

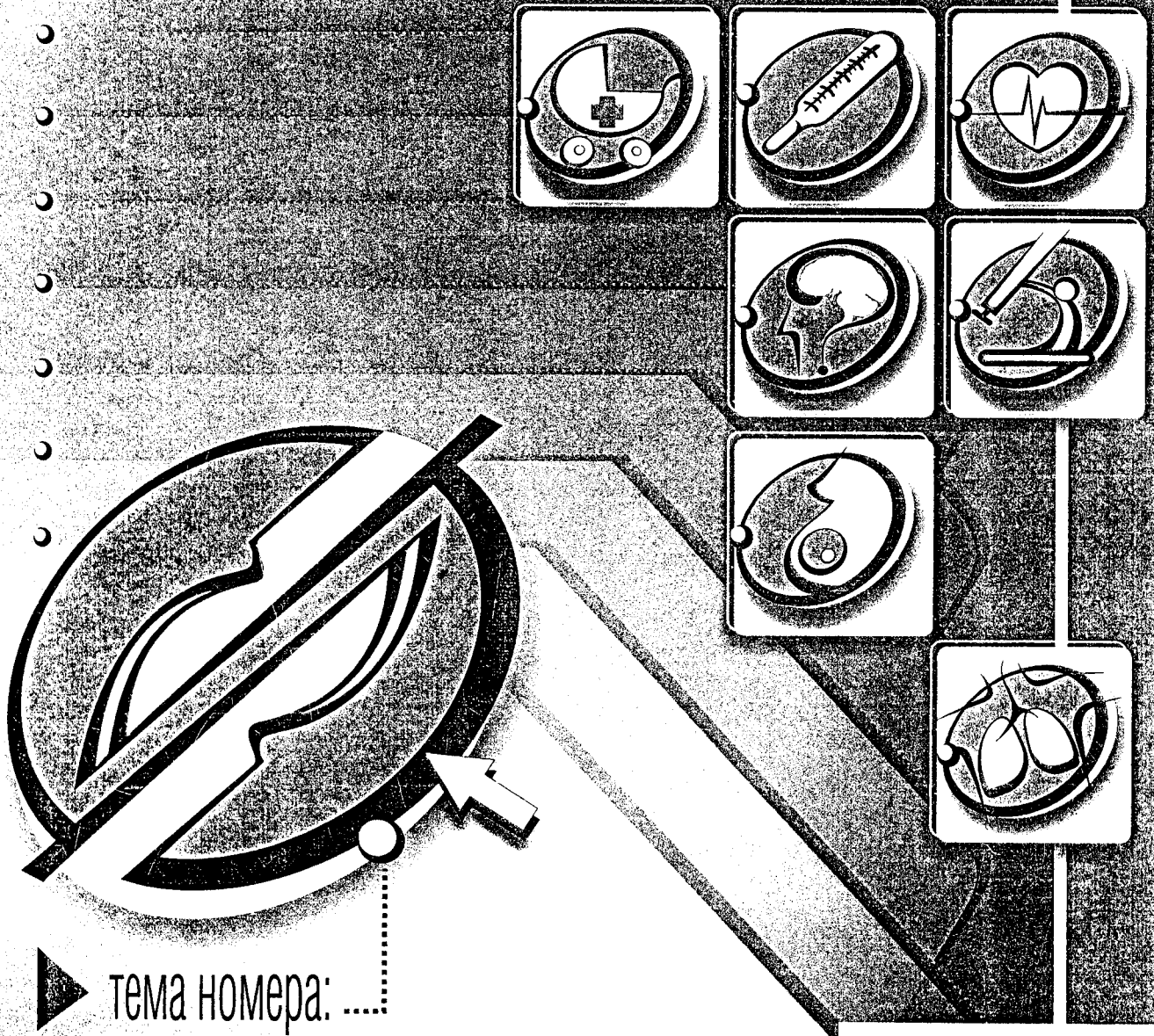
4 (139) май 2013

МЕДИЦИНСКАЯ

Рецензируемый научно-практический журнал для врачей

ПАНОРАМА

«МЕДИЦИНСКАЯ ПАНОРАМА» № 4 (139)-май-2013 • ул. Рафиева, 30, офис 197, 220117, г. Минск • Тел.: (017) 380-27-65, 380-27-56



► тема номера:

ХИРУРГИЯ

ISSN 2219-0791



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
БЕЛАРУСИ 25-28.03.14



48. Nutrition, lifestyle, and breast cancer risk among Turkish women / E. Ceber [et al.] // *Nutr. Cancer*. 2005. Vol. 53 (2). P. 152–159.
49. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations / N. Hamel [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* 2011. Vol. 19 (3). P. 300–306.
50. Outcome of a structured surveillance programme in women with a familial predisposition for breast cancer / R. K. Schmutzler [et al.] // *Eur. J. Cancer Prev. Int.* 2006. Vol. 15 (6). P. 483–489.
51. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) / N. Mavaddat [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012. Vol. 21. P. 134–147.
52. Population-based study of changing breast cancer risk in Icelandic BRCA2 mutation carriers, 1920–2000 / L. Tryggvadottir // *Natl. Cancer. Inst.* 2006. Vol. 98 (2). P. 116–122.
53. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Greece / C. Koumpis [et al.] // *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2011. Vol. 9 (1). P. 3–10.
54. Singapore Human Mutation/Polymorphism Database: a country-specific database for mutations and polymorphisms in inherited disorders and candidate gene association studies / E. C. Tan [et al.] // *Hum. Mutat.* 2006. Vol. 27 (3). P. 232–235.
55. Sjöblom, T. Systematic analyses of the cancer genome: lessons learned from sequencing most of the annotated human protein-coding genes / T. Sjöblom // *Curr. Opin. Oncol.* 2008. Vol. 20 (1). P. 66–71.
56. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population / S. Thorlacius [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. Vol. 60 (5). P. 1079–1084.
57. The contribution of founder mutations to early-onset breast cancer in French-Canadian women / P. Ghadirian [et al.] // *Clin. Genet.* 2009. Vol. 76 (5). P. 421–426.
58. The molecular pathology of hereditary breast cancer / J. Palacios [et al.] // *Pathobiology.* 2008. Vol. 75 (2). P. 85–94.
59. Triplett, A.A. A mammary-specific, long-range deletion on mouse chromosome 11 accelerates Brca1-associated mammary tumorigenesis / A.A. Triplett, C. Montagna, K.U. Wagner // *Neoplasia*. 2008. Vol. 10 (12). P. 1325–1334.
60. UMD (Universal Mutation Database): 2005 update / C. Bérard [et al.] // *Hum. Mutat.* 2005. Vol. 26 (3). P. 184–191.

Дата поступления: 09.01.2013 г.

Информация

Смолякова М.В., Митьковская Н.П., Калачик О.В.
Белорусский государственный медицинский университет;
9-я городская клиническая больница г. Минска

Гомоцистеин как предиктор кардиоваскулярной патологии у пациентов, получающих лечение методом программного гемодиализа

Гемодиализа

В современном индустриальном мире заболевания почек занимают важное место в общей структуре заболеваемости и смертности населения. Рост показателей распространённости поражения почек обусловлен активной работой нефрологической службы по проведению скринингового обследования и раннего выявления хронических заболеваний, с одной стороны, и вовлечением почек в патологический процесс при широком спектре заболеваний внутренних органов – с другой.

Несмотря на большое количество нозологических форм, в Республике Беларусь наиболее частыми причинами развития терминальной почечной недостаточности являются хронический нефритический синдром, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, диабетическая нефропатия, поликистоз почек и врожденные аномалии мочевых путей. Кажущаяся разнородность группы объединена универсальностью механизмов прогрессирования хронических диффузных заболеваний почек. Кроме того факторы риска возникновения и схемы терапии на поздних стадиях идентичны при различных ренальных патологиях. Важным представляется факт увеличения доли больных с вторичными нефропатиями (системные заболевания соедини-

тельной ткани, артериальная гипертензия и т. п.) за последние 4 года [2].

Конечным звеном борьбы за жизнь пациентов с хроническими заболеваниями почек является почечно-заместительная терапия. По данным ВОЗ, ежегодный прирост пациентов с поздними стадиями хронической болезни почек (ХБП) составляет 5–8%. Из них 2,5 миллиона получают лечение методом программного гемодиализа и перитонеального диализа.

Каждый год в Республике Беларусь регистрируется около 5 новых случаев терминальной хронической почечной недостаточности, соответствующей 5-й стадии ХБП, на 100 000 населения. Годовой прирост числа больных, получивших почечно-заместительную терапию (ПЗТ), за 2012 г. составил 7,4%, что соответствует общемировым тенденциям (около 7–12%). В Республике Беларусь метод хронического гемодиализа как основной компонент ПЗТ применяется в учреждениях здравоохранения районного, областного и республиканского уровня. За 2012 г. в нашей стране в 43 отделениях гемодиализа пролечено 2715 пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Годичная летальность больных составила 9,4%. В целом данный показатель соответствует и даже ниже уровня летальности в других странах (в США ежегодная летальность на диализотерапии составляет около 15–20%) [2]. В структуре смертности пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности кардиоваскулярная патология находится на первом месте, достигая 50–55% [3]. Таким образом, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди диализных пациентов превышает таковую в общей популяции в 30 раз.

Кардиоренальные взаимоотношения, объединенные взаимозависимостью патологических процессов почек и сердечно-сосудистой системы, представляют собой непрерывную цепь событий, составляющих порочный круг – кардиоренальный континуум [1]. Несмотря на эту общность, воздействие основных традиционных факторов риска (возраст, мужской пол, дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, курение) не позволяет объяснить столь высокую распространенность кардиоваскулярной патологии у пациентов с болезнью почек. Этот аспект объясняет необходимость активного изучения дополнительных факторов поражения сердечно-сосудистой системы у диализных больных.

Важным патогенетическим звеном развития кардиоваскулярной патологии в общей популяции и у пациентов с хроническими заболеваниями почек в частности является эндотелиальная дисфункция, представляющая собой неадекватное образование в эндотелии биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является определение содержания в крови этих веществ или факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует со степенью нарушений.

Гомоцистеин (серосодержащая аминокислота, не участвующая в рибосомальном синтезе) представляет собой деметилированное производное незаменимой аминокислоты метионина. Низкое содержание этой потенциально опасной для клеток эндотелия аминокислоты обеспечивается путем реметилирования до метионина, транссульфирования до цистеина или путем образования окисленных форм, преимущественно дисульфидов [12]. При быстром окислении гомоцистеина в плазме крови образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород. Вследствие этой реакции происходит повреждение клеток эндотелия, что приводит к окислению липопротеинов низкой плотности и потере эластичности внутрисосудистой выстилки. Гомоцистеин также угнетает синтез гликозаминогликанов и оксида азота, что способствует агрегации тромбоцитов. Цепочка этих реакций способствует развитию кардиоваскулярной патологии.

Концентрация гомоцистеина в плазме здорового человека обычно не превышает 10 мкмоль/л. Рост концентрации гомоци-

стеина на 5 мкмоль/л выше указанного значения увеличивает риск коронарной патологии на 60% у мужчин и 80% у женщин [5]. Согласно данным серии европейских исследований, повышение уровня гомоцистеина на 12% приводит к трехкратному увеличению риска прогрессирования стенокардии. При увеличении концентрации аминокислоты выше 20 мкмоль/л смертность от острого инфаркта миокарда составляет 25%, в то время как при нормальной концентрации в группе, соотносимой по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям, не превышает 4% [9].

Этиология гипергомоцистеинемии при нарушении функции почек имеет двоякую природу. С одной стороны, первичным является снижение почечного клиренса при развитии нефросклероза в исходе прогрессирования патологии. С другой, имеет место нарушение метаболизма гомоцистеина в целом ввиду развития дефицита витаминов и ферментов при хронической почечной недостаточности. Комплексность и взаимодополнение этих подходов позволяют оптимизировать медикаментозную терапию [9]. Несмотря на то что концентрация гомоцистеина после сеанса гемодиализа снижается на 45–50%, общепризнанна неэффективность изолированного стандартного гемодиализа в лечении гипергомоцистеинемии [4].

Существует представление о нарушении метаболизма фолатов, в частности их трансмембранного транспорта, и снижении активности конъюгаз, отвечающих за их превращение в моно- и олигоглутаматы, у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию методом программного гемодиализа [6]. К тому же во время сеанса гемодиализа происходит потеря водорастворимых витаминов. Исходя из этого представляется необходимым определение концентрации фолиевой кислоты у данной группы пациентов. В то же время существуют публикации, свидетельствующие о регрессии гипергомоцистеинемии у диализных больных при назначении фолиевой кислоты, независимо от ее исходного уровня и изначальной причины возникших нарушений [5]. В многоцентровых исследованиях доказано снижение уровня гомоцистеина на 40–50% от исходного при назначении фолиевой кислоты [4, 6]. Рандомизированное многоцентровое исследование, проведенное в Китае, доказало снижение уровня гомоцистеинемии, а в последующем и достоверное уменьшение риска сердечно-сосудистых заболеваний на 10% у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих лечение препаратом фолиевой кислоты [10].

Несмотря на то что у большинства диализных больных содержание витамина В12 в крови не снижено, его назначение на фоне терапии фолиевой кислотой обеспечивает дальнейшее снижение уровня гомоцистеина на 17% [6]. Эффективность витаминотерапии характерна и для общей популяции. Клиническое испытание, в котором приняло участие более 80 тысяч пациентов, показало снижение числа инфарктов миокарда в течение 14 лет на 45% при комплексной терапии препаратами фолиевой кислоты и витамина В6 в течение длительного периода времени [8].

Отмечена положительная корреляция уровня гомоцистеина и цистатина С, а также увеличение риска инфаркта миокарда, соотносимое со степенью повышения концентрации в крови этих веществ [7].

Существует взаимосвязь гипергомоцистеинемии, высокого уровня асимметричного диметиларгинина и снижения эритропозтина в группе диализных пациентов. Регулярное применение витаминов В6 и В12 способствует регрессированию кардиоренального анемического синдрома и достоверно уменьшает кардиоваскулярную летальность у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности [11].

Ввиду очевидной актуальности проблемы продолжается активное ее изучение и поиск ответов на ряд вопросов, касающихся причин возникновения, роли, способов и необходимости коррекции гипергомоцистеинемии.

С целью выявления гипергомоцистеинемии как предиктора кардиоваскулярной патологии у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию методом программного гемодиализа, и разработки мероприятий по нивелированию данного нарушения обследованы 20 пациентов, получающих почечно-заместительную терапию методом программного гемодиализа 12 часов в неделю в отделениях нефрологии и гемодиализа 1-й и 9-й городской клинической больницы г. Минска. Пациенты, отобранные в исследуемую группу, были запланированы для постановки в лист ожидания трансплантации почки, не имели острой кардиоваскулярной патологии и пересадок почки в анамнезе. Исследование включало сбор анамнестических и клинических данных, мониторинг аппаратной и медикаментозной терапии, лабораторные анализы крови. Полученные результаты систематизированы и проанализированы с использованием программы SPSS Statistics 17.

Среди обследованных по 10 человек (50,0%) – мужчин и женщин. Средний возраст на момент обследования составил 52,4 года (от 39 до 61 года). Средняя длительность почечно-заместительной терапии методом программного гемодиализа – 6,4 года (от 5 месяцев до 15 лет). В 14 (70,0%) случаях причиной, приведшей к терминальной стадии хронической почечной недостаточности, являлся хронический гломерулонефрит, в 4 (20%) – поликистоз почек, в 2 (10%) – гипертензивная нефропатия. Все обследуемые предъявляли жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как повышение или снижение артериального давления, ощущение перебоев в работе сердца, одышка при физической нагрузке, сжимающие боли за грудиной на момент опроса, или указывали на наличие данных нарушений в анамнезе.

Пациенты подкожно получали эритропозтин короткого действия в дозах от 2000 ЕД 1 раз в неделю до 4000 ЕД 3 раза в неделю. Тем не менее, анемический синдром имел место у 18 (90%) человек. У такого же числа больных отмечалось повышение уровня С-реактивного протеина. Несмотря на проводимую медикаментозную коррекцию, наблюдался высокий процент дислипидемии: гиперхолестеринемия диагностировалась у 11 (55%) человек, гипертриглицеридемия – у 12 (60%), снижение уровня аполипопротеина А1 наблюдалось у 8 (40%), повышение аполипопротеина В – у 3 (15%) пациентов, причем в 3 случаях отношение апо А1 / апо В было менее 1.

При исследовании сыворотки крови в междиализный период гипергомоцистеинемия установлена у 17 (85%) пациентов, причем среднее значение концентрации соответствовало 34,9 мкмоль/л (от 10,2 до 80,6 мкмоль/л). Субклинический дефицит фолиевой кислоты выявлен у 12 (60%) больных, а дефицит В12 – у 1. Уровень цистатина С, независимого предиктора кардиоваскулярного риска, был повышен у всех пациентов исследуемой группы, причем отмечалась положительная корреляция его концентрации с концентрацией гомоцистеина и С-реактивного протеина.

В результате проведенного исследования выявлены предикторы кардиоваскулярной патологии у пациентов на программном гемодиализе – гипергомоцистеинемия, повышение цистатина С и С-реактивного протеина, дефицит фолиевой кислоты, дислипидемия, что позволило дать рекомендации с целью уменьшения кардиоваскулярного риска.

Литература

1. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Какюков // *Нефрология*. 2005. № 9. С. 7–15.
2. Отчет главного внештатного нефролога Министерства здравоохранения Республики Беларусь за 2012 год / О.В. Калачик. 2013.
3. Поражение сердечно-сосудистой системы при хронической почечной недостаточности / Г.И. Старожаков, Г.Е. Гендрин, Н.А. Томилиня, И.Г. Ким // *Рос. мед. журн.* 2005. № 3. С. 4–8.
4. Treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients and renal transplant recipients / A.G. Bostom [et al.] // *Kidney Int.* 2001. Vol. 59. P. 246–252.

5. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease / C.J. Boushey [et al.] // JAMA. 1995. Vol. 274 (13). P. 1049–1057.
6. Hyperhomocysteinaemia therapy in hemodialysis patients: folic acid in combination with vitamins B6 and B12 / D. Ducloux [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. Vol. 17 (5). P. 865–870.
7. Homocysteine and cystatin C level changes in haemodialysed patients and connection with cerebro- and cardiovascular complications / L. Locsey [et al.] // Acta Physiol. Hung. 2001. Vol. 88 (3–4). P. 293–299.
8. McCully, K.S. Homocysteine, folate, vitamin B6 and cardiovascular disease // JAMA. 1998. Vol. 279 (5). P. 392–393.
9. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study / O. Nygard [et al.] // JAMA. 1995. Vol. 274 (16). P. 1526–1533.
10. Homocysteine-lowering therapy with folic acid is effective in cardiovascular disease prevention in patients with kidney disease: A meta-analysis of randomized controlled trials / X. Qin [et al.] // Clin. Nutr. 2012. pii: S0261-5614(12)00280-4.
11. Righetti, M. Cardio-renal-anemia syndrome: a link between erythropoietin, dimethylarginine and homocysteine // Curr. Med. Chem. 2012. Vol. 19 (21). P. 3502–3507.
12. Van Guldener, C. Homocysteine metabolism in renal failure / C. Van Guldener, F. Stam // Kidney International. 2001. Vol. 59. P. 234–237.

Дата поступления: 15.03.2013 г.

Научная публикация

Хорузык С.А.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;
Белорусская медицинская академия последипломного образования

Роль визуального анализа диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений при оценке регрессии опухоли после лучевой терапии рака шейки

МАТКА

Резюме

Статья посвящена проблеме оценки регрессии опухоли при лучевой терапии рака шейки матки. Отмечены трудности стандартного МРТ-исследования при установлении степени регрессии. Диффузионно-взвешенная МРТ – новая нерадиационная, не требующая внутривенного введения контрастных веществ диагностическая методика в онкологии – дает дополнительную ценную информацию у этих пациентов. Обсуждаются преимущества и недостатки диффузионной МРТ.

Ключевые слова: рак шейки матки, диффузионно-взвешенная МРТ, измеряемый коэффициент диффузии, лучевая терапия, регрессия опухоли.

Kharuzhyk S.A.

Role of visual analysis of the diffusion-weighted magnetic resonance images in the evaluation of tumor response after radiotherapy for cervical cancer

Abstract

The article is devoted to the problem of assessment of tumor response after radiotherapy for cervical cancer. Difficulties with standard MRI in determining the degree of tumor regression are explained. Diffusion-weighted MRI is a new non-radiation diagnostic technique in oncology which does not require intravenous administration of contrast media. It provides additional valuable information in this cohort of patients. The advantages and disadvantages of diffusion MRI are discussed.

Key words: cervical cancer, diffusion-weighted MRI, apparent diffusion coefficient, radiation therapy, tumor response.

Введение

В Республике Беларусь рак шейки матки (РШМ) занимает шестое место в структуре онкологической заболеваемости женщин и второе после рака тела матки среди злокачественных опухолей половых органов [1]. Стандартом лечения больных местно-распространенным РШМ является химиолучевая терапия (ХЛТ). Магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает высокой контрастной разрешающей способностью, что делает ее одним из лучших методов лучевой диагностики опухолей женских половых органов. Основная роль при визуализации опухолей шейки матки принадлежит T2-взвешенным изображениям (ВИ), на которых РШМ имеет промежуточную интенсивность сигнала. Критерием эффективности лучевой терапии (ЛТ) является исчезновение патологического очага и восстановление нормальной структуры шейки. Вместе с тем, после лечения к собственно опухолевым изменениям МР-сигнала присоединяются посттерапевтические, что нередко затрудняет оценку степени регрессии опухоли [2].

Новой методикой лучевой диагностики в онкологии является диффузионно-взвешенная МРТ, или диффузионно-взвешенное исследование (ДВИ). Принцип метода заключается в количественной оценке диффузии молекул воды в тканях. Клеточные мембраны служат естественным ограничителем свободной диффузии. Поэтому гиперцеллюлярные ткани, в том числе солидные злокачественные опухоли, характеризуются сниженной диффузией, что проявляется повышением сигнала на изображениях с высоким значением фактора диффузии b и снижением сигнала на картах измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). ДВИ не только улучшает визуализацию злокачественных опухолей, но и позволяет оценить степень диффузии в них количественно – с помощью определения ИКД. При эффективном лечении количество клеток в злокачественной опухоли уменьшается, что ведет к повышению диффузии и увеличению ИКД [3, 4].

Целью данной работы было оценить полезность визуального анализа ДВИ по сравнению с T2-ВИ при установлении степени регрессии опухоли после ЛТ РШМ.

Материалы и методы

В исследование включены 47 женщин, получивших ЛТ по поводу РШМ в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2008 по 2010 гг. Всем женщинам выполнялась МРТ органов таза с ДВИ до начала и через 1–2 месяца после окончания лечения. Одна женщина исключена из-за выраженных артефактов на диффузионных изображениях до начала лечения. Таким образом, в анализируемую группу вошли 46 женщин. Возраст пациенток составил 24–75 лет (в среднем 51,5 года). У 43 верифицирован плоскоклеточный рак, у 3 – аденокарцинома. Клинически установленная стадия IB – у 2 женщин, IIA – 2, IIB – 9, IIIB – 32, IVA – 1. Шести пациенткам проведена сочетанная ЛТ по непрерывному курсу, остальным 40 – по расщепленному с 2–3-недельным перерывом в середине лечения. У 27 женщин ЛТ дополнена внутривенной химиотерапией в конкурентном режиме.

МРТ органов таза проводили на сканере MAGNETOM Avanto фирмы «Сименс» (Эрланген, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Получали T2-ВИ в трех плоскостях и T1-ВИ в трансверсальной плоскости. Подробнее методика сканирования описана в наших предыдущих публикациях [5, 6]. Диффузионно-взвешенную МРТ выполняли с использованием эхопланарной импульсной последовательности с подавлением сигнала от жира со следующими техническими параметрами: диффузионный градиент в трех ортогональных плоскостях, значения фактора диффузии b 0, 500 и 1000 с/мм², время повторения 5400 мс, время эха 106 мс, толщина среза 5 мм, расстояние между срезами 1 мм, поле обзора 230 × 230 мм, матрица реконструкции 128 × 128, количество повторений – 3, количество срезов – 30, время сканирования – 2 минуты. Поле обзора ДВИ