночника.

В ноябре 2012 года на базе онкологического диспансера Астаны проведен мастер-класс с участием профессора Синг Ёнг Джонга из Сеульского национального медицинского университета – лапароскопически ассистированная передняя резекция прямой кишки колоректального рака. С января 2013 года операция успешно внедрена в нашем диспансере.

Адекватным подходом при опухолевых стриктурах пищевода оказывается применение различных методов его эндоскопического расширения и протезирования.

Одним из современных методов, обеспечивающих наиболее безопасное восстановление проходимости пищевода, является использование самораскрывающихся стентов. Имеющийся международный опыт позволил нам осуществить внедрение данного метода в онкологическом диспансере Астаны.

Стентирование пищевода при неоперабельных злокачественных новообразованиях, обуславливающих стеноз, является активно развивающимся подходом, позволяющим добиться восстановления эзофагального пассажа пищи и самостоятельного энтерального питания.

Выполненное впервые в отечественной онкологической практике исследование подтверждает наличие технических возможностей для проведения данных вмешательств в условиях специализированных клиник.



В настоящее время степень подготовки и многолетний опыт работы позволили врачам гинекологического отделения внедрить и выполнять такие операции, как:

- комбинированные операции: задняя и передняя экзентерация органов малого таза;
- симультанные операции при наличии сопутствующей патологии, требующие оперативного лечения.

Проведение симультанных эндовидеохирургических операций при сочетанной хирургической патологии является методом выбора и позволяет избежать повторных травматичных вмешательств, повысить адекватность лечения и улучшить качество жизни пациентов.

На сегодняшний день отделение опухолей головы и шеи выполняет весь объем хирургических вмешательств, таких как резекции гортани, обширные резекции полости рта, глотки с пластикой кожно-мышечными лоскутами, ларингоэктомия, операции на щитовидной железе, шейные лимфодиссекции и т.д. Также в отделении выполняется пластика свободными лоскутами с наложением микрохирургического сосудисто-нервного анастомоза с использованием операционных микроскопов Karl Zeiss и Leica, что позволяет замещать практически любые

дефекты в области головы и шеи с восстановлением акта глотания, речи, голоса.

Улучшилось лекарственное обеспечение химиопрепаратами. Проводится специальное противоопухолевое лекарственное лечение, включая цитостатическую, таргентную, гормонотерапию, на высокопрофессиональном уровне в соответствии с принятыми протоколами диагностики и лечения в Республике Казахстан, а также клиническими рекомендациями ESMO, ASCO.

Радиологическое отделение оснащено новыми современными аппаратами: линейными ускорителями Clinac 600 для проведения лучевой терапии, аппаратом Gammamed plus для проведения брахитерапии, рентгенотерапевтическим аппаратом GULMAY D3225, рентгеновским симулятором Ascity для проведения предлучевой подготовки.

Для выполнения профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий больным, не требующим круглосуточного медицинского наблюдения, организован дневной стационар. Онкологические пациенты получают лекарственную терапию, включая химиотерапию, лучевую терапию, иммунотерапию, гормонотерапию, с целью диагностики

и лечения опухолей проводятся малые оперативные вмешательства.

Необходимость глубокой и тщательной диагностики заболевания, а также симптоматической терапии больных с запущенной стадией рака привела к открытию отделения терапии опухолей. Паллиативная помощь в отделении оказывается инкурабельным больным в терминальной стадии заболевания, что обеспечивает оптимальный комфорт, функциональность и социальную поддержку пациентам (и членам семьи) на стадии заболевания, когда специальное, в частности противоопухолевое, лечение уже невозможно.

В отделении лучевой диагностики проводятся такие исследования, как рентгенодиагностика, ультразвуковое исследование, рентгеномаммография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, панорамная томография и денальная рентгенография, маммологический скрининг.

Клинико-диагностическая лаборатория проводит широкий спектр исследований с применением инновационных лабораторных технологий ведущих мировых производителей (Siemens, Roche, Karl Zeiss), обеспечивает круглосуточную работу экспресс-лаборатории при реанимационном от-

делении. В 2011 году лаборатория получила сертификат по итогам участия в международной программе внешнего контроля качества.

Цитологическая лаборатория проводит исследование мазков на онкоцитологию по Папаниколау и экспресс-исследование материалов, с помощью которого клиницистами решаются вопросы тактики лечения как в день поступления пациентов в клинику, так и во время операции. В 2013 году внедрен метод жидкостной цитологии для диагностики рака. Приобретен аппарат жидкостной цитологии "BD SurePath" Liquid-based Pap-test.

Оснащение патоморфологической службы позволило внедрить в практику методы экспресс-гистологии, трепан-биопсии и иммуногистохимического исследования препаратов при раке молочной железы для определения рецепторного статуса опухолей, проводить специализированное лечение с учетом чувствительности к химио- и гормонотерапии.

За 60 лет онкологическая служба Астаны выросла в слаженную, четко отработанную систему оказания специализированной и высокоспециализированной помощи населению города и республики, опорой ей служит высокий профессионализм сотрудников, подкрепленный новейшими технологиями. ■



# ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР АСТАНЫ

**А**декватным подходом при опухолевых стриктурах пищевода оказывается применение различных методов его эндоскопического расширения и протезирования.

Одним из современных методов, обеспечивающих наиболее безопасное восстановление проходимости пищевода, является использование самораскрывающихся стентов. Имеющийся международный опыт позволил нам осуществить внедрение данного метода в городском онкологическом диспансере Астаны.

Стентирование пищевода при неоперабельных злокачественных новообразованиях, обуславливающих стеноз, является активно развивающимся подходом, позволяющим добиться восстановления эзофагеального пассажа пищи и самостоятельного энтерального питания.

Выполненное впервые в отечественной онкологической практике исследование подтверждает наличие технических возможностей для проведения данных вмешательств в условиях специализированных клиник.

В ноябре 2012 года на базе онкологического диспансера Астаны проведен мастер-класс

с участием профессора Джонга из Сеульского национального университета – лапароскопической ассистированная передняя резекция прямой кишки колоректального рака. С января 2013 года операция успешно внедрена в нашем диспансере.

Вертебропластика – это малоинвазивное хирургическое вмешательство, заключающееся в чрескожном введении цемента в очаг деструкции тела позвонка, позволяющее купировать болевой синдром и предотвратить или стабилизировать патологический процесс при опухолях и метастазах позвоночника. Несомненную практическую значимость данного метода лечения составляет его высокая эффективность. Этот метод позволяет улучшить качество жизни до 90% больных с опухолевым поражением позвоночника. С октября 2010 года в онкологическом диспансере Астаны при метастазах и опухолях позвоночника применяется метод вертебропластики.

Деятельность отделения гинекологии охватывает весь спектр диагностических процедур медицинского наблюдения и лечения па-

циенток с доброкачественными предраковыми и раковыми заболеваниями женских органов.

Гинекологическое отделение располагает современным оборудованием диагностики и проводит абсолютно все профильные операции. В настоящее время степень подготовки и многолетний опыт работы позволили врачам внедрить и выполнять такие операции, как:

- комбинированные операции: задняя и передняя экзентерация органов малого таза;
- симультанные операции при наличии сопутствующей патологии, требующие оперативного лечения.

Проведение симультанных эндовидеохирургических операций при сочетанной хирургической патологии является методом выбора и позволяет избежать повторных травматичных вмешательств, повысить адекватность лечения и улучшить качество жизни пациентов. Уменьшаются суммарные сроки медицинской и социальной реабилитации больных, такие операции часто патогенетически более обоснованы и экономически эффективны.

Есенгельды  
Рабаев

директор Западно-  
Казахстанского  
областного  
онкологического  
диспансера  
г. Уральска, врач  
высшей категории,  
организатор  
здравоохранения



# Перспектива развития онкологического диспансера Западно- Казахстанской области

## ИСТОРИЯ ДИСПАНСERA

В 1957 году был основан онкологический диспансер на базе радиологического отделения. Возглавил новое учреждение известный в области врач-онколог Александр Георгиевич Беккер, который является основоположником онкологической службы в Западно-Казахстанской области. В настоящее время учреждением руководит Есенгельды Байзулович Рабаев.

## ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ

### О НАПРАВЛЕНИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Областной онкологический диспансер является крупной ведущей организацией, оказывающей онкологическую помощь населению области, организационно-методическую помощь 12 центральным районным больницам, 5 городским поликлиникам. В организации внедрены портал бюро госпитализации, служба управления качеством медицинских услуг. В 2010 году онкологическому диспансеру выдано свидетельство об аккредитации на четыре года. С января 2010 года он работает по программе Единой национальной системы здравоохранения, основными составляющими которой являются:

- свободный выбор пациентом врача и медицинской организации;
- конкурентная среда оказания медицинских услуг;
- прозрачность оказываемых медицинских услуг;
- эффективное использование бюджетных средств;
- оплата по комплексному тарифу на 1 онкологического больного.

Целями и задачами областного онкологического диспансера являются дальнейшее совершенствование онкологической помощи, укрепление материально-технической базы, внедрение новых, передовых



технологий в профилактике, диагностике и лечении онкологических заболеваний.

В Западно-Казахстанской области онкологический диспансер является координатором проведения национальных скрининговых программ. В рамках реализации Государственной программы развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 годы и Программы развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012–2016 годы с 2013 года



1. Врачи диспансера
2. Mammo Test для диагностики и биопсии опухолей молочной железы
3. Симулятор TeraSix предназначен для симуляции и планирования лучевой терапии
4. Компьютерный томограф Somatom Emotion

внедрен скрининг с целью раннего выявления злокачественных новообразований (рак пищевода, желудка, печени и предстательной железы) и улучшения оказания онкологической помощи.

На сегодня здесь функционируют следующие подразделения: хирургическое, общей онкологии, радиологическое, поликлиническое отделения.

В хирургическом отделении на 50 коек выполняется широкий спектр оперативных вмешательств при различных локализациях онкологических заболеваний (органы дыхания, малого таза, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, молочная и щитовидная железы), а также ряд сложнейших операций, таких как субтотальная резекция пищевода с расширенной двухзональной лимфодиссекцией, расширенная комбинированная гастрэктомия при злокачественных новообразованиях пищевода и желудка, интраторакальный анастомоз пищевода с интерпозицией тонкой кишки, радикальная ларингэктомия и др.

Отделение общей онкологии на 45 коек осуществляет химио-, гормоно- и иммунотерапию современными лекарственными средствами под контролем иммуногистохимического анализа для достижения лучших

показателей продолжительности и качества жизни больного.

Радиологическое отделение, развернутое на 30 коек, является одним из ведущих подразделений в комплексном противоопухолевом лечении. Арсенал медицинского оборудования включает гамма- и рентгенотерапевтические аппараты. Ежегодно противоопухолевое радиотерапевтическое лечение получают около 500 больных. Парк лучевых аппаратов отделения полностью обновлен.

---

*Развернуто отделение реабилитации на 15 коек для проведения восстановительного лечения пациентов после проведения комплексного специального лечения и отделение паллиативного лечения на 10 коек для группы больных, направленных на симптоматическое лечение*

---

Поликлиническая служба рассчитана на 150 посещений в смену. В структуру поликлиники входят консультативное отделение,

где работают специалисты-консультанты (онкохирург, маммолог, онкогинеколог, онколог, уролог), параклиническое, эндоскопическое, рентгенодиагностическое, ультразвуковое и центр цитологической лаборатории. Также имеются кабинеты компьютерной томографии, маммографии. Ежегодно консультативно-диагностическую помощь получают более 15 тыс. пациентов и проводится более 7 тыс. гистологических и 60 тыс. цитологических исследований.

В 2010 году обновлено оборудование радиологического отделения и укреплена материально-техническая база диспансера. Закуплены компьютерный томограф Siemens, маммографический аппарат итальянского производства, видеокомплексы для эндоскопических исследований, аппарат искусственной вентиляции легких, анализаторы крови, высокоразрешающие микроскопы, что позволило расширить объем доступных медицинских услуг, улучшить диагностику и лечение больных.

В областном онкологическом диспансере работает дружный, сложившийся в профессиональном смысле коллектив врачей и средних медицинских работников. На данный момент в стенах диспансера плодотворно трудится 31 врач. ■

## ГКП НА ПХВ "ОБЛАСТНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР" УПРАВЛЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ АКИМАТА ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ



ГКП на ПХВ "Областной онкологический диспансер" управления здравоохранения акимата Западно-Казахстанской области расположено в новом здании по Алматинской улице, 58.

Медицинское учреждение оказывает специализированную помощь больным со злокачественными и предопухолевыми новообразованиями. Им предоставляется гарантированный объем бесплатной медицинской помощи, которая включает в себя хирургическое, химиотерапевтическое, лучевое лечение. После специального лечения пациенты проходят курс реабилитации и восстановительного лечения.

В соответствии со стратегическим планом Министерства здравоохранения Республики Казахстан до 2020 года, утвержденным Указом Президента Республики Казахстан от 01.02.2010 №922, проводятся мероприятия по улучшению качества медицинской помощи, а также по обеспечению отрасли квалифицированными медицинскими кадрами.



АЛМАТИНСКАЯ УЛ., Д. 58, УРАЛЬСК,  
РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, 090000  
ТЕЛ.: (7112) 525 034  
ФАКС: (7112) 525 058

Ержан  
Нурлыбаев

директор КГП  
"Областной центр  
травматологии  
и ортопедии  
имени профессора  
Х.Ж. Макажанова"



# Новейшие методы лечения в травматологии и ортопедии

Уникальное лечебное заведение расположено в индустриальном сердце Республики Казахстан – в Караганде. В ныне действующем областном центре травматологии и ортопедии имени профессора Х.Ж. Макажанова (ОЦТО) сконцентрированы современные технологии в сфере лечения поврежденных опорно-двигательного аппарата человека. Также на базе клиники функционируют пять кафедр Карагандинского государственного медицинского университета, в том числе кафедры травматологии и ортопедии, а также постдипломного непрерывного медицинского образования.

Ежегодно в ОЦТО проходит лечение около 6 тыс. пациентов с травмами различной тяжести. Большинство пациентов являются жителями Карагандинской области, но медицинскую помощь в клинике также оказывают жителям других регионов Казахстана и гражданам стран ближнего зарубежья.

Состав оперативных вмешательств, осуществляемых в лечебном заведении, самый разнообразный. К примеру, в отделении взрослой ортопедии выполняется эндопротезирование тазобедренного и лечение других крупных суставов. На ранних этапах заболевания проводится артроскопическое вмешательство на коленный, плечевой, голеностопный суставы. Общий объем операций составляет более 600 единиц в год.

В нашей клинике активно внедряются передовые методы излечения. Так, одной из новаций стало экстренное оперативное лечение переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого и преклонного возраста. Пациентам, поступившим в срочном порядке с переломами шейки бедра, в первые сутки нахождения в стационаре проводится экстренное эндопротезирование тазобедренного сустава, а при переломах вертельной области – остеосинтез проксимальным бедренным гвоздем. Таких пациентов насчитывается более 450 за год. После прохождения курса ранней послеоперационной реабилитации они самостоятельно покидают стены больницы.

Оперативное лечение пациентов с переломами длинных трубчатых костей выполняется в течение первых трех суток с момента

поступления в стационар. Данная операция проводится с применением блокирующих интрамедуллярных гвоздей или пластин с угловой стабильностью.

После внедрения в нашей клинике блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза, в период с 2009 по 2012 год был проведен анализ результатов лечения 2422 пациентов с травмами трубчатых костей (плечо, голень, бедро) (табл. 1).

Исходя из полученных данных, можно отметить рост количества пациентов с переломами длинных трубчатых костей с 395 в 2009 году до 953 человек в 2012 году. Среди основных причин такой динамики можно назвать следующие:

- концентрацию пациентов данной категории в ОЦТО с целью проведения остеосинтеза с использованием современных методов лечения (блокирующий интрамедуллярный остеосинтез, остеосинтез пластинами с угловой стабильностью);
- внедрение первичного протезирования тазобедренного сустава лицам пожилого и преклонного возраста при переломах шейки бедра;
- использование малотравматичных, малоинвазивных методов лечения, что позво-

лило расширить показания для оперативного лечения чрезвертельных переломов у лиц пожилого и преклонного возраста.

Анализируя итоги последних двух лет, можно отметить, что увеличилось количество пациентов старше 60 лет: в 2012 году оно составило 51% от общего количества больных, в 2009 году – 32%; в абсолютных числах разница составляет 336 человек (табл. 2).

Рост числа пациентов, прошедших оперативное лечение переломов трубчатых костей, был обусловлен внедрением блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза (БИОС). Преимущества использования этого метода (малотравматичность, малоинвазивность, отсутствие необходимости гипсовой иммобилизации в послеоперационном периоде) позволили расширить показания для оперативного лечения переломов трубчатых костей у пациентов пожилого и преклонного возраста с высокой частотой сопутствующих заболеваний.

Методы оперативного лечения переломов трубчатых костей были сгруппированы следующим образом: первая группа – традиционные методы лечения (накостный остеосинтез, остеосинтез интрамедуллярными стержнями без блокирования, консерватив-

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ЧЕЛОВЕК

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПЕРЕЛОМА	2009	2010	2011	2012
Бедро	153	167	205	556
Голень	110	117	142	183
Плечо	92	104	144	164
Предплечье	40	31	164	50*
Всего	395	419	655	953

\* Использование операционного рентгеноаппарата (С-дуги) с электронно-оптическим преобразователем позволило производить остеосинтез переломов костей предплечья в условиях дневного стационара, что привело к сокращению госпитализации указанных пациентов.

ТАБЛИЦА 2. СТАТИСТИКА КОЛИЧЕСТВА ПАЦИЕНТОВ (ПО ВОЗРАСТУ)

ВОЗРАСТ	2009	2010	2011	2012
18–40	128	136	177	204
40–60	140	150	271	256
60–80	108	104	152	332
80 и старше	19	29	55	161



ные методы лечения гипсовыми повязками); вторая группа – новые методы лечения (БИОС, операции остеосинтеза накостными пластинами с угловой стабильностью).

В период с 2009 по 2012 год в ОЦТО было выполнено 1834 операции остеосинтеза по поводу переломов трубчатых костей: БИОС – 1041, традиционный остеосинтез – 793, из них накостный остеосинтез – 489.

Внедрение БИОСа стало возможным в результате включения данного вида остеосинтеза в перечень высокоспециализированной медицинской помощи, а также благодаря приобретению двух операционных рентгенологических установок в рамках лизинга медицинского оборудования.

Для проведения БИОСа в круглосуточном режиме штат дежурной бригады врачей увеличен до пяти специалистов. Также проведено обучение врачей-травматологов соответствующим методикам, восемь специалистов свободно владеют навыками проведения этой операции.

Наиболее часто БИОС использовался при переломах проксимального отдела бедра. В зависимости от освоения методики операции увеличивалось количество обоснованных остеосинтезов. В 2012 году оно выросло почти в два раза.

Преимущества БИОСа перед традиционными методами остеосинтеза заключаются в отсутствии необходимости открытия зоны перелома, при его выполнении сокращаются сроки предоперационной подготовки, как следствие, отмечается сокращение дооперационного периода – с 7,5 суток в 2009 году до 2,8 в 2012-м.

При традиционных методах остеосинтеза для сопоставления костных отломков необходимо открывать зону перелома. При этом кожный разрез варьирует от 10 до 20 см. При проведении БИОСа установка блокирующего стержня производится вдали от зоны перелома с проколами суммарной протяженностью 4–5 см.

Указанные особенности традиционного остеосинтеза и БИОСа являются причиной сокращения сроков пребывания в стационаре – с 21 до 12 суток.

Малотравматичность БИОСа и создаваемая при его использовании стабильность фиксации костных отломков, отсутствие необходимости открытия зоны перелома играют основную роль в сокращении числа послеоперационных осложнений. При традиционном остеосинтезе доля осложнений составила 11,1%, а при БИОСе – 1,8%, что соответствует данным международных лечебных организаций (2,8%).

Показатель средней продолжительности лечения больных является одним из критериев качества стационарной помощи. В связи с этим мы сравнили длительность лечения пациентов при использовании традиционных способов лечения переломов трубчатых костей (2009–2010 годы) и БИОСа (2011–2012 годы).

Вывод: применение этих методик позволяет снизить сроки пребывания пациентов в стационаре и ускорить их медицинскую и социальную реабилитацию.

По данным медико-социальной экспертной комиссии Карагандинской области, уровень инвалидности после полученных травм у пациентов, прошедших лечение в условиях ОЦТО, имеет тенденцию к снижению. Так, если в 2010 году инвалидизация больных составляла 4,7%, то в 2012-м – 1,7%.

Таких отличных результатов излечения пациентов нам удалось добиться в том числе и благодаря сотрудничеству с крупными научно-исследовательскими центрами Казахстана и ближнего зарубежья.

Подводя итоги, можно сказать, что, используя научно-исследовательские разработки передовых ученых, уже сегодня мы добиваемся серьезных результатов в лечении травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата. ■



## Областной центр травматологии и ортопедии имени профессора Х.Ж. Макажанова

Областной центр травматологии и ортопедии имени профессора Х.Ж. Макажанова (ОЦТО) является эксклюзивным региональным лечебным учреждением Республики Казахстан.

Ежегодно в ОЦТО оперативное лечение получают более чем 4 тыс. больных. Стационар в нашем лечебном заведении рассчитан на 210 коек. В его составе функционируют следующие клинические отделения:

- взрослой ортопедии,
- экстренной травматологии,
- детской травматологии и ортопедии,
- ожоговое,
- гнойное,
- анестезии, реанимации и интенсивной терапии,
- дневной стационар.

Также в структуру клиники входит центр реабилитации и восстановительной медицины. Для пациентов травматолого-ортопедического профиля круглосуточно работает травматологический пункт.

Отделение детской травматологии и ортопедии специализируется на лечении травм опорно-двигательного аппарата и врожденной ортопедической патологии у несовершеннолетних. В практику отделения внедрен и активно применяется остеосинтез длинных трубчатых костей эластичными титановыми гвоздями. К тому же здесь проводится



Проведение артроскопии коленных суставов

оперативное лечение врожденного вывиха бедра с остеотомией таза и ацетабулопластикой.

В отделении ожоговой травмы лечатся пациенты как с острой термической травмой, так и с последствиями проведения реконструктивных операций. На вооружении у комбустиологов имеются противоожоговые кровати SAT-1 (Нидерланды), аппараты для ультразвуковой обработки ран и т.д.

Для пациентов с термическими травмами в отделении действует блок интенсивной терапии. Все это позволяет оказывать своевременную высококвалифицированную помощь пострадавшим.

Кроме того, в составе ОЦТО функционируют 20 коек гнойной травматологии, рассчитанные на прием и лечение пациентов всего региона.

Единственное в области отделение реабилитации и восстановительной медицины оснащено сов-

ременным оборудованием производства Германии и Великобритании. В центре проводится полный цикл лечения пациентов, перенесших эндопротезирование крупных суставов.

В диагностическом же арсенале нашей клиники имеются два стационарных рентгенологических аппарата, позволяющих непосредственно после обследования получать цифровое изображение с трансляцией его в любое отделение стационара.

Операционные блоки лечебного учреждения оснащены тремя рентгенологическими аппаратами с С-дугой и электронно-оптическими преобразователями, что позволяет при проведении блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза длинных трубчатых костей увеличить пропускную способность операционных.

Помимо непосредственной медицинской деятельности, ОЦТО активно сотрудничает с Карагандинским государственным медицинским университетом, участвует в обучении студентов, интернов и резидентов. Клиника, являясь базой Карагандинского медицинского колледжа, вносит свой вклад в подготовку медсестер травматологического профиля. Вдобавок ОЦТО представляет собой методический центр в вопросах травматологии по Карагандинской области и занимается внедрением новых технологий во все лечебные учреждения региона.

Илья Азизов

заведующий  
лабораторией  
коллективного  
пользования  
РГП на ПХВ  
“Карагандинский  
государственный  
медицинский  
университет”



# Лаборатория коллективного пользования КГМУ: на пути к исследовательскому университету

В рамках реализации государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан “Саламатты Қазақстан” Министерством здравоохранения Республики Казахстан в Карагандинском государственном медицинском университете открыта лаборатория коллективного пользования, созданная как научный центр для решения широкого круга научных задач фундаментального и прикладного характера. Приоритетными направлениями деятельности лаборатории являются:

- исследование генетических, молекулярно-биологических, биохимических, иммунологических, нейроморфологических основ здоровья;
- изучение молекулярно-биологических и генетических основ жизнедеятельности и механизмов патогенности и изменчивости бактерий;
- обоснование профилактики здоровья человека с позиций протеомики и геномики;
- трансляционная медицина;
- биоинформатика.

Технологическая база лаборатории университета сформирована с учетом последних достижений в области медико-биологических исследований. Времяпролетная масс-спектрометрия, мультиплексный анализ на наночастицах, 2D-электрофорез, проточная цитометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, секвенирование нуклеиновых кислот, мультиплексная ПЦР – это далеко не полный перечень технологий, используемых в лаборатории. Список производителей представлен ведущими мировыми брендами: Applied Biosystems, Bruker Daltonics, BioRad, Quiagen, Tecan и др.

Некоторые приборы являются уникальными не только для Республики Казахстан, но и для постсоветского пространства. Например, MALDI-TOF масс-спектрометр Microflex (Bruker) – это первый прибор такого класса, закупленный в Казахстан, а мультиплексный анализатор BioPlex3D (BioRad) – первый прибор данной серии, установленный на территории бывшего СНГ.

Технологические подходы, реализуемые на уровне научно-исследовательских



лабораторий, являются предпосылками для перехода к персонализированной медицине, которой прочат роль медицины XXI века. Лаборатория формировалась с четкой ориентацией на реализацию стратегии персонализированной медицины. Возможности аппаратной базы лаборатории позволяют как проводить детекцию известных полиморфизмов генов, ответственных за детоксикацию ксенобиотиков, так и вести поиск новых SNP. Помимо поиска генетических маркеров, возможно изучение особенностей метаболизма и фармакокинетики ксенобиотиков. Не менее важной является разработка метаболического паспорта для оценки функционирования систем метаболизма с учетом экстракорпоральных систем детоксикации, что позволяет разрабатывать индивидуализированные подходы к таргетной фармако- и генотерапии.

В составе лаборатории имеется четыре роботизированных комплекса, с помощью которых стало возможным значительно автоматизировать лабораторный процесс на этапе рутинных манипуляций. С другой стороны, открытая архитектура лабораторных

роботов позволяет легко их перепрофилировать под различные методические задачи.

Для повышения эффективности использования лабораторий молекулярно-генетического профиля в Республике Казахстан организован Объединенный научный совет по молекулярно-генетическим исследованиям. Подобные коллаборационные подходы широко практикуются в международных исследованиях и помогают повысить качество разработок, объединить научный и технологический потенциал лабораторий страны.

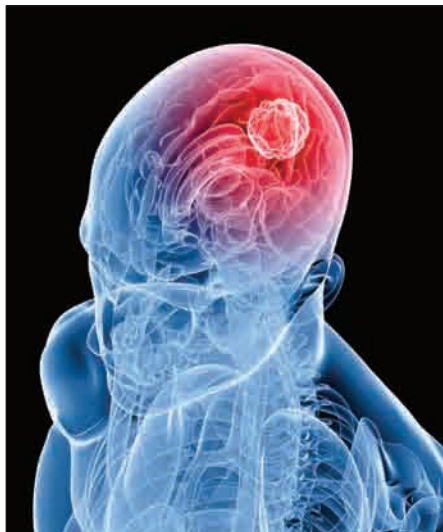
На базе лаборатории коллективного пользования КГМУ выполняется семь грантовых исследований НАН РК, лаборатория представляет Казахстан в двух международных проектах.

Одним из перспективных сценариев развития отечественной системы образования и науки является стратегия исследовательских университетов (ЗГУ), использующая исследовательские работы в качестве эффективного механизма реализации образовательного процесса. В связи с этим открытие лаборатории коллективного пользования способствует дальнейшему развитию научного и образовательного процессов университета. ■

## Ранняя диагностика опухоли головного мозга

Опухоль головного мозга уже на ранних стадиях начинает выбрасывать в кровь крошечные жировые шарики, обнаружила группа британских ученых в новом исследовании. При их помощи медики имеют возможность идентифицировать наличие смертельно опасной болезни у человека.

Ученые отмечают, что эти шарики, также известные как микровезикулы, могут быть использованы с целью определения эффективности лечения.



Небольшое исследование, проведенное на мышах, продемонстрировало, что с использованием магнитных наночастиц в рамках анализа крови можно выявлять наличие микровезикул и тем самым идентифицировать наличие у человека опухоли головного мозга. Испытание в 24 случаях продемонстрировало, что тест имеет 90%-ную точность. Выполненный отдельно анализ на животных продемонстрировал, что аналогичные тесты, проводимые с использованием тех же самых технологий, позволяют также определить, насколько лечение опухоли приносит пользу пациенту.

Еще до того, как опухоль начинала сокращаться и реагировать на лечение, исследователи видели резкий подъем количества микровезикул в крови, отмечается в отчете специалистов. Ученые верят, что с помощью этого признака они в будущем смогут определять, идут ли они в правильном направлении или нет. Также медики верят, что если методика продемонстрирует свою эффективность на людях, то с ее помощью станет возможным своевременное определение не только опухоли головного мозга, но и различных других видов онкологических заболеваний. ■

Источник: MedLinks  
(<http://www.medlinks.ru>)



# В записную книжку главврача

## Утверждена Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года

Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года определяет приоритетные социально-экономические задачи в сфере лекарственного обеспечения населения нашей страны на долгосрочную перспективу. Данный документ разработан Минздравом России в соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 года №598 “О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения”, Концепцией долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года, утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2008 года №1662-р.

Стратегия направлена на повышение доступности качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов для медицинского применения, для удовлетворения потребностей населения и сферы здравоохранения на основе формирования рациональной и сбалансированной системы обеспечения медикаментами.

Финансирование мероприятий стратегии должно осуществляться из федерального бюджета, а также бюджетов регионов и привлеченных средств. К 2015 году планируется усовершенствовать нормативную базу в сфере лекарственного обеспечения. В 2015–2016 годах будут запущены пилотные проекты в регионах, после чего самые эффективные модели предполагается применить на всей территории России.

Источник: Минздрав России  
(<http://www.rosminzdrav.ru>)

## Законопроект “О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”

Проект федерального закона “О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств” направлен на согласование в федеральные органы исполнительной власти.

В ходе общественного обсуждения законопроекта в Минздрав России поступили предложения поправок от более чем 20 организаций. Значительная часть предложений учтена при доработке проекта документа.

Законопроектом вносятся существенные изменения в понятийный аппарат. Установлены положения, позволяющие найти особенности обращения биологических, биоподобных и орфанных препаратов. Также введены понятия, разрешающие на законодательном уровне определить подходы к установлению взаимозаменяемости лекарственных средств и препаратов сравнения в случае отсутствия на рынке зарегистрированного оригинального медикамента.

Кроме того, изменения коснулись нормативно-правовых актов, разработанных в рамках расширения полномочий федеральных органов исполнительной власти.

Предложена процедура регистрации орфанных лекарственных средств. Вводится возможность предоставления консультационных услуг по вопросам практического применения законодательства об обращении лекарственных средств, в том числе по вопросам порядка проведения доклинических и клинических исследований в целях осуществления государственной регистрации данных препаратов. Предусмотрено установление порядка регистрации лекарственных средств, разработанных для применения в условиях военных действий и чрезвычайных ситуаций. Оптимизированы процедуры приостановки экспертиз при ответе на запросы заявителей.

Перед внесением законопроекта в Правительство Российской Федерации предстоит постатейное согласование с экспертным сообществом. Минздрав России работает также и над подзаконными нормативно-правовыми актами. Планируется, что их будет 15. Эти документы касаются детализации отдельных процедур и порядка проведения экспертиз.

Источник: Минздрав России  
(<http://www.rosminzdrav.ru>)

## О страховании пациентов при оказании медицинской помощи

На общественное обсуждение представлен проект федерального закона “Об обязательном страховании пациентов при оказании медицинской помощи”.

Цель законопроекта – защитить права пациентов от врачебной ошибки при оказании организацией медицинской помощи. Задача законопроекта – повысить качество оказываемой медпомощи.

В законопроекте вводится понятие “врачебная ошибка”. Кроме того, в нем прописаны основные принципы обязательного страхования, установлены размеры страховых выплат, порядок их получения, а также порядок установления причинно-следственной связи между врачебной ошибкой и причинением вреда жизни и здоровью пациента.

Планируется, что устанавливать причинно-следственную связь между врачебной ошибкой и причинением вреда жизни и здоровью пациента будет специальная комиссия, находящаяся при территориальных подразделениях Росздравнадзора. В состав такой комиссии будут входить представители местных администраций, органов здравоохранения, пациентских организаций, учредений по защите прав граждан в сфере охраны здоровья, профессиональных общественных объединений медицинских работников, а также члены бюро медико-социальной экспертизы.

Источник: Минздрав России  
(<http://www.rosminzdrav.ru>)

## Порядок безвозмездной передачи донорской крови и ее компонентов

Постановлением Правительства Российской Федерации утверждены правила осуществления безвозмездной передачи донорской крови и ее компонентов организациями, входящими в службу крови.

В постановлении предусмотрены порядок и сроки рассмотрения заявки на безвозмездную передачу донорской крови, а также порядок и срок принятия решения о ее передаче.

Оплачиваться это будет из средств бюджета федеральных органов исполнительной власти, государственных академий наук, органов исполнительной власти субъекта Российской Федерации, а также органов местного самоуправления.

Источник: Минздрав России  
(<http://www.rosminzdrav.ru>)

## Новый федеральный сервис “Взаимодействие лекарственных средств”

Федеральный сервис “Взаимодействие лекарственных средств” – первая информационная система поддержки принятия решений, разработанная Минздравом России для использования медиками в их повседневной деятельности.

Созданный сервис позволит врачам оценить результаты взаимодействия назначаемых лекарственных средств, а также проинформирует об опасных для жизни пациента комбинациях этих препаратов. Разработка специализированного программного обеспечения для поддержки деятельности врача предусмотрена в концепции создания единой информационной системы здравоохранения.

В качестве основы для научного обоснования системы используется государственный регистр лекарственных средств, а также общепризнанные справочники по взаимодействию препаратов.

Сервис создан с участием Российской академии медицинских наук, экспертов в области фармакологии и фармакопеи. Члены экспертного совета – представители разработчиков медицинских информационных систем – выразили большую заинтересованность в интеграции своих программ с федеральным сервисом.

Техническая документация сервиса будет размещена на сайте [egisz.rosminzdrav.ru](http://egisz.rosminzdrav.ru).

Для того чтобы граждане не стали экспериментировать с лекарственными препаратами, проверяя достоверность данных, что, естественно, опасно для жизни, данный сервис будет доступен, причем бесплатно, лишь авторизованным медицинским работникам.

Источник: Минздрав России  
(<http://www.rosminzdrav.ru>)

## Разработан проект порядка оказания скорой медицинской помощи

Проект порядка оказания медицинской помощи, в том числе и скорой специализированной, представлен на общественное обсуждение.

В настоящее время данная сфера деятельности регламентируется разрозненными нормативными актами. Минздрав России систематизировал нормативную базу, собрал воедино все требования, которые будут обязательны к исполнению на всей территории страны.

Скорая медицинская помощь должна быть оказана каждому пациенту, который в ней нуждается, вне зависимости от того, есть у него полис ОМС или нет, является он гражданином России или другой страны.

В соответствии с проектом документа, здание станции скорой медицинской помощи должно располагаться с учетом численности и плотности населения, особенностей застройки, состояния дорожных магистралей, интенсивности автомобильного движения, протяженности жилого пункта, а также возможности быстрой (20-минутной) транспортной доступности. Это правило действует сейчас и останется неизменным с введением в действие нового порядка.

Также документом определены условия, при которых оказывается скорая медицинская помощь, проводится медицинская эвакуация, организуется деятельность выездной бригады и станции, всего отделения. Впервые введено понятие «авиа-медицинская бригада» и разработаны требования к оснащению медицинским оборудованием воздушных судов для оказания скорой помощи.

Проект порядка также содержит стандарт оснащения и штатные нормативы станции и отделения скорой медицинской помощи.

Разработаны правила деятельности оперативного отдела организации, оказывающей скорую медицинскую помощь, организационно-методического отдела учреждения, стационарного отделения и экстренной консультативной помощи, а также их штатные нормативы и стандарты оснащения.

Новым документом регламентируется деятельность старшего врача стационарного отделения скорой медицинской помощи при больнице, врача, старшего фельдшера, фельдшера и фельдшера-водителя станции и всех отделений службы «03», фельдшера и медицинской сестры по приему вызовов и передаче их выездным бригадам, санитаров-водителя.

Как и прежде, в обычной бригаде скорой медицинской помощи должно быть не менее двух медицинских работников – это врач и фельдшер или медсестра.

Источник: Минздрав России  
(<http://www.rosminzdrav.ru>)

## Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года

Правительством утверждена разработанная Минздравом России совместно с профессиональным научным сообществом Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года.

Утверждение стратегии стало необходимым для максимизации эффективности отечественной медицинской науки и преодоления негативных тенденций в ее развитии.

Целью стратегии является развитие медицинской науки, направленное на создание высокотехнологичных инновационных продуктов, обеспечивающих сохранение и укрепление здоровья населения на основе трансфера инновационных технологий в практическое здравоохранение.

Для достижения поставленной цели предусмотрено решение следующих задач:

- развитие медицинской науки и инноваций в сфере здравоохранения;
- развитие сектора медицинских исследований и разработок до мирового уровня и интеграция российской медицинской науки в глобальное научное пространство;
- повышение результативности фундаментальных и прикладных научных исследований, укрепление кадрового научно-го потенциала;
- развитие механизмов консолидации прав на использование объектов интеллектуальной собственности для вывода на рынок инновационных продуктов и технологий;
- развитие системы экспертизы (обоснованного выбора) перспективных и приоритетных направлений, оценки качества и результативности научных исследований;
- создание условий для устойчивого спроса на инновационную продукцию и ее внедрения в практическое здравоохранение;
- повышение эффективности управления медицинской наукой на основе развития системы стратегического и проектного управления, внедрения программно-целевого метода финансирования и проведения институциональных преобразований;
- совершенствование механизмов мотивации научных сотрудников;
- дальнейшее развитие международного сотрудничества;
- развитие трансляционной медицины.

Для повышения конкурентоспособности и инвестиционной привлекательности российской медицинской науки основная поддержка будет осуществляться по приоритетным направлениям. Такими направлениями станут геномика, протеомика и эпигеноми-

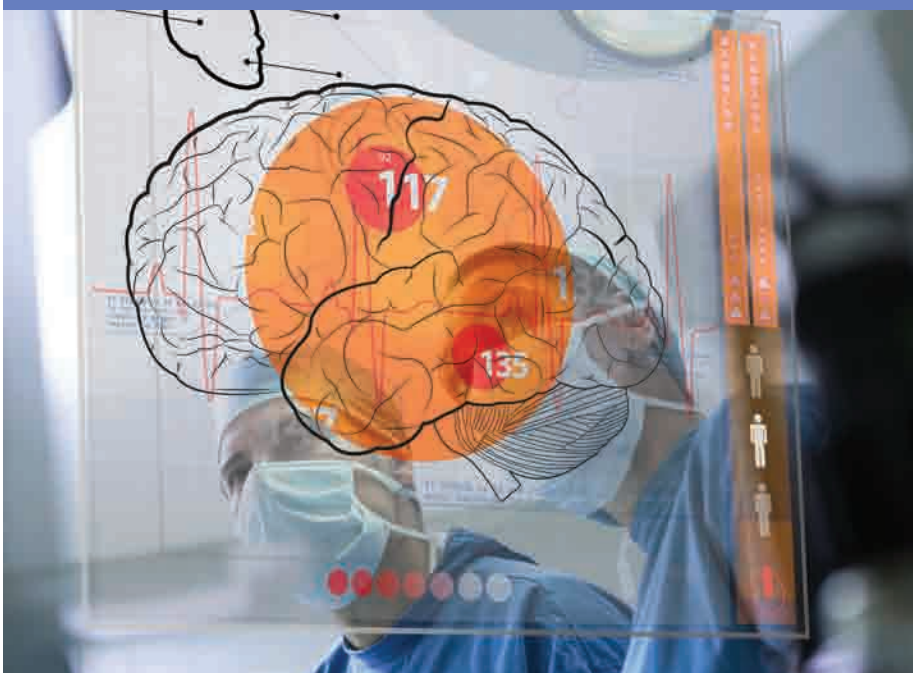
ка, биоинформатика, системная биология, нанобиотехнологии, клеточные технологии, фармакогенетика, персонализированная медицина и ряд других. Особое место будет отведено междисциплинарным научным исследованиям, выполняющимся на стыке наук.

Финансовое обеспечение мероприятий стратегии за счет средств федерального бюджета предусматривается осуществлять в рамках государственных программ Российской Федерации «Развитие здравоохранения» на 2013–2020 годы, «Развитие образования» на 2013–2020 годы, «Развитие науки и технологий» и «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы. Материальное обеспечение фундаментальных и поисковых исследований необходимо проводить в соответствии с утверждаемыми федеральными органами исполнительной власти государственными заданиями соответствующим подведомственным учреждениям, а также с использованием механизмов грантовой поддержки в научно-технической сфере. Прикладные исследования, ориентированные на создание полезных моделей, макетов, экспериментальных образцов и клинических исследований, необходимо осуществлять с использованием механизмов целевого финансирования в рамках программы мероприятий по развитию медицинской науки, проектов институтов развития, государственных корпораций, а также в рамках государственно-частного партнерства.

В ходе реализации стратегии будут созданы условия для эффективной защиты прав на результаты интеллектуальной деятельности, в том числе зарубежного патентования российских разработок на основе формирования патентной службы в научных организациях, единой базы данных новых разработок и патентов, а также отработки механизмов целевого финансирования патентования российских разработок за рубежом.

Планируется, что реализация стратегии существенным образом отразится на результативности российской биомедицинской науки. К 2025 году доля российских публикаций в общемировых должна увеличиться более чем в два раза, количество доведенных до стадии клинических исследований инновационных лекарственных средств должно быть не менее 20, биомедицинских клеточных продуктов – не менее 3. В эксплуатацию будет введено не менее 10 центров коллективного пользования. Доля ученых в возрасте до 39 лет должна будет составлять не менее 33% (против сегодняшних 25%). Число международных патентов, полученных российскими исследователями, возрастет с 1 до 24. ■

Источник: Минздрав России  
(<http://www.rosminzdrav.ru>)



## *Из мира высоких технологий*

Александр  
Савенков

генеральный директор  
ЗАО "Инвестмед"



Одним из основных направлений деятельности ЗАО "Инвестмед" является проектирование, строительство, реконструкция и капитальный ремонт медицинских учреждений. В своей работе компания использует самые современные технологии и передовые методы строительства.

ЗАО "Инвестмед" было основано в 1993 году. Организация в начале своей деятельности занималась оказанием высококвалифицированных медицинских услуг больным с полиорганной недостаточностью, развившейся в результате тяжелых травм, ранений и других тяжелых заболеваний. В процессе лечения по мере необходимости компания арендовала у фирм-производителей необходимую сложную, дорогостоящую медицинскую технику. Позднее сама начала заниматься закупкой такой техники и постепенно перешла к продажам и ее сервисному обслуживанию. С 2003 года по просьбе своих клиентов организация постепенно стала вовлекаться в реконструкцию целых блоков и зон различных медицинских учреждений, поскольку на рынке стал доминировать спрос не только на медицинскую технику, но и на строительство объектов под ключ с подготовкой, перепланировкой и переоснащением целых подразделений или площадей больниц. Со временем сформировалась команда надежных профессионалов, которым под силу оказались проектирование и строительство крупных медицинских объектов, в том числе и генеральный подряд.

Еще в советские времена при строительстве медицинских объектов сложилась архитектурная традиция, когда все здания строились по принципу "один коридор". Это делает крайне затруднительной их перепланировку и приведение в соответствие современным санитарным и технологическим нормам. Сегодня здания медицинского назначения имеют большую ширину и не один, а два и даже три коридора. Также намного больше применяется различных средств малой механизации для упорядочивания потоков и транспортировки больных, персонала, посетителей, чистых и грязных материалов. Значительно больше внимания уде-

# Новейшие тенденции в строительстве медицинских объектов

ляется вопросам экологии и утилизации медицинских отходов, а также контролю чистоты воздуха в помещениях медицинского назначения. Все эти изменения связаны с новым пониманием важности профилактики нозокомиальной инфекции в медицинском учреждении.

Другой традиционной проблемой медицинских учреждений является значительный износ ограждающих конструкций и инженерных сетей. Большинство зданий, в которых сегодня располагаются медицинские учреждения в регионах Российской Федерации, были построены в советскую эпоху – в 1930–1980-х годах, так что их проблемы вполне типичны для старого фонда. Прежде всего, это высокий уровень износа всех инженерных систем и связанный с этим высокий риск возникновения аварийных ситуаций, начиная с протечек и заканчивая возгораниями из-за коротких замыканий в электропроводке. Кроме того, такие постройки отличаются низким уровнем энергоэффективности. ЗАО “Инвестмед” успешно решает эти проблемы при реконструкции объектов. При этом применим только один принцип: “всё или ничего”. Это означает, что если начинается ремонт в таком здании, то он обязательно должен носить комплексный характер и сопровождаться реконструкцией площадей, поскольку сами планировочные решения в старых зданиях сильно устарели. Энергоэффективность медицинских зданий – очень актуальная проблема, потому что объем электро- и тепловой энергии, потребляемой медицинскими объектами, как правило, существенно выше аналогичных показателей других видов общественных зданий. Современные фасадные и оконные конструкции позволяют свести к минимуму потери энергии, а системы диспетчеризации электроснабжения гарантируют надежный режим эксплуатации медицинских комплексов.

Одним из элементов ускорения развития отрасли здравоохранения является опыт ведущих западных стран.

В непростых условиях современного рынка достаточно сложно сочетать все требования строительных регламентов РФ

и требования ведущих зарубежных компаний, таких как Phillips, Siemens, General Electric Medical Systems и др. Следует учитывать, что нормы строительства, принятые в России, иногда значительно отличаются от зарубежных стандартов, поэтому механически переносить опыт иностранных компаний в Россию нельзя. Например, в западных странах по пожарным нормам двери на пути эвакуации открываются на себя, а по нашим нормам от себя. На Западе считают, что на себя открыть проще, потому что ты видишь куда открываешь, а за дверь может быть завал, дым и пр. По отечественным нормам считается, что в задымленном помещении открыть дверь от себя проще и можно попытаться это сделать грубой силой без использования ручки. И такие расхождения встречаются во всех правилах, что объясняется различиями в нашем образе мышления, в нашем менталитете.

Другой пример – Израиль, страна с одной из самых эффективных систем здравоохранения. Так для израильтян главная проблема – это жара летом, а у россиян – зимние холода. Израильские строители вынуждены много тратить на обеспечение антитеррористических мер, а отечественные – на сложные фундаменты. Вместе с тем нам есть чему учиться и что перенимать у израильских специалистов – это очень высокий уровень компьютеризации и медицинской логистики в лечебных учреждениях.

Сегодня ЗАО “Инвестмед” при решении инженеринговых задач в медицинском здании стремится развивать системы автоматического контроля внутренней среды, углублять степень переработки медицинских отходов перед их эвакуацией из лечебного учреждения, шире применять средства автоматизации для внутренней транспортировки чистых и грязных материалов, а также управлять потоками пациентов.

Стратегия ЗАО “Инвестмед” заключается в том, чтобы сделать все возможное, чтобы объекты, реализуемые в России, соответствовали всем международным стандартам и той нормативной базе, которая существует у нас в стране.

ЗАО “Инвестмед” сотрудничает не только с зарубежными организациями. Существующая в компании гибкая маркетинговая политика позволяет реализовывать различные проекты с любыми бизнес-партнерами.

Сердцем современного лечебного учреждения являются “чистые помещения”. Модуль “чистых помещений” представляет собой некий объем пространства, огражденный по сторонам герметичными панелями и дверями при входе и выходе, а также непроницаемым касетным потолком и гладким антистатическим линолеумом на полу. При этом все конструкции стен, потолков и дверей имеют достаточно гладкую поверхность и минимальное количество швов. Материал при попадании на него патогенной бактериальной флоры создает максимально неблагоприятные условия для нее, а также выдерживает многократную повторную обработку современными дезинфицирующими средствами. За последние несколько лет наибольшее распространение получили двери и панели из гипсоволокна (основа, рабочая поверхность, облицованная нержавеющей или оцинкованной сталью с окраской или без). Стыковка панелей осуществляется с минимальными допусками, и технологический шов между ними закрывается специальными резиновыми вставками. Внутри такого герметичного куба подается специально очищенный воздух, который полностью климатизируется перед попаданием в модуль, что позволяет полностью контролировать его качество независимо от температуры и загрязненности атмосферы снаружи. Кроме того, благодаря так называемому ламинарному шкафу, расположенному в потолке, к рабочей зоне (к операционному столу) подается самый чистый воздух, что защищает пациента от инфицирования раны во время операции. Еще одним важным элементом, препятствующим попаданию воздуха из окружающей среды в чистую зону, является система поддержания избыточного положительного давления в модуле. До недавнего времени эти технологии реализовывались в основном на базе западных продуктов, что было слишком дорого при масштабных реконструкциях и ремонтах, проводимых в нашей стране в рамках программы модернизации

здравоохранения. По этой причине мы создали свой продукт, зарегистрированный как "модуль чистых помещений "СМАРТ-М", который по стоимости почти в два раза дешевле импортных аналогов. Одним из последних объектов, на которых были реализованы данные технологии, является операционный блок государственной клинической больницы №3 Челябинска, где были полностью обновлены 18 операционных.

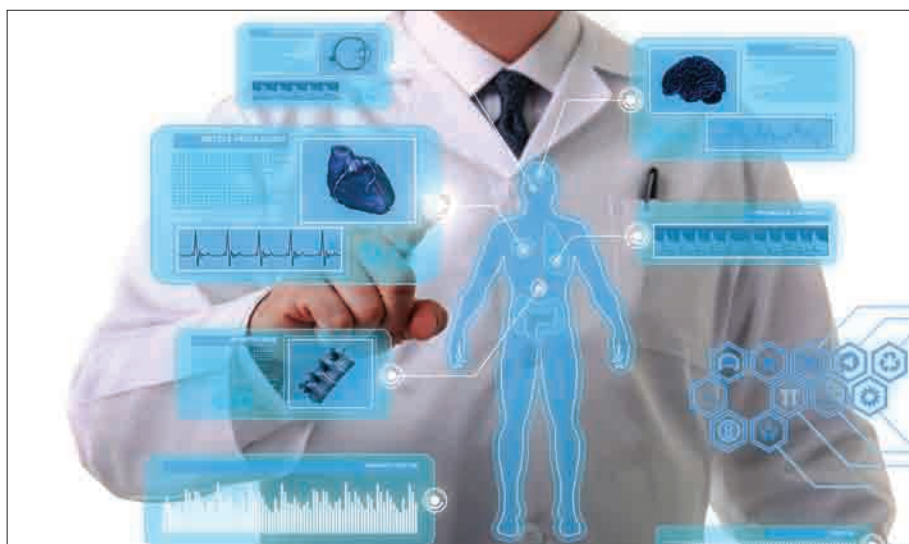
Сейчас по всей стране открываются перинатальные центры. Первые итоги работы современных перинатальных центров свидетельствуют о том, что их появление приводит к значительному снижению младенческой смертности. В регионах, где действуют такие центры, этот показатель за время их работы сократился на 10–15%. Отдельного упоминания заслуживает специализированный перинатальный центр при Федеральном центре сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова в Санкт-Петербурге. Это уникальное медицинское учреждение в нашей стране. Центр начал прием пациентов осенью 2010 года и оказывает помощь роженицам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Специалисты ЗАО "Инвестмед" принимали участие в проектировании, строительстве и оснащении медицинским оборудованием данного перинатального центра. В нем используется самое современное оборудование и импортные модули "чистых помещений". Центр имеет современную систему диспетчеризации электроснабжения и вентиляции, надежную систему медицинского газоснабжения. Заложенные в проект технологии позволяют врачам осуществлять самые сложные операции новорожденным с пороками развития и благополучно родоразрешать женщин с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

За 20 лет работы ЗАО "Инвестмед" успешно реализовало проекты во многих регионах РФ. К примеру, в Челябинске – это МУЗ "Городская клиническая больница №3"; ГЛПУЗ "Челябинская областная детская клиническая больница"; в Воронеже – больница №2 ОАО "РЖД"; в Ханты-Мансийске – онкологический центр окружной клинической больницы ХМАО – Югры, в Москве – ФГУ "Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова" и многие другие.

В организации регулярно проводится переподготовка и повышение квалификации сотрудников, некоторые специалисты проходят стажировку за рубежом. У квалифицированного сотрудника расширяется кругозор, появляется привычка рассматривать вопрос критически и с разных сторон. Это неизбежно отражается на результате. Проекты становятся более продуманными и удобными для эксплуатации, а это и является конечной целью ЗАО "Инвестмед". ■

## Hi-Tech-новости



### Созданы фрагменты твердых и мягких тканей человеческого организма

Специалисты отдела биоинформатики и биоинженерии живых систем и кафедры пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий факультета усовершенствования врачей НИИ ФПБИ РНИМУ имени Н.И. Пирогова в ходе разработки аппаратно-программного комплекса на основе информационной биотехнологии смогли создать искусственные фрагменты твердых и мягких тканей человеческого организма, используя для этого 3D-принтер.

Впервые фрагмент твердых тканей был представлен на стенде Минздрава России на выставке, сопровождавшей работу Первого национального съезда врачей в октябре 2012 года. Теперь специалистам удалось создать мягкие ткани, в частности точную копию сердца человека.

Созданные образовательные муляжи могут применяться для повышения наглядности и воспроизведения хирургических манипуляций, а также при планировании хирургических вмешательств. В будущем при замене материалов на биологические можно будет производить любые органы для трансплантации.

Данный проект реализован на стыке информационных технологий и медицины. Его применение перспективно в сфере медицинского образования, а также в практической медицине.

Источник: Минздрав России  
(<http://www.rosminzdrav.ru>)

### Новый метод лечения гемофилии

В Германии появился новый метод лечения гемофилии, позволяющий навсегда избавиться от этого заболевания. Это трансплантация доли печени

от живого родственного донора. Врачи выяснили, что факторы, отвечающие за свертываемость крови, вырабатываются в печени, поэтому у пациента после пересадки начинается их выработка и он полностью излечивается от гемофилии.

Донором может быть любой родственник – мать, отец, бабушка, дедушка. Главное, чтобы группы крови донора и реципиента совпадали. Операция может быть проведена ребенку начиная с шестого месяца жизни. Уже на второй день после трансплантации доли печени у больного начинает самостоятельно вырабатываться фактор свертываемости крови, и гемофилия считается излеченной.

Для человека, страдающего гемофилией, любое хирургическое вмешательство рискованно, но в процессе трансплантации пациенту непрерывно подается плазма крови, поэтому опасность повышенной кровоточивости сведена к минимуму.

Обычно пациенты проводят в больнице четыре недели после трансплантации и еще месяц или два находятся на амбулаторном наблюдении. Но уже в первые дни после операции можно определить, насколько хорошо прижился орган и как он функционирует.

Конечно же существует вероятность того, что может произойти острое или хроническое отторжение пересаженной части печени. При остром отторжении, которое наблюдается у 30% пациентов, хорошо помогает стероидная болюсная терапия. Случаи хронического отторжения очень редки: оно возникает лишь у 2–3% пациентов. В этой ситуации может потребоваться повторная трансплантация.

После трансплантации пациенту необходимо будет в течение жизни принимать небольшие дозы иммуносупрессивного препарата и проходить регулярные врачебные осмотры по месту жительства.

Источник: Ремедиум  
(<http://www.remedium.ru>)



## Система AlluraClarity

Компания Royal Philips совместно с медицинским центром университета Рэдбоунд в Неймегене (Голландия) и кардиологическим центром Майн-Таунуса (Германия) объявила результаты нового клинического исследования, которые показывают, что с помощью недавно разработанного ангиографа AlluraClarity с технологией ClarityIQ врачи впервые смогли снизить дозу рентгеновского излучения на 50%, сохранив превосходное качество визуализации, необходимое для проведения малоинвазивных кардиологических операций.

Исследование, подготовленное кардиологическим центром Майн-Таунуса в Бад-Зодене и проведенное медицинским центром университета Рэдбоунд в Неймегене в сентябре – ноябре 2012 года, предполагало сравнение результатов двух коронарографий, выполненных для каждого пациента (всего 39 пациентов, индекс массы тела которых составлял от 20 до 37 пунктов). Первая коронарография проводилась с помощью стандартной рентгенологической технологии, а вторая – инновационной ClarityIQ, используемой в ангиографической системе Philips AlluraClarity с 50%-ным снижением дозы. После чего шесть независимых интервенционных хирургов из Италии, Франции, Германии, Нидерландов и Швеции сравнили качество полученных изображений, и оно оказалось одинаковым.

Эта технология позволяет осуществлять большую часть диагностической ангиографии со снижением дозы на 50%, то есть до менее чем одного миллизиверта, без потери качества визуализации.

В России первым лечебным учреждением, установившим систему Philips AlluraClarity, стала многопрофильная клиника «Центр эндочирургии и литотрипсии».

Современные диагностика и лечение немислимы без активного использования методов, основанных на ионизирующем излучении. Однако, накапливаясь в организме человека, лучевая нагрузка может представлять серьезную угрозу для здоровья. Поэтому крайне важно следить, какую суммарную дозу получает пациент в ходе многократных обследований. AlluraClarity позволяет существенно снизить дозу излучения, сохраняя высокое качество изображения. Это обстоятельство благоприятно сказывается и на здоровье врачей-радиологов, ежедневно подверженных влиянию рентгеновского излучения.

Источник: Ремедиум  
(<http://www.remedium.ru>)

## Наноструктуры для доставки лечебных генов

В международном коллективе ученых, куда входили исследователи из Московского государственного университета, разработаны уникальные наноструктуры для доставки лечебных генов в клетки.

В последнее время генная терапия развивается быстрыми темпами, в том числе испытываются схемы для лечения рака. Суть метода очевидна – ввести в организм генетический материал, который бы «все исправил». Но проблемы скрываются в деталях. Как внедрить в уже сформировавшийся геном чужеродную генетическую информацию? В некоторых случаях решение подсказывает сама природа, притом с помощью не самых лучших своих представителей. Печально известный ВИЧ представляет собой ретровирус – частицу, способную путем хитрых манипуляций встраивать свой геном в ДНК человека и тем самым себя воспроизводить.

Ученые уже достаточно давно скопировали этот механизм и изобрели так называемые ретровирусные векторы – генетически модифицированные ретровирусы, несущие ген, который нужно встроить в клетку. Увы, у методики есть недостатки. Перенос генов от вектора к ДНК человека – процесс физиологически небыстрый, кроме того, часто не удается создать высокую концентрацию вирусных частиц. До недавних пор единственным разрешенным препаратом, который хоть как-то все ускорял, был ретронектин – белок, состоящий более чем из 500 аминокислотных остатков. Ученые обнаружили, что пептид, названный ими EF-C, способен к самоорганизации в стержнеобразные наноструктуры (фибриллы) диаметром около 4 и длиной 100–400 нм, которые связываются с ретровирусными векторами и помогают им слиться с клеточной мембраной, после чего те могут вбросить в клетку генетический материал.

Один из важнейших вопросов всей работы: какие структурные особенности помогают фибриллам быть настолько эффективными? На этот вопрос ответ нашли российские участники исследования, проводившие компьютерное моделирование самосборки фибрилл на суперкомпьютере МГУ «Ломоносов». С помощью данного суперкомпьютера ученые выяснили, что фибриллы закручиваются в спираль с длиной периода 28 нм. Это имеет ключевое значение для их биологических свойств.

Взаимодействие ретровирусных частиц (отрицательно заряженных) с клеточной мембраной (тоже отрицательно заряженной) возможно, если между ними сократить отталкивание. Например, к вирусным частицам цепляются положительно заряженные полимерные молекулы. Получившиеся комплексы не отталкиваются от мембран. Такие молекулы заворачиваются вокруг вируса, плотно закрывая его заряды, но тем самым утрачивая и свои; комплекс в итоге преимущественно электронейтрален. Они обматывают вирусы, как бусы. Сколько зарядов на вирусе – примерно столько же «бусин» он на себя цепляет. Это теперь незаряженная частица, которая может сесть на мембрану, а может и не сесть, ведь «бусы» еще к тому же закрывают гликопротеины вируса, которыми он взаимодействует с наружными клеточными рецепторами.

Компьютерный эксперимент также показал, что фибриллы сами по себе очень стабильны в растворе и могут в таком виде существовать сколь угодно долго, не распадаясь на исходные пептидные молекулы и не слипаясь между собой.

Источник: МГУ имени М.В. Ломоносова  
(<http://www.msu.ru>)

## Тестирование новой протонной терапии

Mitsubishi Electric Corporation завершила сборку новой системы протонной терапии для лечения онкологических заболеваний, которая была разработана в Центре энергетических систем корпорации, расположенном в префектуре Хёго (Япония).

Компания уже начала испытания новой технологии, которая включает в себя в том числе систему доставки излучения с высокой мощностью дозы, позволяющую сократить длительность облучения в четыре раза по сравнению с достигнутым на сегодняшний день уровнем.

Mitsubishi Electric планирует проведение испытаний следующих ключевых технологий:

- Системы доставки излучения с высокой мощностью дозы.

Предполагается, что мощность дозы излучения в новой системе повысится с 5 до 15–20 Гр/мин на всех уровнях, что позволит сократить длительность облучения в четыре раза по сравнению с существующими аналогами, а значит, и существенно снизить негативное воздействие лучевой терапии на организм пациента.

- Узкополосного сканирования – технологии повышенной точности.

Новая технология увеличивает скорость сканирования с 20 до 100 мм/мс, а площадь воздействия, напротив, сокращает в два раза: с 10 до 5 мм. В результате повышается точность направления протонного луча, что обеспечивает более эффективное воздействие на сложные опухоли.

- Универсального наконечника для более эффективного воздействия.

Для новой системы был разработан универсальный наконечник, способный обеспечивать как узко-, так и широкополосное сканирование и облучение. В первом режиме пучок частиц, осуществляя точечное воздействие на нужный участок, в процессе магнитного сканирования создает трехмерную модель опухоли. Во втором режиме удастся добиться однородного поля излучения, в котором затем с помощью коллиматоров выделяется необходимый участок, соответствующий форме опухоли. Универсальный наконечник делает возможным быстрое переключение с одного режима излучения на другой. ■

Источник: Ремедиум  
(<http://www.remedium.ru>)

Марк Казаков  
генеральный директор  
ООО НПЦ "УВИКОМ"



## Углерод в медицине: применение салфеток “Легиус” и “Сорусал”

Компания “УВИКОМ” представляет на отечественном медицинском рынке атравматические углеродные салфетки “Легиус” и сорбирующие салфетки “Сорусал”, предназначенные для лечения ран различной этиологии.

Новой стратегией в лечении ожогов, пролежней и других видов ран является применение активированных и пропитанных лекарственными препаратами углеродных салфеток. Материал, используемый для изготовления салфеток, имеет высокий поверхностный электрохимический заряд, примерно равный потенциалам золота и платины.

Углеродные салфетки “Легиус” по поверхности своих волокон модифицированы лекарственными препаратами: ферментами, антисептиками и антибиотиками. Модификация – это химическая прививка молекулами лекарственных препаратов без видоизменения их структуры и поведения в окружающей среде. Срок действия привитых лекарственных препаратов достигает более чем 8 суток. Воздействие тех же препаратов у десорбирующих материалов составляет всего 3–3,5 часа.

Лекарственные препараты прививаются на поверхности салфеток “Легиус” в процессе их изготовления, поэтому они готовы к применению сразу же после вскрытия упаковки и смачивания их кипяченой водой. Перед наложением на рану салфетки можно увлажнить и растворами лекарственных препаратов. Проницаемость углеродных салфеток находится на уровне марли, что позволяет постоянно удалять избыточный экссудат с поверхности раны в дренажный слой. Сохранение открытой пористой структуры салфеток не затрудняет проникновение кислорода в ткани раневого ложа. Низкая благодаря анизотропии материала теплопроводность этих салфеток существенно снижает тепловые потери на поверхности раны и при обширных ожогах не требует дополнительного обогрева пациента.

“Легиус” не обладают избирательной сорбцией низкомолекулярных фракций раневого отделяемого. Это резко снижает выпадение фибрина на поверхности салфеток и обеспечивает проницаемость материала

в течение 7–8 суток, что дает возможность во время срока лечения наносить на его поверхность лекарственные препараты.

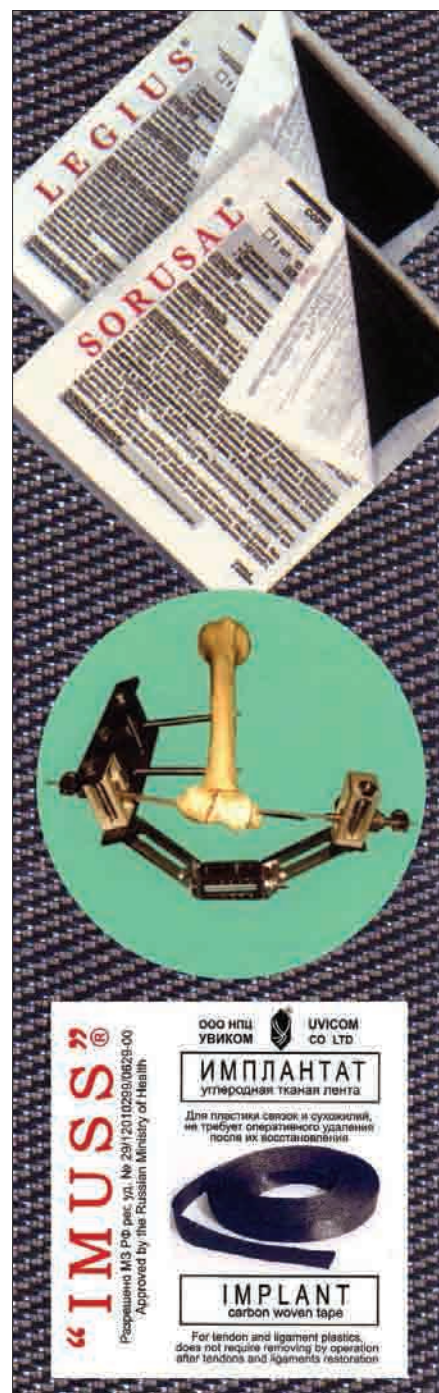
Атравматичность салфеток “Легиус” в 7 раз выше, чем у марли. Водопоглощение салфеток “Легиус” – 2,5 + 0,2 г/г, “Сорусала” – 3,5 + 0,2 г/г, что в несколько раз ниже, чем у материалов из целлюлозных волокон (20–22 г/г). По-видимому, система микро- и мезопор, характерная для углеродных волокон, а также химическое состояние их поверхности не поддаются оценке с помощью традиционных методов тестирования абсорбирующих материалов.

Для оценки эффективности углеродных материалов используют результаты измерения сорбционной активности молекул фурацилина, близкого по структуре к “среднемолекулярным токсинам”, которые по химическому составу сходны с активированной углеродной тканью (АУТ). Оказалось, что АУТ заметно превосходит медицинскую марлю по величине сорбционной емкости к фурацилину, причем в образцах АУТ концентрация фурацилина выше, чем в целлюлозных материалах. Способность АУТ сорбировать и удерживать физиологически активные низкомолекулярные вещества определяет пригодность салфеток к детоксикации в ране.

Салфетки “Сорусал” обладают высокой сорбционной емкостью, развитой субмикropористостью, что и определяет специфику их применения. Время десорбции лекарственных препаратов “Сорусала” достигает 3,5–5 часов. За счет выпадения фибрина на поверхности салфеток сроки функционирования в ране сокращаются до 3,5–12 часов.

Отсутствие реакции отторжения при морфологических исследованиях имплантируемых под кожу животным АУТ указывает на ее устойчивость к среде организма.

Проведенные нами исследования новых перевязочных материалов *in vivo* позволили рекомендовать салфетки для клинических испытаний, которые были проведены в Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова, Российском национальном исследовательском медицинском университете имени Н.И. Пирогова, Институте хирургии име-



ни А.В. Вишневого и НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского. Среди больных, проходивших курс лечения с применением АУТ, 70% были с обширными ожогами II–III степени, 19% – с большими зияющими ра-

нами конечностей, возникшими в результате автоаварий, производственных травм и осложненными воспалительными процессами, и 11% – с трофическими язвами и пролежнями пояснично-крестцовой области.

Клиническое использование салфеток “Легиус” показало его положительное влияние на течение раневого процесса: хорошая гигроскопичность позволяет быстро и эффективно удалять избыточный экссудат и гнойное отделяемое с ожоговой поверх-



ности. Салфетки хорошо моделируют рельеф любой раневой поверхности, никогда не присыхают и удаляются с поверхности раны без болевых ощущений, не травмируя грануляционную ткань и краевой эпителий. Даже при обширных ожогах перевязки выполняются практически безболезненно. Пропитанные растворами антисептиков салфетки “Легиус” пролонгируют их воздействие на раневую поверхность, позволяя значительно увеличить интервалы между перевязками.

Мы полагаем, что использование салфеток при лечении ожогов способствует созданию между тканью салфетки и поверхностью раны оптимальной лечебной среды – микроклимата, сохраняющего благоприятный клеточный и ферментативный состав, стимулирующий процессы очищения и регенерации ткани. В результате заживление происходит без формирования грубых деформирующих рубцов.

Взаимодействие же металлопроводной углеродной салфетки и раневой поверхности создает условия, которые “экранируют” внешние раздражители и повышают порог болевой чувствительности кожных рецепторов.

При ожогах I–III степени после тщательного туалета раны, заключающегося в удалении пузырей, десквамированного эпидермиса и обработке антисептиками, салфетки “Легиус” накладывали на поврежденную поверхность

на срок до 7–8 суток, поскольку в более ранней замене они не нуждаются. К этому времени, как правило, наступает эпителизация ожоговых ран (92%). В тех случаях когда имело место нагноение ожоговых ран, салфетки меняли на 3–4-е сутки, однако на сроках окончательного заживления это не отражалось (8%).

При субдермальных ожогах IIIа степени смена повязок выполнялась через 2–3 суток после получения травмы. Далее, в процессе очищения раны от подвергшихся некрозу тканей и образующегося гнойного отделяемого, салфетки меняли реже – через 3–7 суток. Число дней на полное заживление ран при ожогах площадью до 150 см составило 28,0 + 2,1, до 250 см – 35,4 + 2,1, в то время как в контрольной группе, где для перевязок использовались марлевые салфетки, эти сроки составили (48,0 + 2,0) и (56,0 + 2,3) дня соответственно.

Следует отметить, что по сравнению с контрольной группой у исследуемых больных динамика течения раневого процесса была более благоприятной: меньшая степень нагноения, отсутствие выраженного отека в области ожога, лихорадочного периода и лейкоцитоза. Кроме того, больные с ожогами голеней и стоп могли ходить без посторонней помощи в течение всего периода лечения.

Применение углеродных салфеток в лечении ожогов позволило сократить сроки заживления по сравнению с традиционными перевязочными материалами на 2–3 суток при ожогах I–II степени и до 10 суток при ожогах IIIа степени.

Салфетки также применялись в терапии больных с открытыми переломами трубчатых костей, когда после первичной хирургической обработки наблюдалось нагноение раны, расхождение швов и частичный некроз кожных лоскутов от 5 до 15 см, дном раны являлась кость в зоне перелома.

Очищение ран у этой группы больных составило 4–5 суток, после чего дно раны было покрыто мелкозернистыми грануляциями, наползающими на кость. Полностью укрыта грануляциями костная ткань была на 7–8-е сутки, заживление раны происходило с образованием мягкого эластичного рубца. После очищения раны салфетки не снимались в течение 7–10 суток, а лекарственные препараты наносились непосредственно на салфетку, пропитывая ее сверху. В контрольной группе отмечалось более медленное очищение раны и заполнение ее грануляциями, обнаженные участки кости часто секвестрировались.

Применение салфеток “Легиус” в лечении пролежневых ран также показало высокую эффективность этого метода. Пролежневые раны в пояснично-крестцовой области как следствие гиподинамии были взяты на лечение начиная с некротическо-воспалительной стадии. После частичной санации раны

салфетки, пропитанные растворами антисептиков, в зависимости от экссудации укладывали на рану на срок от 2 до 3 суток. После очищения раны на салфетки снаружи наносились мазевые препараты. С появлением активной краевой эпителизации салфетки применялись без лекарственных препаратов и перевязки проводили раз в неделю. Полная эпителизация раны площадью до 120 см наступала сроком до 35 и около 200 см – до 50 суток. К пластике ран не прибегали. В контрольной группе очищение ран наблюдалось через 6–8 дней, заживление – более чем через 60.

Салфетки “Сорусал” обладают более выраженной капиллярной активностью, дезодорирующим эффектом и малой адгезивностью, они быстро сорбируют микробные тела и химические вещества. Их применение рекомендовано при лечении ожоговых ран, трофических язв и свищей, там, где преобладают продуктивные процессы, сопровождающиеся обильным гнойным отделяемым и некрозом ткани. Салфетки накладываются на рану и носятся в течение 2–12 часов, в зависимости от количества раневого отделяемого. Кратность перевязок неограниченна, процедура выполняется либо до полного очищения раны и последующей пластики или наложения вторичных швов, либо до полной эпителизации очага.

“Сорусал” не вызывает побочных явлений и хорошо переносится больными. Благодаря своей высокой гигроскопичности, салфетки адсорбируют отделяемое из ран, предупреждают всасываемость токсических веществ в кровь и способствуют сокращению сроков лечения по сравнению с традиционными материалами.

Применение салфеток “Легиус” и “Сорусал” одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Таким образом, опыт применения атравматических углеродных салфеток “Легиус” и “Сорусал” при лечении ожогов, пролежневых и ран другой этиологии показал преимущество этих средств перед традиционными методами лечения. ■



#### ООО “НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЦЕНТР “УВІКОМ”

УЛ. КОЛОНЦОВА, Д. 5, МЫТИЩИ,  
МОСКОВСКАЯ ОБЛ., РОССИЯ, 141009  
ТЕЛ.: (495) 586 9097, 586 7093,  
583 3495, 583 5808  
ФАКС: (495) 583 3613  
E-MAIL: UVICOM@ROPNET.RU,  
INFO@UVICOM.COM



# СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ИЮНЬ, 2013 ГОД. №10

**Главный редактор** В.А. Панков  
**Заместитель главного редактора** М.В. Щербина  
**Редакторы** Б.А. Крылов, Н.А. Николаева  
**Ответственный секретарь редакции** М.Б. Власова  
**Руководитель проекта** Е.Е. Швецова  
**Руководитель службы по связям с органами государственной власти Российской Федерации**  
А.В. Глуцук  
**Руководитель секретариата** О.А. Епифанова  
**Помощник руководителя секретариата**  
Н.Ю. Чеботарёва  
**Начальник отдела распространения** С.В. Щербак

**Дизайн-проект** Ю.О. Бугов  
**Руководитель допечатной подготовки** Н.А. Гурьянова  
**Ответственные секретари** И.И. Окулова, М.Е. Сергеев  
**Оформление издания, компьютерная верстка, техническая подготовка, обработка иллюстраций**  
Е.А. Бубер  
**Компьютерная верстка**  
С.С. Прокопович, А.В. Устивицкий  
**Корректоры**  
А.Н. Вронская, М.Р. Телятьева

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС77-33558 от 8 октября 2008 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.

Учредитель: 000 "Национальная Лига здоровья"  
Издатель: 000 "Национальная Лига здоровья"

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных объявлениях.

Перепечатка материалов, опубликованных в "Современных медицинских технологиях", допускается только по согласованию с редакцией.

#### **Современные медицинские технологии.**

Адрес редакции:  
Россия, 127025, Москва, Новый Арбат, д. 19  
Тел.: (495) 697 3069, 697 7554  
Факс: (495) 697 9614  
E-mail: info@federalbook.ru  
410@federalbook.ru  
Web: www.federalbook.ru

Отпечатано в типографии  
000 "Вива-Стар"  
Россия, 107023, Москва,  
ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3  
Тираж 5000 экз.