



НАУЧНЫЙ АЛЬМАНАХ

Первого Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета
имени академика И.П. Павлова

ВЫПУСК № 8
2017 год

Новости Управления научных исследований	3
Профессиональный опыт	6
Медицина в современном обществе	23
Международное сотрудничество	25
Из истории медицины	27
Новости мировой медицины	38
План научно-практических мероприятий	41

Организация научных работ по грантам в Первом СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова



*Светлана Александровна Данишевская,
ведущий документовед информационно-аналитического отдела
Управления научных исследований*

Ежегодно в России объявляется более 20 крупных конкурсов на проведение научных исследований. Основными организаторами являются:

1. Министерство образования и науки РФ. Сумма гранта одного из наиболее крупных конкурсов составляет 90 млн руб.
2. «Российский фонд фундаментальных исследований». Сумма гранта варьируется от 400 тыс. до 6 млн руб.
3. Российский научный фонд. Сумма гранта составляет 4–6 млн руб. в год.
4. Комитет по науке и высшей школе Санкт-Петербурга проводит ряд конкурсов для студентов, аспирантов, молодых ученых – конкурс бизнес-идей, конкурс на лучший инновационный проект.

Информация о проведении гранта размещается минимум за месяц до окончания приема заявок. По грантам Правительства РФ и Президента РФ информация о приеме заявок поступает за 6 месяцев. Данную информацию Управление научных исследований рассылает руководителям научных подразделений, ответственным за научную работу.

Неотъемлемой частью заявки является смета.

Основными статьями по расходованию средств гранта являются:

- оплата труда;
- закупка расходных материалов;
- закупка оборудования;
- закупка услуг сторонних организаций.

Основные сложности при подаче заявки на конкурс, которые возникают у сотрудников Университета, как правило, связаны с ее подготовкой в крайний срок. В результате не остается времени на согласование сметы и, окончательный этап, подписание заявки руководителем организации.

Если грант получен, первое, что необходимо сделать – заключить соглашение (договор) на выполнение научно-исследовательской работы из средств гранта. Для этого нужно обратиться в Управление научных исследований, где вам помогут оформить все документы и получить требуемые согласования.

Для выполнения работ по грантам Российского фонда фундаментальных исследований было разработано положение о расходовании средств грантов, выделенных федеральным государственным бюджетным учреждением «Российский фонд фундаментальных исследований» для выполнения работ по научным проектам, получателями которых являются сотрудники ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Основной целью создания данного положения является регулирование отношений, возникающих между сотрудниками ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, получившими грант на проведение конкретных научных исследований, и ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Ключевым пунктом этого положения является сведение о заключении между Грантополучателем и ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России договора на оказание услуг по сопровождению проекта. При заключении договора составляется смета расходов по гранту в рамках указанного договора.

Также предусмотрено следующее:

1. Университет обеспечивает условия для выполнения Проекта, производит расчеты по поручениям Грантополучателя, заключает договоры с третьими лицами.
2. Грантополучатель является заказчиком работ Университета и оплачивает его услуги согласно смете в размере, который оговаривается в условиях гранта.
3. Выплата средств гранта производится на основании Поручения Грантополучателя о выплате денежных средств по гранту. Платежи и выдача наличных денежных средств (на компенсацию трудовых затрат, затрат и т.п.) осуществляются путем перечисления на карту Грантополучателя в соответствии с «Перечнем допускаемых «Российским фондом фундаментальных исследований» расходов гранта, выделяемого победителям конкурса инициативных научных проектов», утвержденным решением Бюро Совета Фонда.
4. По окончании выполнения работ по Проекту подписывается акт приемки оказанных Университетом услуг согласно двустороннему договору между Университетом и Грантополучателем.

Перечень основных ежегодных конкурсов:

1. Министерство образования Российской Федерации

Конкурс на получение грантов Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских образовательных организациях высшего образования.

Гранты президента.

2. «Российский фонд фундаментальных исследований»

Конкурс научных проектов, выполняемых молодыми учеными под руководством кандидатов и докторов наук в научных организациях Российской Федерации.

Конкурс 2016 года инициативных научных проектов, выполняемых молодыми учеными («Мой первый грант»).

Конкурс проектов фундаментальных научных исследований, проводимый РФФИ.

Конкурс проектов фундаментальных научных исследований, выполняемых молодыми учеными – докторами или кандидатами наук, в научных организациях Российской Федерации в 2016-2018 годах.

Конкурс проектов организации российских и международных молодежных научных мероприятий, проводимый РФФИ.

Конкурс 2017 года проектов фундаментальных научных исследований, проводимый совместно РФФИ и Национальным институтом онкологии США.

Конкурс 2017 года проектов фундаментальных научных исследований, выполняемых молодыми учеными (Конкурс прорывных идей «Эврика!»).

3. Российский научный фонд

Конкурс на получение грантов по приоритетному направлению деятельности РНФ «Проведение исследований международными научными коллективами» (совместно с Немецким научно-исследовательским сообществом DFG).

Конкурс на получение грантов по приоритетному направлению деятельности РНФ «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами».

4. Комитет по науке и высшей школе

Конкурс бизнес-идей, научно-технических разработок и научно-исследовательских проектов под девизом «Молодые. Дерзкие. Перспективные».

Гранты для студентов, аспирантов вузов и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга.

Субсидии молодым ученым, молодым кандидатам наук вузов и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга.

Гранты Санкт-Петербурга в сфере научной и научно-технической деятельности.

Конкурс на лучший инновационный проект в сфере науки и высшего профессионального образования.

«Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова». Новый взгляд на старый журнал



Максим Борисович Хрусталеv,
ответственный секретарь редакции журнала
«Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова»

Научно-практический журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» является продолжением «Ученых записок ИЛМИ», издававшихся с 1944 года.

В последние годы качество журнала, к сожалению, заметно снизилось – рецензирование статей, как и их рецензирование, носило формальный характер, рецензента для своих публикаций авторам предлагалось искать самостоятельно.

Официально журнал соответствовал требованиям ВАК для публикаций основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук; вместе с тем, его библиометрические показатели стремились к нулю, а само издание многие относили к разряду «мусорных».

В этом году появился официальный сайт «Ученых записок СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» – www.sci-notes.ru. Серьезные изменения претерпела редакционная политика. Была подключена система электронной редакции, благодаря которой через личный кабинет автор может наблюдать весь процесс прохождения статьи от момента ее загрузки, рецензирования и до принятия к печати. Автор также может получить замечания рецензента по своей публикации и внести необходимые исправления, при этом сохраняется анонимность процесса рецензирования. К самому рецензированию работ привлечены наши университетские коллеги, а также коллеги из США и Израиля.

С 2017 года изменен в соответствии с современными требованиями и дизайн журнала. Установлены более жесткие требования к формату статей: обязательной станет структура IMRAD (Introduction, Methods, Results, and Discussion – введение, методы, результаты и обсуждение). Будут установлены новые требования к объему и оформлению.

Обязательной стала проверка работ с помощью системы «Антиплагиат», что оказалось неожиданным для некоторых авторов, которым было отказано в публикации. Уже сегодня журнал индексируется в ряде российских и международных баз публикаций, в том числе в eLibrary, Соционет, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory и других. В ближайшее время планируется подача заявки для включения публикаций нашего журнала в тематические коллекции EBSCO и ProQuest и другие.

Для авторов статей разработаны правила, которыми необходимо руководствоваться при направлении статьи в редакцию. Подробно с ними можно ознакомиться на сайте журнала в разделе «Авторам».

The screenshot displays the website for the journal "Uchenye Zapiski" (Scientific Notes). At the top, there is a header with the journal's title in Russian and English, the ISSN number (1607-4181), and a "Личный кабинет" (Personal account) section. Below the header is a navigation bar with links for "Главная" (Home), "О журнале" (About the journal), "Мой кабинет" (My account), "Поиск" (Search), "Свежий номер" (New issue), "Архив" (Archive), "Новости" (News), and "Авторам" (For authors). The main content area features a search bar, a "Писать" (Write) button, and a list of articles. One article is highlighted: "Результаты первичного эндотелиального ангиогенеза в опухолевом сосудистом микроциркуляторе" by A. P. Duzhina et al. (2016). Another article is "ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ НА ФОНЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОСТИ" by A. N. Pavlov et al. (2016). The website also includes a "Популярные статьи" (Popular articles) section and a "Получить журнал" (Get the journal) button. At the bottom, there is contact information for the journal office and a copyright notice.

Метаболический синдром и эфферентная терапия



*Валерий Александрович Воинов,
заведующий отделением гравитационной хирургии крови
клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких
Научно-клинического исследовательского центра, профессор*

Метаболический синдром, или синдром инсулинорезистентности, закономерно сопровождается не только нарушением толерантности к глюкозе и развитием сахарного диабета второго типа, но также дислипидемией с висцеральным типом ожирения, артериальной гипертензией и протромботическим статусом. Более того, метаболический синдром практически является ранней стадией развития сахарного диабета второго типа. Имеет распространение от 2,5 до 3,8% в популяции с удвоением числа больных каждые 10–15 лет. Среди лиц старше 70 лет сахарный диабет встречается уже в 10% случаев. Если в конце 20 века больных диабетом на Земле насчитывалось 135 миллионов человек, то к 2025 году их число возрастет до 300 миллионов, более чем в два раза. В России около 10 миллионов больных диабетом.

При прогрессии ожирения развивается цепь взаимозависимых процессов. Так, адипоциты способствуют выходу жирных кислот из хиломикронов, которые, в свою очередь, усиливают выход триглицеридов из адипоцитов. Хиломикроны воздействуют и на клетки эндотелия, и триглицериды в них быстро гидролизуются липопротеин-липазой. Развивающаяся дислипидемия с накоплением липопротеидов низкой плотности, апо-В, триглицеридов, неэстерифицированных жирных кислот способствует развитию инсулинорезистентности, что и замыкает данный порочный круг.

При этом на первом этапе, при сохранении β -клеток, возможна и гиперпродукция инсулина, компенсирующая инсулинорезистентность. Имеются свидетельства, что гиперинсулинемия, связанная с нарушением метаболизма липидов, в свою очередь, также способствует как возрастанию уровня триглицеридов (более 2,5 ммоль/л), так и снижению липопротеидов высокой плотности с возрастанием тенденции к артериальной гипертензии. Гиперинсулинемия связана также и с увеличением толщины артериальной стенки. Более высокий уровень холестерина и триглицеридов создают благоприятную почву и для развития желчнокаменной болезни.

Ожирение способствует накоплению липидов и в «нежировых» тканях, приводя к их дегенерации. Это относится к развитию жирового гепатоза вплоть до цирроза печени. Свободные жирные кислоты вместе с триглицеридами накапливаются в клетках паренхимы различных органов, включая кардиомиоциты, гепатоциты, β -клетки поджелудочной железы, что приводит к их хронической дисфункции.

У больных с сердечно-сосудистыми болезнями, коронарной болезнью и инфарктом миокарда обнаруживают повышенный уровень «ингибитора 1 активатора плазминогена» (ИАП-1). При синдроме инсулинорезистентности с ожирением этот показатель также возрастает, поскольку ИАП-1 формируется и выделяется адипоцитами, причем в большей степени висцеральными, нежели подкожными. Уровень ИАП-1 также повышен и у больных с синдромом Кушинга и получающих глюкокортикостероиды.

Интересно, что нарушения сосудистой реактивности и появление биохимических маркеров активации клеток эндотелия (эндотелин-1, фактор Виллебранда, растворимые молекулы адгезии клеток эндотелия и межклеточной адгезии) наступают очень рано у лиц с риском развития диабета второго типа, еще на стадии нормальной толерантности к глюкозе и отсутствия резистентности к инсулину.

У лиц с «центральной» типом ожирения, высоким уровнем общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности, повышенным артериальным давлением риск поражения сосудов возникает еще при «додиабетическом» (менее 6,1 ммоль/л) уровне глюкозы. При этом, как в додиабетической фазе, так и в момент установления диагноза диабета часто можно определить наличие коронарной болезни сердца. При анализе 5522 больных 55 лет и старше с диабетом определяется четкая связь метаболического синдрома и с венозными тромбозами глубоких вен и легочных сосудов с частотой 0,30–0,40 в течение пятилетнего срока наблюдения.

При метаболическом синдроме возрастает риск и частота ишемических инсультов. В таких случаях больных около 60%, в то время как среди других неврологических больных их было около 20%. Особенно им подвержены женщины, страдающие метаболическим синдромом. То же можно сказать и о риске ишемической болезни сердца, особенно в старшей возрастной группе, который вдвое возрастает у мужчин и в пять раз выше у женщин. У мужчин при метаболическом синдроме чаще развивается гипогонадизм с сексуальными и эректильными дисфункциями.

Расстройства микроциркуляции при диабете усугубляются более высокой вязкостью крови, обусловленной увеличением содержания фибриногена, фибронектина, фактора Виллебранда, С-реактивного белка.

В настоящее время распространенность метаболического синдрома приобретает характер эпидемии, особенно с дебютом в детском возрасте, что в дальнейшем приводит к более раннему развитию атеросклероза. В частности, в США ожирением страдает до 30% взрослых, а за последние 20–30 лет в два-три раза возросло и число детей с избыточной массой тела. Более высокий риск сердечно-сосудистых болезней при сахарном диабете второго типа связывают с накоплением липопротеидов низкой плотности и триглицеридов на фоне снижения липопротеидов высокой плотности, являющихся антиатерогенным фактором.

Одной из причин гиперпродукции липопротеидов очень низкой плотности при этом является как резистентность к инсулину, так и снижение активности липопротеид-липазы на фоне повышенного уровня глюкозы. После операций аортокоронарного шунтирования у больных с гипергликемией и инсулинорезистентностью отмечается более интенсивное прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Исследования показали прямую зависимость степени инсулинорезистентности с нарастанием периферического сосудистого сопротивления, артериального давления и снижения кровотока по периферическим сосудам. Обнаружена также и существенная связь между нарушением толерантности к глюкозе и сосудистой деменцией. Наличие сахарного диабета второго типа в возрасте 55 лет снижает ожидаемую индивидуальную продолжительность жизни примерно на пять лет.

При данном синдроме обнаруживаются более выраженные подъемы артериального давления и сосудистого сопротивления в стрессовом состоянии. Такая гиперреактивность является маркером будущей артериальной гипертензии у еще нормотензивных, но гиперинсулинемических больных с ожирением. Диабет второго типа и гипертензия часто связаны между собой. В возрасте 45 лет около 40% таких больных имеют гипертензию, а в 75 лет – уже 60%. Она же, в свою очередь, усиливает риск сердечно-сосудистых болезней, ретинопатии и микроальбуминурии при сахарном диабете второго типа.

Имеется определенная зависимость содержания инсулина и уровня триглицеридов. У больных сахарным диабетом, которых лечат без инсулина, концентрация триглицеридов в крови возрастает. Инсулин способствует снижению их уровня. Большинство больных инсулиннезависимым диабетом резистентны к инсулину и для компенсации могут иметь хроническую гиперинсулинемию, что увеличивает продукцию триглицерид-содержащих липопротеидов.

Изменения могут отражать баланс многих процессов – от возрастания количества неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) до возбуждения внутрипеченочных процессов продукции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Удаление последних осуществляется липопротеидлипазой, активность которой и увеличивает содержание в крови инсулина. Однако продукты деградации триглицеридов являются атерогенными, поэтому возрастание интенсивности такой деградации у больных диабетом увеличивает риск атеросклероза.

В этих условиях липидемия после приема жирной пищи увеличивает активность как липазы печени, так и эфиров холестерина. Данные факторы также способствуют формированию мелких частиц ЛПНП – главных атерогенных агентов. В последние годы было показано влияние TNF- α на метаболизм липидов и глюкозы. Жировая ткань является важным источником продукции эндогенного TNF- α , а экспрессия этого цитокина возрастает при ожирении, что, в свою очередь, способствует развитию резистентности к инсулину при диабете второго типа. Возрастание уровня кетонных тел способствует большей интенсивности перекисного окисления липидов и гидроксильных радикалов как в эндотелии сосудов, так и в эритроцитах при диабете первого типа, что способствует развитию сосудистых осложнений.

Ожирение сопровождается метаболическими расстройствами в разных тканях. В частности, нарастает содержание выделяемого в кишечнике эндотоксина (липополисахарида), что запускает ряд провоспалительных и оксидативных процессов, своего рода «метаболическая эндотоксемия».

Попытки использования препаратов, направленных против гиперхолестеринемии, могут приводить и к ряду побочных осложнений. Так, при лечении статинами у больных диабетом второго типа значительно, чем у больных без диабета, снижалось содержание антиатерогенных ЛПВП, а также повышалась концентрация триглицеридов. Кроме того, гиполипидемический эффект от лечения статинами приводит к таким осложнениям, как повышение активности трансаминаз печени в несколько раз и рабдомиолизу с повышением креатининфосфокиназы (КФК) с признаками нарастающей мышечной слабости, что нередко вынуждает прерывать курсы лечения.

Диета, медикаментозная терапия, инсулин позволяют удерживать уровень сахара в крови, однако не предотвращают его колебаний, что приводит к целому ряду вторичных метаболических расстройств, главным образом – сосудистых. При этом одной из причин ангиопатий при сахарном диабете является повышение агрегационной способности тромбоцитов, которая зависит не столько от величины концентрации сахара в крови, сколько от иных патологических продуктов, влияющих на мембрану тромбоцитов.

Продолжительная гипергликемия приводит к гликации белков. Гликация коллагена может провоцировать атерогенез поступлением липопротеидов во внеклеточный матрикс, делая его более подверженным к окислительной модификации. Конечные продукты этого процесса гликации белков способствуют миграции моноцитов и экспрессии макрофагов, что является важным механизмом развития ранней стадии атерогенеза. Конечные продукты неэнзиматической гликации являются одними из токсических факторов, определяющих развитие сосудистых осложнений при диабете. Среди них можно отметить пиралин (pyraline), возникающий при взаимодействии

глюкозы с аминогруппами протеинов. Одним из последствий его воздействий является подавление фагоцитарной активности, предрасполагающее к инфекционным осложнениям, также характерным для диабета.

Исследования последних лет показывают, что при диабете развивается «оксидантный стресс». В результате снижения антиоксидантного статуса возрастает продукция свободных радикалов, энзиматические расстройства, что во многом определяет вторичные органические осложнения при заболевании. Даже при нормальном уровне липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) могут выявляться маркеры их оксидации, такие как антитела к окисленным ЛПНП и ЛПНП-содержащие иммунные комплексы, что представляется фактором, предрасполагающим к развитию поражений коронарных сосудов.

Наблюдаемое в клинике быстрое прогрессирование ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом во многом определяется более высокой окислительной модификацией липопротеидов на фоне интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Тем не менее, попытки улучшить состояние сосудов с помощью длительного приема антиоксидантов (витамина Е) не приводили к желаемому результату.

При диабете возрастает и продукция супероксидов моноцитами, что, возможно, связано с гипертриглицеридемией. Подверженные окислительному модифицированию липопротеиды становятся иммуногенными, что приводит к образованию циркулирующих липопротеидных иммунных комплексов, способствующих прогрессированию атеросклероза в результате формирования «пенистых клеток» – макрофагов, поглотивших эти иммунные комплексы и стимулирующих атерогенные иммунные механизмы в стенках артерий. Кроме того, имеется связь диабета с возрастающей склонностью к тромбозам на местах атероматозных поражений. При диабете возрастают адгезивность и агрегация тромбоцитов, а также уровни различных факторов коагуляции и ингибиторов антикоагулянтного тканевого плазминогена, что и способствует потенциально прокоагулянтному состоянию.

Окклюзионные заболевания сосудов с нарушениями как центрального, так и периферического кровообращения являются почти постоянными и достаточно тяжелыми спутниками диабета. По данным национальной комиссии США по сахарному диабету, такие больные в 25 раз чаще слепнут, в 17 раз чаще страдают болезнями почек, в пять раз чаще поражаются гангреной конечностей, в два раза – болезнями сердца, а ожидаемая продолжительность жизни на 30% короче.

Синдром «диабетической стопы» встречается у 15% из 200 миллионов больных диабетом во всем мире. В когортном исследовании, проведенном в г. Турку (Финляндия) за период с 1998 по 2002 годы, частота ампутаций как выше, так и ниже колена, при окклюзивных заболеваниях артерий нижних конечностей составила 24,1 на 100 000 населения за один год. В таком же исследовании, охватывающем Францию, необходимость ампутаций нижних конечностей возникла у 15 353 человек, среди которых 7 955 были больны диабетом. Нередко наблюдается развитие «диабетической» гангрены дистальных сегментов нижних конечностей. Беспокоят субъективные жалобы на ломоту в теле и боли в мышцах. В патогенезе этих расстройств определяющую роль играет отложение сорбитола в периферических нервах с активизацией так называемого полиолового шунта, что снижает интраневральный кровоток и приводит к хронической гипоксии с функциональными и структурными нарушениями в нервных стволах. Возникают условия и для сегментарной демиелинизации нервных волокон с замедлением скорости проведения нервного возбуждения.

В последнем случае частота ампутаций составила 378 на 100 000 населения. При этом их необходимость была в двенадцать раз выше у больных диабетом, чем в других случаях. Частота высоких ампутаций при этом достигает 30%. Причем в 40% случаев ампутации проводились больным, у которых ранее не было отмечено признаков нарушений артериального кровообращения нижних конечностей, и основной причиной становились диабет и полинейропатия.

Риск развития поражений коронарных сосудов при диабете в 10–20 раз выше, а летальный исход после инфаркта миокарда у таких больных в два раза выше, чем у лиц без диабета. Коронарная баллонная ангиопластика у больных диабетом таит больший риск развития рестенозов и смертности. После коронаропластики через пять лет выживает 86% больных, но только 74% диабетиков. Увеличивается риск окклюзии шунтов, возрастает необходимость проведения повторных операций на коронарных сосудах. У больных диабетом наступают нарушения мозгового кровообращения, прогрессирующие по мере увеличения продолжительности болезни.

Диабетическая ретинопатия приводит к безвозвратной потере зрения. Сахарный диабет является ведущей причиной слепоты среди трудоспособного населения. В США ежегодно число вновь ослепших больных с диабетической ретинопатией увеличивается на 8 тысяч человек, а в Германии в результате диабетической ретинопатии частота слепоты достигает 2,01 на 100 тысяч населения. При этом изменения сетчатки в разные сроки от начала заболевания сахарным диабетом обнаруживаются в 98,8%(!) случаев. При этом обнаруживают и пролиферацию сосудов по типу хориовитреальной неоваскуляризации стекловидного тела как одного из проявлений пролиферативной диабетической ретинопатии. У таких больных значительно чаще, чем в контрольных группах, обнаруживались аутоантитела к фосфатидилэтаноламину. Кроме того, в этих случаях возрастает содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) во внутриглазной жидкости, который, помимо стимуляции ангиогенеза, способствует и повышенной проницаемости сосудов с пропотеванием белков плазмы и организацией экстравазального фибринового геля. При этом роль VEGF в патогенезе диабетической ретинопатии считается ключевой.

Наступающая полинейропатия сопровождается нарушениями как двигательных, так и чувствительных нервных волокон, а также элементов вегетативной системы. Двигательная нейропатия является причиной мышечной слабости, атрофии и парезов. Сенсорная нейропатия приводит к ослаблению «сторожевой» чувствительности к боли, сдавлению и термическим повреждениям. Поэтому мелкие травмы остаются незамеченными. Больной не реагирует на длительные сдавления, даже обувью, что нарушает питание отдельных участков нижней конечности. Вегетативные расстройства сопровождаются состоянием, аналогичным симпатэктомию с функциональными нарушениями микроциркуляции. Все это резко повышает риск развития трофических язв и гангрены участков стопы.

Образовавшиеся трофические язвы, как правило, не имеют тенденций к заживлению, прогрессируют и неминуемо ведут к ампутации не только стопы, но и голени, а нередко и бедра. При этом более чем у половины таких больных в течение последующих пять лет возникает необходимость ампутации и контралатеральной конечности. В США, где диабетом страдают около 16 миллионов человек, ежегодно производится 50–60 тысяч ампутаций конечностей.

Проксимальная диабетическая нейропатия сопровождается выраженным болевым синдромом вследствие воспалительных поражений нервов у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом второго типа в возрасте старше 50 лет. Сильные боли не всегда поддаются стероидной и цитостатической терапии. Такая симметричная сенсорная нейропатия связана с целым спектром структурных изменений в периферических нервах, включающих дегенерацию аксонов, паранодальную демиелинизацию с потерей миелиновых волокон. Последнее, возможно, происходит вследствие отмирания дистальных аксонов в результате фосфорилиции их протеинов.

Диабетическая микроангиопатия характеризуется нарушением структуры базальной мембраны капилляров, отложением липопротеидов низкой плотности в стенке сосудов и пролиферацией там гладкомышечных клеток. Сопутствующая нейропатия способствует сужению артериол и прекапилляров с возрастанием потока крови по артериовенозным шунтам, что еще более обедняет питание и газообмен периферических тканей. Это сопровождается усилением циркуляции крови в коже с повышением температуры ее поверхности. Поэтому, наряду со снижением чувствительности из-за нейропатии, могут встречаться жар и жжения кожи стоп, ночные боли.

Выявлена достаточно четкая связь диабета и атеросклероза. При этом происходит формирование антитканевых аутоантител (антисосудистых и «склеротических») и циркулирующих иммунных комплексов, накопление комплемента и его С3-фракции. Если диабет сопровождается и артериальной гипертензией, описанные иммунологические расстройства протекают еще более интенсивно и способствуют атеросклеротическим поражениям как периферических, так и коронарных сосудов. При этом иммунологические сдвиги предшествуют клиническим сосудистым проявлениям.

Следует иметь в виду, что одним из основных патогенетических механизмов развития атеросклероза считается окисление липопротеидов низкой плотности, переводящее их в форму, доступную для захвата макрофагами с последующей генерацией последними цитокинов и других биологически активных молекул, которые привлекают Т-клетки с увеличением адгезии их к эндотелию. Гипергликемия, увеличивая прооксидантный статус, активирует, таким образом, атерогенез с возрастанием риска сосудистых поражений.

По данным патоморфологических исследований, атеросклероз коронарных артерий у диабетиков обнаруживается в 1,7 раз чаще у мужчин и в 2,7 раз чаще у женщин, поражения мозговых сосудов – в 2,7 и 3,8 раз чаще, а патология сосудов нижних конечностей – в 4 и 6,4 раз чаще соответственно. Диабетики в 2–5 раз чаще недиабетиков умирают от атеросклероза. Однако чрезвычайно долго атеросклеротические изменения сосудов протекают до появления первых симптомов их поражения.

Эндотелий сосудов при диабете имеет меньшие способности для синтеза вазодилаторов и производит больше вазоконстрикторов и прокоагулянтов. Эти особенности усугубляют сосудистые расстройства при диабете – ретинопатии, нейропатии и ишемии. В частности, эндотелий сосудов при диабете второго типа обладает меньшей способностью синтеза NO, что способствует развитию локальной вазоконстрикции. Нарушения кровообращения из-за сужения просвета сосудов усугубляются возрастанием склонности к тромбообразованию. Ведущую роль в этом играет наблюдаемая при сахарном диабете активация тромбоцитов с освобождением их микрочастиц и прокоагулянтов.

Этот механизм играет важную роль и в патогенезе диабетической нефропатии, зачастую приводящей к тяжелой почечной недостаточности, вплоть до необходимости прибегать к гемодиализу. Диабетическая нефропатия вышла на одно из первых мест среди причин терминальной почечной недостаточности. Больных сахарным диабетом в Европе и США сейчас около половины среди подвергнутых гемодиализу. Прямая токсичность повышенных концентраций глюкозы для структур нефрона с сопутствующими нарушениями липидного обмена (часты отложения липидов в почках) и последующими склеротическими изменениями клеток мезангиума, вместе с отложениями циркулирующих иммунных комплексов, лежат в основе поражений почечной паренхимы при диабете.

В последние годы обратили внимание на роль «сосудистого эндотелиального фактора роста» как многофункционального цитокина, известного также как фактор сосудистой проницаемости, в развитии микро- и макроваскулярных осложнений при диабете и, в частности, диабетической ретинопатии и нефропатии. Если для сахарного диабета первого типа характерным является иммунокомплексный гломерулонефрит, то для диабета второго типа – атеросклеротический нефроангиосклероз.

Вследствие возрастания проницаемости сосудов при нефропатии наиболее ранним сигналом развития такой патологии является обнаружение микроальбуминурии (концентрация – 30–200 мг/л или экскреция со скоростью 20–200 мкг/мин), которую можно выявить у 29–41% диабетиков при длительности болезни более 5–7 лет. 70% диабетиков с микроальбуминурией страдали и артериальной гипертензией, что усиливает связь диабета и нефропатии. В США, кроме миллиона больных сахарным диабетом первого типа и 13 миллионов больных сахарным диабетом второго типа, у еще примерно 6 миллионов пациентов эта форма диабета остается недиагностированной. Это происходит вследствие все еще не налаженной скрининговой диагностики микроальбуминурии, предшествующей протеинурии, поэтому представляется целесообразным ее измерение радиоиммунным или иммуноферментным методами, способными замерить уровни 30–200 мг/л.

У больных с гиперинсулинемией при сахарном диабете второго типа выявлен больший риск развития болезни Альцгеймера (7,5% против 1,4% у лиц с нормальным содержанием инсулина). Возможно, это связано со стимулирующим влиянием гликопротеинов на развитие невритных бляшек, характерных для болезни Альцгеймера.

Сахарный диабет второго типа встречается в 10–20 раз чаще инсулинозависимого. Сердечно-сосудистые болезни – болезни коронарных и периферических сосудов, инсульт – наиболее частые причины смерти и заболеваемости среди таких пациентов. Учитывая высокий уровень распространенности сахарного диабета второго типа и тяжесть его осложнений, становится понятно, почему в 2002 году в США на его лечение было потрачено более 90 миллиардов долларов.

Таким образом, наличие как иммунных, так и метаболических сдвигов при этой форме диабета делают обоснованным использование эфферентной терапии на всех этапах формирования болезни – терапии, направленной на удаление таких метаболитов, которые из-за крупных их размеров не выводят почки. Их можно удалить только вместе с жидкой частью крови – плазмой, методом плазмафереза («аферезис» по-гречески и латинское *efferens* – удаление). И действительно, многочисленные работы указывают на благоприятные результаты такого лечения, его корригирующее влияние на углеводный, липидный обмены, коагуляционные факторы у больных сахарным диабетом, особенно в сочетании с ИБС. Включение курсов плазмафереза при такой вторичной дислипидемии при сахарном диабете позволяло более существенно снижать уровень холестерина до $4,03 \pm 0,38$ ммоль/л ($p = 0,025$), липопротеидов низкой плотности до $2,78 \pm 0,28$ ($p = 0,017$) и коэффициента атерогенности до $3,31 \pm 0,63$ ($p = 0,028$). При этом улучшается чувствительность к лекарственным препаратам, в том числе сахароснижающим.

С помощью плазмафереза удаляются индукторы агрегации клеток крови (фибронектин, фактор Виллебранда, фибриноген, тромбоспондин). Описывали восстановление расстройств микроциркуляции после курсов плазмафереза с увеличением дистанции безболевого ходьбы, заживлением трофических язв или отсрочкой ампутаций при гангренах пальцев стопы. Это подтверждает и наш собственный опыт использования мембранного плазмафереза при диабетических ангиопатиях.

Систематическое проведение курсов плазмафереза два раза в год позволит задержать прогрессирование диабетической ретинопатии. Плазмаферез позволяет уменьшить количество геморрагий сетчатки глаза у 40,5% больных, у 85% повысить остроту зрения с исчезновением «тумана» и «мушек» перед глазами, у 14% больных на 5–7 градусов расширить поля зрения на фоне улучшения микроциркуляции бульбарной конъюнктивы с исчезновением сладж-синдрома, увеличением скорости кровотока и восстановления его непрерывности, уменьшения периваскулярного отека, существенного снижения уровней холестерина, триглицеридов, фибриногена.

Эфферентная терапия, по существу, является единственным способом коррекции этих осложнений – ликвидации вторичных метаболических расстройств. Только с помощью плазмафереза можно удалить многочисленные повреждающие факторы, такие как ЦИК, гликопротеины, липиды, мочевую кислоту, эндотелины, антитела к инсулину и другие. Плазмаферез при сахарном диабете приводит к уменьшению жажды, полиурии, кожного зуда, снижению уровня гликемии, глюкозурии, улучшению реологии крови и микроциркуляции и, что особенно важно, повышению чувствительности клеточных рецепторов к инсулину. Процедура показана и больным с развернутой картиной болезни для предотвращения ряда вторичных осложнений диабета.

Несколько слов о методах плазмафереза. За рубежом, как правило, используется плазмообмен с удалением практически всего объема циркулирующей плазмы, что требует возмещения таким же объемом свежзамороженной донорской плазмы. Это таит угрозу аллергических реакций и занесения различных вирусных инфекций, поскольку в службе крови определяются далеко не все их виды. Конечно, это повышает стоимость такой процедуры, а использование аппаратов, распространенных на западе, с большими объемами первичного заполнения делает ее и достаточно рискованной с точки зрения развития нестабильной гемодинамики, требуя длительного мониторингового контроля в отделениях интенсивной терапии.

В начале 1990-х годов в Университете были разработаны и миниатюрные плазмодифильтеры, и методы мембранного плазмафереза с подключением аппарата к обычным периферическим венам. При этом удаляется лишь такой объем плазмы (0,8–1,0 л), который можно восполнить только кристаллоидами. В этом случае требуется курс из четырех таких процедур, проводимых через день, что в итоге все равно позволяет удалить от 1 до 1,5 объемов циркулирующей плазмы. Такие процедуры стали совершенно безопасными, без расстройств гемодинамики, что позволяет проводить их не только в крупных специализированных центрах, но и в любых медицинских учреждениях муниципального звена и даже в амбулаторных условиях. Серийный выпуск аппаратов для плазмафереза налажен отечественной компанией, а получение евросертификата качества (CE) сделало их широко востребованными не только в нашей стране, но и в Западной Европе, Азии, Латинской Америке.

Заключение

В приведенных материалах показана исключительная актуальность проблемы метаболического синдрома, учитывая частоту различных его осложнений. При этом главной задачей является не ожидание развернутой картины этих осложнений, а своевременное их предупреждение.

Учитывая неуклонное прогрессирование заболевания и невозможность его предотвратить с помощью лишь медикаментозной терапии, встает вопрос и о превентивном применении методов эфферентной терапии, позволяющей удалить многие вторичные патологические метаболиты с помощью плазмафереза. Показания к нему оправданы даже при первых признаках заболевания.

Клеточная терапия сердца (обзор)



*Александр Сергеевич Немков,
профессор кафедры факультетской хирургии*

История развития учения о регенерации и клеточной терапии сердца

Регенерация (от лат. *re* – повторность, *generatio* – рождение) поврежденного органа, которая существует в животном мире, с давних времен привлекает исследователей с целью воспроизведения этого способа восстановления органа в лечебных целях. Более века назад была выявлена удивительная регенерация хрусталика у тритона (Wolff, 1895). Всем хорошо известна совершенная регенерация хвоста ящерицы после его повреждения и ампутации.

В 1901 году Морган [27] обобщил известные на тот период времени способы регенерации: морфаллаксис и эпиморфоз. В основе морфаллаксиса лежит перестройка, реорганизация клеток и тканей, при этом из части тела возникает целый организм. Это характерно для низших беспозвоночных (амебы, инфузории, гидры, планарии). На более высоких ступенях эволюции (раки, тараканы, аксолотли, тритоны и др.) способность к бесполому размножению и регенерации целого из части исчезает, способность к морфаллаксису резко ограничивается. Регенерация протекает по типу эпиморфоза, в основе – отрастание тканей от наружной или внутренней раневой поверхности. Так, хорошо известны примеры регенерации утраченного хвоста ящерицы, восстановление отсеченной верхушки сердца рыбки данио-рерио (*zebrafish*) практически без рубцевания [31].

Значительно позже был определен еще один вид регенерации – регенерационная гипертрофия (М.А. Воронцова, 1953; М.А. Воронцова, Л.Д. Лиознов, 1957). В основе регенерационной гипертрофии – рост в форме гиперплазии и, главным образом, гипертрофии клеток и структурных единиц остатка резецированного органа.

Л.В. Полежаев в середине 1970-х годов ближе всех подошел к корректной формулировке различных способов регенерации в животном мире, систематизируя уже известные варианты, и дал представление о новом виде репаративной регенерации в форме учения о регенерации путем индукции. По Л.В.Полежаеву, в процессе эволюции изменялись способы репаративной регенерации, причем имело место закономерное уменьшение способности к разрушению и дедифференцировке основных тканей и клеток органа мезодермального происхождения (соединительная ткань, хрящ, кость, мышцы). На самых высших ступенях эволюции (млекопитающие, в том числе – человек) нет ни бесполого размножения, ни способности к регенерации целого животного из части, способность к дедифференцировке и эпиморфозу резко ограничивается или исчезает. Обычно вместо регенерации органов и специфических тканей происходит заживление ран за счет фиброзной ткани, то есть рубцевание. Однако даже при утрате регенерационной способности органов и тканей принципиально возможно вызвать их восстановление. Необходимо только привести в действие эти скрытые, дремлющие факторы. Л.В. Полежаевым экспериментально установлен новый способ регенерации путем индукции, заключающийся в том, что новообразующаяся часть органа возникает под влиянием специфического индуктора из реагирующего материала, находящегося в очаге повреждения и качественно изменяющего направление своей дифференцировки при наличии определенных условий. Л.В. Полежаев пытался использовать различные условия, в том числе химические и биологические агенты для стимулирования регенерации миокарда взрослых млекопитающих: гидролизат миокарда, витамины В₆ и В₁₂, фрагменты ДНК и РНК, АТФ, метилурацил, соединения кобальта и некоторых других препаратов. Он отметил, что в зоне органа, требующей регенерации, появляются малодифференцированные клетки, которые, по его мнению, и обеспечивают восстановление поврежденного органа [4, 5].

В 2013 году в журнале *Nature* была опубликована статья, в которой было описано проведение опыта по изучению регенерации у рыбки данио-рерио в современных условиях. Выявлены стволовые клетки предсердий, которые мигрируют в ответ на травму желудочка и обеспечивают регенерацию верхушки желудочка стволовыми клетками предсердий, которые прошли этапы дедифференцировки и трансдифференцировки и обеспечили заживление травмы желудочков [44]. К настоящему времени новый уровень знаний о стволовых клетках, межклеточных взаимодействиях, о роли цитокинов, в том числе факторов роста на процесс регенерации, позволяет обсуждать процесс репаративной регенерации тканей, в том числе миокарда, более детализировано, однако полного представления регенерационного процесса в сердце не дано и к 2016 году.

Костный мозг как источник стволовых клеток

В начале 20 века великий русский морфолог из Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга А.А. Максимов впервые сформулировал понятие о гемопоэтической стволовой клетке, которая является предшественником всех клеток крови. Стройная теория гемопоэза, включающая в себя понятие первоначальной гемопоэтической стволовой клетки, ее последующей дифференцировки и превращение в зрелые клетки крови, позволила начать применение метода трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток при тяжелых гемобластозах, что в настоящее время с успехом применяется в гематологической практике.

Интерес к использованию не только гемопоэтических, но и негемопоэтических клеток существенно вырос в течение последних десятилетий. Начало этому направлению положено русским гематологом А.Я. Фриденштейном, выделившим из костного мозга популяцию фибробластоподобных клоногенных клеток, так называемых мезенхимных стволовых клеток, способных дифференцироваться в остеогенном, хондрогенном и адипогенном направлениях, что является проявлением мультипотентности [14]. Он предложил идею гемопоэтического микроокружения, образуемого популяциями негемопоэтических клеток в костном мозге.

К настоящему времени в костном мозге выделены гемопоэтические и негемопоэтические клетки. За этой упрощенной классификацией скрывается множество пулов клеток, в том числе стволовых, открытых в течение последних двух десятилетий (таблица 1).

Общее число стволовых клеток в костном мозге составляет менее 1% от всего клеточного состава костного мозга, а отдельные минорные фракции имеют численность сотых и тысячных долей процента от всех ядродержащих клеток.

Центральная роль костного мозга в регенерации клеток крови хорошо известна и используется в лечении тяжелых гематологических заболеваний с помощью трансплантации донорского костного мозга вслед за высокодозной химиотерапией. Роль костного мозга в регенерации соматических органов до сих пор остается неясной.

Большинство органов и тканей обладают собственным большим потенциалом для регенерации при различных повреждениях: так называемые камбиальные клетки, в настоящее время их называют стволовыми органами клетками. Они обеспечивают восстановление поврежденной структуры за счет собственных репаративных возможностей. Наиболее яркий пример – регенерация печени после ее повреждения, высоким регенеративным потенциалом обладают также эпителий кишечника и кожные покровы.

Таблица 1

Клеточный состав костного мозга

Тип клеток	Название
Гемопоэтические клетки-предшественники эритроцитов	Гемопоэтические клетки разной степени зрелости – предшественники эритроцитов: эритробласты, проэритробласты, базофильные эритробласты, полихроматофильные эритробласты, оксифильные эритробласты
Гранулоцитопоэтические клетки	Миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные гранулоциты, сегментоядерные гранулоциты, эозинофилы, нейтрофилы, базофилы
Клетки тромбоцитарного ряда	Мегакариобласты, промегакариоциты, мегакариоциты
Клетки лимфоцитарного ряда	Малодифференцированные клетки моноцитарного ряда, клетки В-лимфоцитарного ряда (разной зрелости)
Клетки сосудистой составляющей	Эндотелиоциты
Клетки стромальной составляющей	Остеогенные, ретикулярные клетки, адвентициальные клетки
Клетки с макрофагальной активностью	Макрофаги, клетки-«кормушки» (специальный тип макрофага, захватывающий Fe ²⁺ и выделяющий эритропоэтин), остеокласты
Стволовые клетки и клетки-предшественники	MAPC – multipotent adult progenitor cells – мультипотентные взрослые предшественники – ранние гемопоэтические предшественники
	MSC – мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки
	EPC – эндотелиальные клетки-предшественники
	MIAMI – клетки (marrow-isolated adult multilineage inducible cells)
	VSELS very small embryonic like stem cells – очень малые эмбриональноподобные стволовые клетки
	RS – 1 RS – 2 rapidly self – renewing быстросамовосстанавливающиеся клетки
	ALDH (br) aldehyde dehydrogenase-bright cells – альдегид-дегидрогеназосветящиеся стволовые клетки

До начала 21 столетия считалось, что сердце не способно к полноценному восстановлению специализированной ткани (так называемый терминально дифференцированный орган) [18]. Было известно, что сердце компенсирует миокардиальную недостаточность прежде всего за счет гипертрофии и гиперплазии кардиомиоцитов, чему было посвящено множество работ в 1970–1980-х годах [43].

Постинфарктные почасовые и посуточные изменения мышечной ткани сердца были хорошо изучены морфологами 20 века прежде всего с точки зрения определения давности инфаркта миокарда. В случае инфаркта миокарда речь шла не о регенерации непосредственно затронутой зоны, а о реакции оставшейся части миокарда в ответ на возросшую нагрузку. Постинфарктной регенерации сердца уделялось внимание лишь в связи с последствиями – через 6–8 недель в инфарцированной зоне формируется плотная рубцовая ткань, которая может истончаться, выпячиваться в виде аневризмы, усугубляя проявления сердечной недостаточности.

Экспериментальные исследования, проведенные на крысах в США D. Orlic et al. в 2001 году, позволили предположить возможность восстановления мышечной ткани сердца за счет делящихся стволовых клеток, введенных в кровотоки после экспериментального инфаркта миокарда. Часть меченых клеток, введенных в системный кровоток, располагалась по периферии инфарцированной зоны [29]. Несколько позже были убедительно показаны митозы кардиомиоцитов, включая различные фазы этого процесса [6].

Множество исследований по оценке эффективности применения стволовых клеток для восстановительного лечения экспериментального инфаркта миокарда были выполнены на животных в течение последнего десятилетия. Чаще всего была использована модель острого инфаркта миокарда (ОИМ) на крысах или экспериментальных свиньях. Основная масса экспериментальных работ подчеркнула возможность усиления регенерации миокарда при использовании различных стволовых клеток: мезенхимальных, гематопоэтических клеток, предшественников эндотелиоцитов, ранних гематопоэтических клеток-предшественников с маркером CD133+ (MAPC), скелетных миобластов, стволовых клеток сердца и т. д. Результаты большинства исследований были весьма вдохновляющими: органы, получившие клеточную терапию, лучше восстанавливались, а животные имели меньшие проявления сердечной недостаточности. После выведения из опыта и при морфологической оценке зоны инфаркта миокарда отмечено отчетливо лучшее заживление с образованием меньшего по размерам рубца, меньшими проявлениями ремоделирования левого желудочка. Гистологические исследования отметили усиленный рост коллатеральных сосудов в зоне повреждения – явления неоангиогенеза, возможно – артериологенеза («перекалибровки сосудов» по Х.К. Аминовой: коллатераль приобретает артериолярную структуру стенки, обеспечивая больший поток крови в ишемизированную зону).

Доказать и продемонстрировать значимый миокардиоцитогенез не удалось, хотя ряд работ отметили наличие GP (green protein) метки или радиоактивной метки (которыми изначально были помечены вводимые стволовые клетки) непосредственно в миокарде, что все-таки позволяет надеяться на существование клеточной кардиомиоцитарной регенерации и найти пути к ее управлению.

Ряд исследователей продолжают эксперименты по поискам наиболее эффективного типа стволовых клеток. В 2006 году группа исследователей из Торонто (Канада) представила данные: не только гематопоэтические клетки и предшественники эндотелиоцитов обеспечивают кардиопротективный эффект при экспериментальном инфаркте миокарда, но и клетки костномозгового происхождения с маркером c-kit⁺ (маркер стволовости, кодирует тирозинкиназный рецептор) оказывают существенное влияние на цитокиновый баланс в пограничной зоне миокарда при экспериментальном инфаркте миокарда за счет увеличения концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), ангиопоэтина-1 и ангиопоэтина-2, что позволяет усилить процессы неоангиогенеза в пограничной зоне и уменьшить проявления инфаркта миокарда [12]. В сроки через четыре недели после ОИМ авторы не нашли клеток костномозгового происхождения в миокарде, в результате чего был сделан вывод об отсутствии вживления костномозговых клеток в восстанавливающийся миокард. Однако дисфункция c-kit⁺ клеток приводила к дилатационной кардиомиопатии, что принципиально говорило о существенной роли клеток, имеющих c-kit⁺ рецептор.

Группа патофизиологов из США во главе с P. Anversa провела исключительно важное исследование сердец восьми пациентов, умерших в разные сроки (от 4 до 552 дней) после трансплантации этого органа. Особенностью здесь было половое несовпадение донора и реципиента: донорские сердца были женскими, а реципиенты – мужчинами. С помощью нового способа оценки Y-хромосомы в женских сердцах – конфокальной микроскопии с иммунофлуоресцентными метками по слоям через каждые 5 мкм – авторам удалось определить, что истинное количество клеток, содержащих Y-хромосому в пересаженных женских сердцах, составляет не доли процента, как было принято думать, а существенно больше: до 10–20% среди гладкомышечных клеток артериол, до 7–14% эндотелиальных клеток, до 9–18% – кардиомиоцитов. Причем их репликативная активность (оценена по Ki-67) была в 10–17 раз выше, чем репликативная активность женских кардиомиоцитов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток [32]. Таким образом, регенерация в пересаженном сердце существует за счет мигрирующих в донорское сердце клеток пациента. Осталось уточнить, какие клетки мигрируют и обеспечивают регенерацию. Однако в течение последующих десяти лет получить точный ответ на этот вопрос так и не удалось.

Вклад пролиферации кардиомиоцитов в пластические процессы миокарда был проанализирован путем оценки митотического индекса кардиомиоцитов у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, и у больных с дилатационной кардиомиопатией. Расчеты, проведенные авторами, показали, что если у 45-летнего здорового человека насчитывается $5,8 \times 10^9$ ядер кардиомиоцитов в левом желудочке, а митотический индекс кардиомиоцитов составляет 14 на 10^6 , то $81,2 \times 10^3$ ядер кардиомиоцитов одновременно находятся в состоянии митоза. Длительность

митоза обычно меньше часа, значит, почти $0,71 \times 10^9$ ядер кардиомиоцитов возникает вновь в нормальном миокарде за год в левом желудочке. Так как соотношение 1-, 2- и 4-ядерных кардиомиоцитов в левом желудочке составляет 2 : 1 : 1 [1], то потенциальный прирост кардиомиоцитов может достигать $0,4 \times 10^9$ в год. По данным тех же авторов, митотический индекс кардиомиоцитов в патологическом сердце (кардиомиопатия) примерно в 10 раз выше, чем в нормальном миокарде, следовательно, пролиферация кардиомиоцитов играет важную роль в компенсаторно-восстановительных процессах патологически измененного миокарда [6].

Продолжением изучений, посвященных естественной регенерации сердца, стали исследования Y. Kajstura с соавторами 74 сердец больных, умерших от несердечных заболеваний в возрасте от 19 до 104 лет (Harvard Medical School, Boston, USA). Оценка их регенеративной активности с помощью иммуногистохимического анализа кардиомиоцитов и резидентных стволовых клеток сердца с выделением признаков старения, апоптоза и пролиферации выявила, что кардиомиоциты имеют относительно высокий уровень обновления, составляющий от 7 до 12 и 32% в возрасте 20, 60 и 100 лет соответственно, причем у женщин этот индекс был выше, чем у мужчин. Базируясь на этих исследованиях, P. Anversa с коллегами подсчитал: в возрасте от 20 до 100 лет компартмент кардиомиоцитов обновляется 11 раз у мужчин и 15 раз у женщин. Явный парадокс увеличения числа меняющихся клеток в старшем возрасте подвергся дополнительному исследованию – оценке длины теломер в кардиомиоцитах сердец разного возраста. Существенно укороченные теломеры – признак свершившегося множественного деления клеток – имели сердца возрастных пациентов. Ведь многократно делящиеся клетки рожают дочерние клетки с укороченными теломерами, а значит, с возрастом их число в сердце накапливается, что и было отмечено в предыдущем исследовании Гарвардского медицинского центра.

Таким образом, вполне логичным решением после получения этих данных стало проведение клинических испытаний, направленных на усиление регенерации сердца после острого инфаркта миокарда с помощью выделенных из костного мозга стволовых клеток.

Начало клинических исследований

Оценивать вклад использования клеточной терапии в восстановление кровоснабжения миокарда при одновременном выполнении аортокоронарного шунтирования невозможно из-за отсутствия способов дифференцировать положительный эффект этих двух одновременно выполняемых процедур, хотя именно с них была начата клеточная терапия сердца. Группа японских кардиохирургов во главе с К. Hamano в 2001 году опубликовала первый опыт интрамиокардиального введения аутологичных стволовых клеток [16].

В этом же году группа эндоваскулярных кардиологов из Дюссельдорфа под руководством B. Strauer опубликовала первые данные о возможности эндоваскулярного катетерного введения стволовых клеток для регенерации миокарда [38], а во Франции Ph. Menasche впервые применил скелетные миоциты интрамиокардиально во время операции коронарного шунтирования [24]. Также в 2001 году группа немецких кардиохирургов под руководством G. Steinhoff (Rostock, Germany) начала использовать стволовые клетки с маркером AC 133 + (CD133+) одновременно с аортокоронарным шунтированием, что позволяло улучшить функциональное состояние левого желудочка [36]. Данные исследований, опубликованных в течение первых 10 лет клинического применения клеточной терапии, сгруппированы в таблице 2: представлены исследования по катетерному введению аутологичных стволовых клеток в остром периоде инфаркта миокарда после успешной коронарной ангиопластики и стентирования инфаркт-связанной артерии.

Первые 14 исследований посвящены, в основном, применению аутологичных костномозговых мононуклеарных клеток (реже – циркулирующих эндотелиальных предшественников, мезенхимальных стволовых клеток) для лечения острого инфаркта миокарда. Исследование, как правило, был следующим: больные с острым инфарктом миокарда, которым в сроки до 12 часов была выполнена коронарография, чрескожная чреспросветная коронарная ангиопластика и стентирование инфаркт-связанной артерии, в дальнейшем были разделены на две группы – одной дополнительно вводили стволовые клетки в коронарное русло, вторая группа была контролем. Пациентам исследуемой группы выполняли введение стволовых клеток в коронарное русло с помощью перфузионного катетера, редуцируя коронарный кровоток за счет раздувания внутрикоронарного баллона во время введения суспензии стволовых клеток. Методы оценки результата были различными: оценка клинической картины, включая эпизоды повторных инфарктов миокарда, смерть, повторные госпитализации, связанные с сердечной недостаточностью. Инструментальная оценка проводилась с помощью эхокардиографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, ядерно-магнитно-резонансной томографии, позитронной эмиссионной томографии.

Как видно из таблицы, все исследования подтвердили выполнимость получения и введения, а также безопасность применения аутологичных стволовых клеток, причем сравнение отдельных пулов стволовых клеток не выявило преимуществ по сравнению со смесью мононуклеарных клеток. Лишь одно из исследований закончилось досрочно: разрыв левого желудочка и тромбоз стента в первый день после забора костного мозга и до введения стволовых клеток [30]. Авторы подчеркивают, что осложнения не были связаны непосредственно с клеточной терапией, однако исследование продолжено не было. Еще в одном исследовании (ASTAMI) не было выявлено отчетливого преимущества аутологичных мононуклеаров костного мозга перед контрольной группой, однако и негативных эффектов

Таблица 2

Исследования по катетерному внутрикoronарному введению аутологичных стволовых клеток при остром инфаркте миокарда и хронической сердечной недостаточности
 (MNC – mononuclear cells (мононуклеарные клетки костного мозга);
 CPC – circulating progenital cells (циркулирующие клетки-предшественники);
 MSC – mesenchimal stem cells (мезенхимальные стволовые клетки);
 EPC – endothelial progenital cells (эндотелиальные предшественники);
 BMC – bone marrow cells (костномозговые клетки)

Автор, год	Число больных и тип клеток/ контроль	Количество мононуклеарных клеток (число CD34 ⁺ клеток), объем костного мозга (BM)	Время после ОИМ (дни)	Переносимость процедуры забора клеток/процедуры введения	Общий результат
Strauer et al. 2002	10 MNC 10 control	2,8 ± 2,2 × 10 ⁷ (2,1 ± 0,28% CD34 ⁺)	5–9	Хорошая/хорошая	Положительный
TOPCARE-AMI 2004	29 MNC 30 CPC	5,5 ± 3,9 × 10 ⁶ – CD34 ⁺ 16 ± 12 × 10 ⁶	3–7 3–7	Хорошая/хорошая	Положительный
BOOST 2004	30 MNC 30 control	24,6 ± 9,4 × 10 ⁸ (9,5 ± 6,3 × 10 ⁶ CD34 ⁺)	4,8 ± 1,3	Хорошая/хорошая	Положительный
Aviles et al. 2004	20 MNC	7,8 ± 4,1 × 10 ⁷ (1,0 ± 0,6% CD34 ⁺)	14 ± 6	Хорошая/хорошая	Положительный
Chen et al. 2004	34 MSC	4,8–6,0 × 10 ¹⁰	18	–	Положительный
Kuethе et al. 2004	5 MSC	3,9 ± 2,3 × 10 ⁷	6	–	Положительный
Katritsis et al. 2005	11 MSC + EPC	2–4 × 10 ⁶	242 ± 46	–	Положительный
Bartunek et al. 2005	19 CD133 + 18 control	CD34 ⁺ 15,4 ± 3,3 × 10 ⁶ CD133 ⁺ 12,6 ± 2,2 × 10 ⁶	12 ± 1	Хорошая/хорошая	Положительный
REPAIR-AMI 2006	101 MNC 103 R-contr (placebo)	23,6 ± 17,4 × 10 ⁷	3–7	Хорошая/хорошая	Положительный
ASTAMI 2006	50 MNC 50R-control	68x × 10 ⁶ (0,7 × 10 ⁶ CD34 ⁺)	5–8	Хорошая/хорошая	Нет эффекта
Janssens et al. ²⁰ 2006	34 MNC 33 control	172 ± 72 × 10 ⁶	1	Хорошая/хорошая	Положительный
TOPCARE-CHD 2006	28 BMC 24 CPC 23 control	205 × 10 ⁶ ± 110 × 10 ⁶ BMC 50 ml (1% – CD34 ⁺) 22 × 10 ⁶ ± 11 × 10 ⁶ – 270 ml blood		Хорошая/хорошая	Положительный
Penicka et al. 2007	17 MNC 10-control	26,4 × 10 ⁸ MNC (1,3 × 10 ⁶)	4–11	1pt – разрыв ЛЖ/ 1pt – тромбоз стента	Досрочно завершен
REGENT 2009	80 MNC 80 CD34+ 40-control	MNC 1,78 × 10 ⁸ 50–70 мл BM CD34 + 1,10 × 10 ⁶ 100–120 мл BM	0–1	Хорошая/хорошая	Положительный

применения клеточной терапии также не было обнаружено [21]. Несколько позже немецкие кардиологи повторили способ выделения стволовых клеток, использованный в исследовании ASTAMI. Они обнаружили, что хранение полученных костномозговых клеток в течение суток в холодильнике в физиологическом растворе приводит к существенному ухудшению функциональных свойств стволовых клеток, снижая их жизнеспособность и биологическую активность, оцененную на модели ишемии нижних конечностей у животных [34]. Таким образом, была подтверждена значимость наиболее щадящего способа выделения стволовых клеток из костного мозга и недопустимость их хранения в холодильнике в физиологическом растворе.

В представленных исследованиях не отмечено возникновения значимых аритмий, образования опухолей или патологических кальцификатов после введения аутологичных костномозговых клеток, циркулирующих эндотелиальных предшественников или отдельных пулов чистой культуры клеток. Существенных изменений в клинических и биохимических анализах крови до и после проведения клеточной терапии обнаружено не было. Убедительных данных об опасностях рестенозов оперированных артерий не получено ни в одном из клинических исследований. Через 10 лет после первых исследований был подведен промежуточный итог, отмечена безопасность использования аутологичных стволовых клеток костного мозга, отсутствие осложнений.

Большинство исследований подтвердили умеренные по выраженности, но отчетливые и статистически значимые изменения оцениваемых параметров, в частности – фракцию изгнания левого желудочка, его локальную сократимость и улучшение кровоснабжения. Наибольшее по числу вовлеченных пациентов мультицентровое плацебо-контролируемое исследование REPAIR-AMI закончилось в 2006 году: 101 больной получил клеточную терапию мононуклеарами костного мозга и 103 – плацебо, они и составили контрольную группу. Исследование выявило в группе клеточной терапии улучшение не только общей сократимости левого желудочка, но и уменьшение показателей кумулятивной конечной точки, включающей смерть, ОИМ, повторную госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, что вдохновило кардиологов всего мира на дальнейшие исследования по регенерации сердца [26].

В 2010 году было закончено контролируемое исследование STAR-heart study в Дюссельдорфе [38], одно из самых представительных по числу вовлеченных в него пациентов – 191 больной в группе исследования и 200 – в контрольной группе (больные, отказавшиеся от предложенной экзфузии костного мозга). Критерием включения была хроническая ИБС со сниженной фракцией изгнания (менее 35%). Все больные ранее перенесли ОИМ и первичную коронарную ангиопластику (в среднем, стентированы 1,7 артерии в каждой группе). Средние сроки от перенесенного ОИМ до включения в исследование составили $8,5 \pm 3,2$ года, то есть все больные в этом исследовании имели хроническую ИБС. 99 больных в клеточной группе и 106 больных в контрольной имели имплантированный кардиовертер-дефибриллятор. Мононуклеарную смесь клеток аутологичного костного мозга, полученную из 80–120 мл костного мозга, вводили внутрикоронарно с редуцированием коронарного кровотока раздувающимся перфузионным баллоном. В среднем, каждый больной клеточной группы получил $6,6 + 3,3 \times 10^7$ клеток с положительным маркером CD34. Дополнительной реваскуляризации при введении клеточной смеси в коронарный кровоток не проводили. Терапевтическое лечение после клеточной терапии не прерывалось. Контрольные исследования, включая нагрузочный тест, суточное ЭКГ-мониторирование и левую контрастную вентрикулографию, проводили в сроки 3–12 и 60 месяцев. Результат исследования: достоверное уменьшение функционального класса сердечной недостаточности по NYHA, уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического размеров левого желудочка, увеличение фракции изгнания в клеточной группе на 6,1–6,4–6,2% при снижении этого показателя в контрольной группе на 0,5–1,3–3,5% в сроки 3–12–60 месяцев после начала исследования. Ежегодная летальность составила в клеточной группе 0,75 и 3,68% – в группе контроля. Достоверное ($p < 0,01$) уменьшение общей летальности к сроку 60 месяцев (7 больных в клеточной группе и 29 в контрольной) показало отчетливое преимущество дополнения клеточной терапии к оптимальной медикаментозной терапии у больных с ишемической болезнью сердца и существенно сниженной сократительной способностью миокарда.

В 2012 году было завершено исследование SwissAMI trial. В нем приняли участие 200 больных, имевших ОИМ с подъемом ST, которым была выполнена ангиопластика и стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии. Они были разделены на три группы по 63 человека: группа, участники которой получили костномозговые клетки через 5–7 дней, группа, которая получила их через 3–4 недели, и контрольная группа. Оценка проведена через четыре месяца: фракция изгнания оценивалась по МРТ-томографии, клинических различий не было. Через четыре месяца эффекта клеточной терапии отмечено не было. Общий вывод – клеточная терапия неэффективна. Но: забор костного мозга был в объеме 60–70 мл, выделение было в едином центре, а внутрикоронарное введение с прерывистым прекращением кровотока проводилось на следующий день. Жизнеспособность обозначена 93%. Возможно, эффекта просто не дождалась, а также было использовано малое количество костного мозга или длительное хранение (сутки) повлияло на потенцию стволовых клеток [39].

Попытка оценить проаритмогенный эффект стволовых клеток представлена в статье Macia E. [22]. Следует отметить, что теоретические предпосылки проаритмогенного действия стволовых клеток, о которых писали кардиологи из Испании, подтвердились лишь частично: действительный проаритмогенный эффект имели только скелетные миобласты, применяемые Ph. Menashi интрамиокардиально. В конце этой же статьи другие кардиологи (Hung Q. Lu, Stanley Nattel) ответили в заметке Response to Macia and Boyden о противоположном представлении – отсутствии проаритмогенного эффекта при применении клеточной терапии.

Действительно, если оценивать аритмогенность аутологичных костномозговых клеток и циркулирующих клеток-предшественников как при внутрикоронарном, так и при интрамиокардиальном введении, то ни в одном из клинических исследований не подтвержден проаритмогенный характер данной терапии, в отличие от использования культуры ткани скелетных миобластов, вызывавших у четверти больных желудочковые тахикардии и требовавших имплантации кардиовертера-дефибриллятора [25]. В 2006 году на европейском конгрессе Heart Failure было отмечено проаритмогенное действие скелетных миобластов, вводимых интрамиокардиально, европейской ассоциацией кардиологов не рекомендовано их использование для лечения тяжелой сердечной недостаточности. Данных за проаритмогенный эффект других типов стволовых клеток (включая костномозговые клетки, мезенхимальные стволовые клетки-предшественники, циркулирующие клетки-предшественники) не было получено ни в одном из клинических исследований.

Способы выделения стволовых клеток для клеточной терапии

Костный мозг содержит практически все виды стволовых клеток, и их выделение в виде чистой популяции представляет относительно сложную задачу.

Эта задача в значительной степени была решена компанией Miltenyi Biotec GmbH (Германия) с помощью метода магнитного сортирования. Принцип действия системы основан на иммуноаффинном взаимодействии клеток крови с

Таблица 3

Сравнение показателей МФКМ при выделении с помощью фиколла и гидроксиэтилкрахмала (HESS)

Критерии оценки	Способ обработки костного мозга	
	Fikoll	HESS
Степень очистки от эритроцитов	Высокая	Низкая
Токсичность	Выраженная	Отсутствует
Необходимость отмывания	Да	Нет
Потеря факторов роста	Да	Нет
Жизнеспособность	93%	98-99%
Получение малого объема	Легко достижимо	Затруднительно
Возможность выделения в замкнутом контуре	Нет	Возможно

моноклональными антителами, конъюгированными с феррополидекстрановыми парамагнитными частицами. Благодаря взаимодействию с такими конъюгатами целевые клетки приобретают магнитные свойства и могут быть выделены из общей массы клеток на колонке, помещенной в магнитное поле аппарата CliniMACS. Технология MACS позволяет получать конечную фракцию целевых клеток с чистотой более 90% и выходом более 70%.

Мечта специалистов по клеточной терапии – найти ту популяцию стволовых клеток, которая обеспечит наиболее полное, быстрое и эффективное восстановление поврежденного органа или ткани, – пока не осуществлена. В качестве клеток, претендующих на роль универсального регенераторного агента, выступают гемопоэтические стволовые клетки, эндотелиальные предшественники, мезенхимальные мультипотентные клетки-предшественники, взрослые мультипотентные клетки-предшественники, очень малые эмбрионально-подобные стволовые клетки. В последнее время для регенерации сердца испытывают стволовые клетки сердца, выделенные из биоптатов сердечной ткани. В качестве регенерирующего агента предлагают также стволовые клетки жировой ткани, герминативные стволовые клетки, стволовые клетки пуповинной крови.

Очевидно, что наиболее безопасными будут аутологичные стволовые клетки. При этом не возникает проблемы тканевой несовместимости, этических проблем.

Выделение стволовых клеток из костного мозга имеет большую историю. Для трансплантации костного мозга в гематологии были разработаны способы выделения лейкоцитарно-лимфоцитарной смеси, в которой и находятся все стволовые клетки костного мозга. Учитывая, что основная цель для гематологов при выделении этой смеси состояла в удалении жира, эритроцитов, лишней плазмы и костных отломков, оптимальным способом стало градиентное центрифугирование с фиколлом – препаратом, который создает пленку, отграничивающую лейкоцитарную пленку от эритроцитов. Это позволяет забрать лейкоцитарное «кольцо» с помощью пипетки и, трижды отмыв клетки от фиколла – токсичного вещества, – получить в малом объеме необходимую смесь стволовых клеток с лейкоцитами. Этим способом с целью клеточной терапии пользуется большинство центров по всему миру.

Тем не менее, относительно большие потери стволовых клеток при использовании данного способа (до 25%) привели гематологов к новому способу выделения лейкоцитарно-лимфоцитарной смеси: выделение с помощью градиентного центрифугирования с предварительной седиментацией эритроцитов гидроксиэтилкрахмалом (ГЭК или HESS). Последний нетоксичен, широко используется как кровезаменитель при кровопотере. В таблице 3 представлены данные сравнения выделения лейкоцитарно-лимфоцитарной смеси, которую в настоящее время называют мононуклеарной фракцией костного мозга (МФКМ). Термин не очень корректен, но используется и в научной литературе.

Таким образом, для длительного хранения и использования в качестве аллогенного трансплантата наилучший способ – применение фиколла, а для аутологичной трансплантации, причем трансартериальным способом, оптимальнее использовать методику с гидроксиэтилкрахмалом (возможна примесь собственных эритроцитов, при этом режим выделения более щадящий, нет воздействия токсичного агента). Сохранение всего комплекса факторов роста, вырабатываемых мононуклеарами, также будет нести положительный эффект для дальнейшей регенерации.

Выбор способа доставки клеточного материала в сердце

Создание большой концентрации стволовых клеток в системном кровотоке, казалось бы, обеспечивает достаточный их уровень для усиления регенерации любого органа, поэтому такой способ был оценен не только в исследованиях на животных [29], но и в клинических экспериментах [15].

Мобилизация стволовых гемопоэтических клеток из костного мозга в кровотоки происходила с помощью колониестимулирующего фактора «граноцит», введенного как лекарственное вещество под кожу. Это теоретически

должно было обеспечить регенерацию страдающего органа. Концентрация мононуклеарных (и лейкоцитарных) клеток в кровотоке через несколько дней после введения колоний-стимулирующего фактора возрастала в несколько раз (до 60×10^9 /л). Однако существенной пользы в восстановлении сердца после острого инфаркта миокарда при использовании этого метода также отмечено не было. Поэтому такой простой и, на первый взгляд, логичный способ усиления регенерации за счет мобилизации клеток из костномозгового депо не привел к желаемому результату. Оценивая качество гемопоэтических клеток, получаемых с помощью колоний-стимулирующего фактора, следует отметить их меньшую функциональную активность; они находятся, в основном, в G_0 фазе, обладают меньшей способностью к адгезии [1]. Вероятно, их функциональная несостоятельность является причиной неэффективного использования данного метода лечения.

Выделенные стволовые клетки принципиально могут быть введены пациенту следующими способами:

- внутривенным (системное введение);
- интракоронарным (внутриартериальным);
- интрамиокардиальным;
- ретроградным (через коронарный синус).

Внутривенный способ показал свою несостоятельность, также как использование колоний-стимулирующих факторов, несмотря на применение значительных доз стволовых мезенхимальных клеток (1 млн на 1 кг веса больного).

Внутриартериальный (внутрикоронарный) способ доставки стволовых клеток в пораженный миокард – второй логичный способ прицельной доставки клеточного материала. Опасение «вымывания», сквозного прохождения стволовых клеток через микроциркуляторное русло было проверено с помощью радиоактивных меток, фиксированных на поверхности вводимого материала. Оказалось, что 2–3% от меченой мононуклеарной взвеси остается в миокарде при внутрикоронарном введении. Причем кратковременная редукция кровотока с помощью окклюдизирующего баллона с введением клеточного материала через второй просвет катетера увеличивает процент задержавшихся клеток до 6–7% [37, 38].

В противовес внутрикоронарному способу доставки клеточного материала проведено исследование интрамиокардиального способа с помощью шприца и иглы при открытой грудной клетке и с помощью специальной системы шприц-управляемый катетер-игла дистанционно, с проведением кончика катетера с иглой в полость левого желудочка. Процент радиоактивных меток, остающихся в миокарде, оказался существенно больше, чем при внутрикоронарном введении, что вполне логично. Однако изучение судьбы клеток, введенных интрамиокардиально, выявило их существенную гибель: более 99% в течение шести недель на модели острой реперфузии миокарда у мышей в Стэнфордском исследовании 2011 года [35]. Положительный регенеративный эффект можно в таком случае объяснить эффектом высвободившихся цитокинов, в том числе факторов роста. Тем не менее, это лишь одно из исследований, в котором выявлена столь значительная гибель имплантированных интрамиокардиально клеток, предварительно выделенных из костного мозга мышей с помощью фиколла.

Разработанный способ дистанционного интрамиокардиального введения стволовых клеток с помощью шприца через управляемый катетер с инъекционной иглой на конце позволяет выполнить интрамиокардиальное введение через катетер, введенный ретроградно в левый желудочек под рентгеновским контролем с предварительным картированием левого желудочка. Положительные результаты исследований с использованием такой навигационной системы (NOGA) были продемонстрированы в нескольких европейских и американских центрах [13, 17].

В 2012 году опубликована статья ученых из Нидерландов, в которой представлены результаты сравнительного анализа трех методов введения мезенхимальных аутологичных клеток на свиньях в модели четырехнедельного инфаркта миокарда: мезенхимальные клетки вводили интрамиокардиально через инъекционный катетер под контролем картирующей системы NOGA, внутрикоронарно и при торакотомии инъекционным шприцем. Мезенхимальные клетки были мечены короткоживущим изотопом. В результате обнаружена вполне сопоставимая по количеству задержка меченых клеток в миокарде при использовании как внутриартериального (внутрикоронарного) способа введения, так и интрамиокардиального: в миокарде остается от 11 до 16% меченых клеток. Наиболее безопасный – внутрикоронарный метод; при инъекциях через эпикард были тампонады перикарда, при инъекциях через эндокард – желудочковые нарушения ритма. Таким образом, внутрикоронарное введение оказалось более доступным, достаточно эффективным, а распределение клеток в миокарде – более равномерное. Делается теоретическое предположение, что внутрикоронарное введение может не обладать преимуществом равномерного распределения вводимых клеток в миокарде при тяжелом поражении коронарных артерий [41].

Способ доставки клеточного материала через коронарный синус, ретроградно в инфаркт-связанную вену был предложен и проверен в двух исследованиях, однако он не выявил преимуществ по сравнению с внутриартериальным и интрамиокардиальным способами.

Таким образом, внутрикоронарный и интрамиокардиальный способы доставки остаются конкурирующими в настоящее время, и вопрос о лучшем методе окончательно не решен.

Определение оптимального типа стволовых клеток

Стремление исследователей найти ту популяцию клеток, которая наилучшим образом обеспечит регенерацию мышечной ткани сердца, привела к многочисленным экспериментальным исследованиям, в которых были использованы различные типы стволовых клеток костного мозга, а также различные пулы циркулирующих клеток-предшественниц.

Некоторые отмечают почти одинаковый эффект костномозговых гематопоэтических и циркулирующих эндотелиальных предшественниц (TOPCARE-AMI) [8].

В исследовании TOPCARE-CHF 2006 [7] подтверждено, что внутриаартериальное введение костномозговых клеток (полученных из 50 мл костного мозга с помощью Ficoll) имеет отчетливый положительный эффект на фракцию изгнания левого желудочка по данным контрастной вентрикулографии, МРТ-томографии по сравнению с циркулирующими клетками-предшественниками (250 мл венозной крови и Ficoll) и контролем ($P < 0.001$).

В исследовании REGENT (2009) [40] оценивали эффект нефракционированных костномозговых клеток (одна группа) и клеток с маркером CD34⁺CXCR4⁺ (вторая группа) в сравнении с группой контроля. Клетки с маркером CD34⁺CXCR4⁺ были выделены с помощью магнитного сортирования. Клеточная терапия в обоих случаях приводила к более быстрому восстановлению сократимости миокарда, чем в контроле, причем у наиболее тяжелых больных. Статистически значимые отличия получены у группы больных с исходной фракцией изгнания менее 37%. У более благополучных пациентов (с исходной фракцией изгнания более 37%), как и в контроле, значимой разницы в трех группах за шесть месяцев наблюдения не получено. При этом отчетливой разницы между использованием нефракционированного костного мозга и клеток, выделенных с помощью магнитного сортирования, также не обнаружено.

Чрезвычайно интересна популяция эмбриональноподобных клеток VSELsc (very small embryonic like stem cells), имеющих размеры до 6 мк (меньше эритроцита) и все признаки мультипотентности. Исследования с их интрамиокардиальным введением показали отчетливое улучшение функции миокарда [33], однако в дальнейшем исследований с этой популяцией стволовых клеток не проводилось.

Следует отметить, что отдельные виды стволовых клеток могут иметь особое действие на целевой орган: так, недавно обнаружен эффект положительного влияния предшественников эндотелиоцитов на уменьшение толщины липидных бляшек в сосудах экспериментального животного [42], то есть предшественники эндотелиоцитов обеспечивают не только обильный рост коллатеральных сосудов, что увеличивает объем микроциркуляторного русла, но и защищают крупные сосуды от холестериновых отложений. В этой же статье отмечено положительное влияние введенных костномозговых клеток на NO-синтазную функцию эндотелия.

Одно из исследований, посвященное сравнению мезенхимальных клеток (19 больных) и смеси костномозговых клеток (19 больных) с плацебо (11 больных), выявило положительную роль мезенхимальных клеток и практически незаметное влияние смеси костномозговых клеток (выделение на фиколе) на тест с шестиминутной ходьбой, уменьшение зоны инфарктного рубца, улучшение локальной сократимости миокарда левого желудочка в зонах инъекции, качество жизни (Миннесотский опросник) через 6 месяцев и 1 год после инъекций. Изменений размеров камер сердца отмечено не было [17].

В 2014 году была опубликована статья ученых из Берлина, в которой не отмечено положительной роли интрамиокардиального введения клеток с маркером CD133⁺ (ранние гемопоэтические предшественники) во время аортокоронарного шунтирования на течение ишемической болезни сердца у больных в течение послеоперационного периода в сроки до 6 месяцев. Положительное влияние операции аортокоронарного шунтирования на все параметры (клинические проявления, сократимость, размеры камер сердца) наблюдалось совершенно отчетливо в обеих группах. Однако даже при этом общем незначительном вкладе клеточной терапии в эффект восстановления функции сердца отмечено, что миокардиальная перфузия статистически значимо ($p < 0,001$) улучшилась в группе пациентов, которые получили CD133⁺ клетки во время аортокоронарного шунтирования [28]. Возможно, это дополнительное улучшение перфузии в исходно плохо кровоснабжаемых сегментах миокарда не столь значительно клинически в сроки до полугода, но для будущего функционирования миокарда в целом и, возможно, для работы коронарных шунтов оно может проявляться на более поздних сроках наблюдения.

Выделение чистой линии стволовых клеток имеет большую научную значимость, является более сложной и дорогой процедурой. При этом клиническая эффективность выделенных чистых линий в большинстве исследований не превышает эффективности моноклеточной смеси костного мозга. Возможно, это связано с тем, что процесс регенерации органа не может сводиться к регенерации только паренхиматозных клеток, то есть кардиомиоцитов. Чрезвычайно большое значение имеет и микроциркуляторное русло, и внеклеточный матрикс, и особенно важны межклеточные взаимодействия, без которых миокард как синцитий не может эффективно функционировать.

В 2012 году был опубликован метаанализ 50 исследований, в которых применялась клеточная терапия [15]. Из 50 исследований, в которые было вовлечено 2625 пациентов, 36 были рандомизированными, а 14 – когортными, контролируемые, без рандомизации. В метаанализ были включены исследования, посвященные лечению как острого инфаркта миокарда, так и хронической сердечной недостаточности. Суммарные данные применения аутологичных клеток костного мозга для лечения инвалидного сердца показали, что данная терапия в дополнение к адекватной медикаментозной терапии приводит к статистически значимой положительной динамике. Так, при оценке фракции изгнания левого желудочка улучшение составило, в среднем, 3,96% ($p < 0,00001$); уменьшение размеров инфаркта миокарда – на 4,03% ($p < 0,00001$); уменьшение конечного систолического объема левого желудочка – на 8,9 мл ($p < 0,00001$) и уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка – на 5,23 мл ($p < 0,0001$).

Значимого прогрессирования атеросклероза коронарных артерий или гиперплазии неоинтимы в артериях при использовании внутривенного или интрамиокардиального введения костномозговых стволовых клеток или циркулирующих предшественников в опубликованных исследованиях не обнаружено.

Учитывая большое разнообразие методических подходов для получения стволовых клеток, использование различных видов стволовых клеток как в виде отдельных пулов, так и в смеси, разное количество применяемых клеток,

использование различных способов введения полученного материала в сердце, применение клеточной терапии как в остром периоде инфаркта миокарда, так и при хронической ишемической болезни сердца, большое многообразие выполненных исследований не позволяет корректно сравнить эффективность каждой методики. Однако общий положительный ответ, который продемонстрировали более 90% проведенных исследований, несомненен.

Стволовые клетки сердца

Стволовые клетки сердца (СКС) были изучены группой европейских исследователей (Beltrami et al., 2003.) Сначала на экспериментальной модели, а затем и в клинических условиях обнаружено, что СКС оказывают довольно значительное влияние на процесс регенерации миокарда. Данный подход может стать весьма значимой стратегией лечения у определенного круга кардиологических пациентов. Следует отметить, что для получения этой линии клеток требуется эндокардиальная биопсия миокарда или открытая операционная биопсия.

Выделение СКС из биоптата миокардиальной ткани ушка предсердия и верхушки сердца проведено итальянскими исследователями в 2005 году [11]. Они показали, что получаемые клетки – истинно стволовые и могут приобретать жировую, остеогенную, эндотелиальную и миогенную направленность дифференцировки.

Выделение стволовых клеток сердца, получение чистой культуры этих клеток в виде *cardiosphere-derived cells* и их экспериментальная оценка предположили, что данный вид стволовых клеток будет оказывать наиболее выраженное влияние на процесс регенерации после экспериментального инфаркта миокарда [19]. Стволовые клетки сердца с маркером *c-kit*⁺, полученные из ушка правого предсердия, при определенных условиях могут быть культивированы с направленной дифференцировкой в кардиомиоциты и в эндотелиоцитарном направлении и формировать капилляроподобные структуры *in vitro* – такой вывод был сделан С.А. Дергилевым в 2009 году [2]. Положительный эффект культивированных стволовых клеток сердца на восстановление сократительной способности сердца, причем более выраженный, чем при использовании смеси костномозговых клеток, был продемонстрирован исследователями из США [9].

За последние годы СКС были использованы для усиления регенерации сердца в двух клинических исследованиях: *SCIPIO-trial* и *CADUCEUS-trial*. В *SCIPIO-trial* 16 больных с фракцией изгнания менее 45% и требующие реваскуляризации миокарда составили основную группу (они получали СКС) и 7 – контрольную. СКС получали из операционной биопсии ушка правого предсердия, взятого во время операции аортокоронарного шунтирования. После выделения СКС и их амплификации группе пациентов, рандомизированных в основную группу, были введены СКС в коронарные артерии катетерным способом, это выполнялось через 120 дней после операции. Получены отчетливые положительные результаты в клеточной группе: на 8% улучшение фракции изгнания через 1 год и на 12% через 4 года. В контрольной группе улучшения не отмечено [10]. *CADUCEUS-trial*: СКС были получены с помощью биопсии правого желудочка у 17 больных ИБС с фракцией изгнания менее 37%. Они составили основную группу. После выделения и амплификации СКС каждому пациенту было введено 25 млн клеток. Контрольную группу составили восемь больных с такой же фракцией изгнания, они получали стандартную терапию. Существенное улучшение отмечено в группе, получившей СКС: уменьшение размеров инфарктной зоны на 27% через 6 месяцев и на 212% через 12 месяцев с существенным улучшением жизнеспособного миокарда [23].

Представление о том, что стволовые клетки сердца имеют двойное происхождение, высказано в статье Lindbaek S [20]: часть клеток являются собственно резидентными клетками сердца, а часть мигрируют из костного мозга. Соотношение этих двух типов клеток может зависеть от возраста и тяжести заболевания [3]. Однако прямых доказательств костномозгового происхождения СКС к настоящему времени еще не получено.

Заключение

Первые 15 лет применения стволовых клеток для регенерации миокарда однозначно определили безопасность и выполнимость применения аутологичных мононуклеарных костномозговых клеток для лечения сердца после его повреждения в результате острого инфаркта миокарда. Основная масса исследований и проведенные метаанализы отметили, что, в среднем, имеет место умеренно выраженный, но статистически значимый положительный эффект применения стволовых клеток при лечении хронической сердечной недостаточности. Следует отметить наличие различной степени выраженности полезного эффекта при использовании аутологичных костномозговых клеток, полученных в различных работах: от отсутствия статистически значимого эффекта до отчетливого положительного эффекта на регенерацию (репарацию) при наблюдении в различные сроки. Вероятно, различный эффект связан с различными условиями клинических испытаний, способами выделения стволовых клеток, сроками их применения. Делается вывод о необходимости проведения более длительных исследований по стимуляции регенерации миокарда у больных как при хронической коронарной болезни сердца, так и при лечении острого инфаркта миокарда для выявления роли и места клеточной терапии в лечении заболеваний сердца и, прежде всего, коронарной болезни сердца. Проводимое с 2014 года под эгидой европейского кардиологического общества многоцентровое исследование предполагает вовлечь более 3000 пациентов и уточнить роль клеточной терапии при лечении острого инфаркта миокарда примерно к 2018 году.

Использованная литература

1. Владимирская Е.Б., Майорова О.А., Румянцев С.А., Румянцев А.Г. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками. М.: Медпрактика-М, 2005. 391 с.
2. Дергилев К.В., Гмызина А.И., Рубина К.А. и др. Аутологичные стволовые клетки: экспериментальные исследования и перспективы научного применения; под ред. В.А.Ткачука. М.: Литерра, 2009. С. 383–428.
3. Пальцев М.А. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Т. 2. М.: ОАО «Издательство Медицина», Издательство Шико, 2009. 456 с.
4. Полежаев Л.В., Ахабадзе Л.В., Музлаева Н.А., Явич М.П. Стимуляция регенерации мышцы сердца. М.: Наука, 1965. 396 с.
5. Полежаев Л.В. Регенерация путем индукции. М.: Медицина. 1977. 187 с.
6. Anversa P., Leri A., Rota M., et al Concise Review: Stem Cells, Myocardial Regeneration, and Methodological Artifacts // *Stem Cells*. Vol. 25. N 3. March. 2007. P. 589–601.
7. Assmus B., Honold J., Schächinger V., M.D., et al. Transcoronary Transplantation of Progenitor Cells after Myocardial Infarction. TOPCARE-CHD // *N Engl J Med* 2006; N 355. P. 1222–1232.
8. Assmus B., Schächinger V., Teupe C., et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI) // *Circulation*. 2002. N 106. P. 3009.
9. Bolli R., Tang X-L., Sanganalmath S. K., Rimoldi O. et al. Intracoronary Delivery of Autologous Cardiac Stem Cells Improves Cardiac Function in a Porcine Model of Chronic Ischemic Cardiomyopathy // *Circulation*. 2013. N. 128. P. 122–131.
10. Bolli R., Chugh A.R., Damario D. et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2011; 378(9806): 1847–1857.
11. Cesselli D., Marcon P., Puppato E. et al. Human atria are a feasible source of multipotent adult progenitor cells // *European Heart Journal* 2005; V. 26 (Abstract Supplement): 222.
12. Fazel Sh., Cimini M, Chen L. et al. Cardioprotective c-kit⁺ cells are from the bone marrow and regulate the myocardial balance of angiogenic cytokines // *J Clin Invest*. 2006. Jul 3; 116 (7): 1865–1877.
13. Freyman T., Polin G., Osman H., Cray J. et al. A quantitative, randomized study evaluating three methods of mesenchymal stem cell delivery following myocardial infarction // *Eur Heart Journal* (2006) N. 27, P. 1114–1122).
14. Fridenstein A.J. Marrow stromal fibroblasts // *Calcif Tissue Int*. 1995–56 (Suppl. 1). S. 17.
15. Jeevanantham V., Butler M., Saad A., Abdel-Latif A., et al. Adult Bone Marrow Cell Therapy Improves Survival and Induces Long-Term Improvement in Cardiac Parameters. A Systematic Review and Meta-Analysis // *Circulation*. 2012. N 126. P. 551–568.
16. Hamano K., Nishida M., Hirata K. et al. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results // *Jpn Circ J*. 2001; 65: 845–847.
17. Heldman Alan W., DiFede Darcy L., Hare Joshua M. et al. Transendocardial Mesenchymal Stem Cells and Mononuclear Bone Marrow Cells for Ischemic Cardiomyopathy. The TAC-HFT Randomized Trial // *JAMA*. 2014; 311 (1): 62–73.
18. Karsner H.T., Saphir O., Todd T.W. The state of the cardiac muscle in hypertrophy and atrophy // *Am J Pathol*. 1925. N 1. P. 351–371.
19. Li T.-S., Cheng K., Malliaras K., Smith R et al. Pre-clinical research. Direct comparison of different stem cell types and subpopulations reveals superior paracrine potency and myocardial repair efficacy with cardiosphere-derived cells // *J Am Coll Cardiol*, 2012. N 59. P. 942–953.
20. Lindbaek S., Schneider M., Hansen J., Sheikh S. Cardiac regeneration by resident stem and progenitor cells in the adult heart // *Basic Res. Cardiol*. 2007. Vol. 102. P. 101–114.
21. Lunde K., Solheim S., Aakhus S. et al. Intracoronary Injection of Mononuclear Bone Marrow Cells in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. Volume 355, September 21, 2006, N 12. P. 1199–1209 (ASTAMI).
22. Macia E., MD; Penelope A. Boyden, PhD Is stem cell therapy proarrhythmic? Stem Cell Therapy Is Proarrhythmic // *Circulation*. 2009. N 119. P. 1814–1823.
23. Makkar R.R., Smith R.R., Cheng K. et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2012. N 379 (9819). P. 895–904.
24. Menasche P., Hagege A.A., Scorsin M. et al. Myoblast transplantation for heart failure // *Lancet*. 2001. N 357. P. 279–280.
25. Menasché Ph., Hagege A.A., Vilquin J.-Th. et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction // *Am Coll Cardiol*, 2003. N 41. P. 1078–1083.
26. Mills J.S., Rao S.V. REPAIR-AMI: stem cells for acute myocardial infarction // *Future Cardiol*. 2007. Mar 3 (2). P. 137–140.
27. Morgan T.H. Regeneration. 1901. Macmillan, N.Y.
28. Nasser B. A., Ebell W., Dandel M. et al. Autologous CD133⁺ bone marrow cells and bypass grafting for regeneration of ischaemic myocardium: the Cardio133 trial // *European Heart Journal* (2014). V. 35. P. 1263–1274.
29. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S. et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium // *Nature*. 2001. N 410. P. 701–705.
30. Penicka M., Horak J., Kobylka P. et al. Intracoronary Injection of Autologous Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells in Patients With Large Anterior Acute Myocardial Infarction // *J Am Coll Cardiol*. 2007. N 49. P. 2373–2374.
31. Poss K.D. Heart regeneration in zebrafish // *Science*, 2002. V. 298. P. 2188–2190.
32. Quaini F. M.D., Urbanek K., Beltrami A.P. et al. Chimerism of the Transplanted Heart // *NEJM*. 2002; V. 346: P. 5–15.
33. Ratajczak M.Z., Zuba-Surma E.K., Ratajczak J. et al. Very Small Embryonic Like (VSEL) Stem Cells – Characterization, Developmental Origin and Biological Significance // *Exp Hematol*. 2008. Jun; 36 (6): 742–751.
34. Seeger F.H., Krzossok N., Tonn T. et al. Cell isolation matters: a comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells for cell therapy in acute myocardial infarction // *Eur Heart J*. 2006. N 27 (Abstract Suppl). P. 18, 305.
35. Sheikh A.Y., Huber B.C., Narsinh K.H. et al. In Vivo Functional and Transcriptional Profiling of Bone Marrow Stem Cells After Transplantation Into Ischemic Myocardium // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012. N 32. P. 92–102.
36. Stamm C., Westphal B., Kleine H.D., Petzsch M. et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration // *Lancet*. 2003. Jan 4. N 361 (9351). P. 45–46.
37. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. et al. Myocardial regeneration after intracoronary transplantation of human autologous stem cells following acute myocardial infarction // *Dtsch med Wschr*. 2001. N 126. P. 932–938.

38. Strauer B-E., Yousef M., and Schannwell C.M. The acute and long-term effects of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study // *Europ J Heart Failure*. 2010. N 12. P. 721–729.
39. Sürder D., Manka R., Lo Cicero V. et al. Intracoronary injection of bone marrow-derived mononuclear cells early or late after acute myocardial infarction: effects on global left ventricular function // *Circulation*. 2013. May 14. N 127 (19). P. 1968–1979.
40. Tendera M., Wojciech Wojakowski, Witold Ruz' yłło et al. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD341CXCR41 cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction. (REGENT Trial.) *European Heart Journal* (2009). N 30. P. 1313–1321.
41. Van der Spoel T.I.G., Vrijnsen K.R., Koudstaal S. et al. Transendocardial cell injection is not superior to intracoronary infusion in a porcine model of ischemic cardiomyopathy: A study on delivery efficiency // *J. Cell. Mol. Med*. 2012. Vol. 16. N 11. P. 2768–2776.
42. Yao L., Heuser-Baker J., Herlea-Pana O., Iida R. et al. Bone marrow endothelial progenitors augment atherosclerotic plaque regression in a mouse model of plasma lipid lowering // *STEM CELLS* 2012. Dec. N 30 (12). P. 2720–2731.
43. Zak R. Development and proliferative capacity of cardiac muscle cells // *Circ Res* 1974. N 35. P. 17–26.
44. Zhang R., Han P., Yang H., Ouyang K. et al. In vivo cardiac reprogramming contributes to zebrafish heart regeneration // *Nature*. 2013. Jun 27. N 498 (7455). P. 497–501.

Инфекционные болезни: неуходящая проблема здравоохранения



*Дмитрий Анатольевич Лиознов,
заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии*

Справедливым будет утверждение, что история развития медицины – это, прежде всего, история борьбы с инфекционными болезнями.

Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов, воздействующих на возбудителей инфекционной патологии (антибиотики, противовирусные, противогрибковые и другие средства), значительно повлияли на эпидемиологические показатели заболеваемости и смертности населения Земли. Улучшился прогноз, снизилась частота тяжелых и осложненных форм инфекционных болезней. Широкое применение вакцинации позволило предотвратить значительное число вспышек так называемых управляемых инфекций и даже добиться ликвидации натуральной оспы.

Лишь после снижения заболеваемости и смертности от инфекций на первый план общественного здравоохранения стали выходить другие патологии: соматические, онкологические, депрессивные расстройства и пр. Следует подчеркнуть, что в развивающихся странах инфекционные болезни занимают ведущее место по количеству, смертности и финансовым вложениям в борьбу с ними.

Несмотря на значительные успехи, человечество сталкивается с новыми вызовами. С одной стороны, регистрируется рост заболеваемости некоторыми инфекциями, для которых было характерно снижение распространенности (например, туберкулез). Это так называемые возвращающиеся инфекции (Re-emerging infectious diseases). С другой стороны, практически регулярно исследователи и клиницисты описывают ранее неизвестные инфекционные болезни и открывают их возбудителей. В течение последних 30 лет список так называемых новых инфекционных заболеваний (emerging infectious diseases) превысил 40 нозологических форм. Данные изменения происходят на фоне отягощения преморбидного фона пациентов, патоморфоза заболеваний и стремительно формирующейся резистентности возбудителей инфекционных болезней к применяемым средствам этиотропной терапии вследствие нерационального применения антибактериальных и противовирусных препаратов.

Среди многообразия инфекционных патогенов и нозологических форм все большее внимание клиницистов и исследователей привлекают хронические вирусные инфекции. В свою очередь, особое место среди них в силу медицинского, социального и экономического значения занимают хронический гепатит С и ВИЧ-инфекция.

Согласно экспертным оценкам в нашей стране более 6 миллионов человек имели контакт с вирусом гепатита С, из них около 4,5 миллионов нуждаются в противовирусной терапии.

В последние годы произошел прорыв в разработке средств этиотропной терапии хронического гепатита С (ХГС). Практически каждые полгода на фармацевтическом рынке появляются новые препараты.

В зависимости от генотипа вируса гепатита С (ВГС) схемы лечения, включающие интерфероны, позволяют получить устойчивый вирусологический ответ через 24 недели после окончания лечения (неопределяемая РНК ВГС) лишь у 50–70% больных. Применение современных препаратов прямого противовирусного действия демонстрирует эффективность более 98% практически при всех генотипах ВГС. У новых препаратов значительно меньше побочных эффектов, что приводит к более высокому качеству жизни больных и лучшей приверженности терапии.

Кроме эффективности различных схем лечения, следует упомянуть о длительности противовирусной терапии. Еще несколько лет назад она составляла от 24 до 48 недель в зависимости от генотипа ВГС. Современные схемы лечения в большинстве случаев ограничиваются 12-недельным курсом лечения ХГС, вызванного любым генотипом. При этом в настоящее время внедряются препараты и схемы лечения в течение 6–8 и даже 4 недель.

Учитывая современные достижения в понимании патогенеза гепатита С, а также в разработке новых противовирусных препаратов, мировое сообщество ставит амбициозные цели элиминации вирусного гепатита С к 2030 году.

С момента выявления первого больного ВИЧ-инфекцией в нашей стране ее носителями стали более миллиона россиян. В течение длительного времени эпидемия концентрировалась в так называемых группах риска (прежде всего, это потребители инъекционных наркотиков), однако последнее десятилетие характеризуется выходом возбудителя в общую популяцию. Сегодня риску инфицирования подвержены практически все слои населения независимо от социального статуса и возраста.

Несмотря на относительно недавнее открытие вируса иммунодефицита (1983), на сегодняшний день расшифрованы многие механизмы взаимодействия микро- и макроорганизмов. Значительные достижения сделаны в разработке антиретровирусных препаратов. Современные методы терапии ВИЧ-инфекции трансформировали представление о ней. Сегодня это не потенциально смертельная инфекция, приводящая к гибели больных через 8–10 лет после заражения, а хроническое контролируемое заболевание. Эффективное подавление вируса предупреждает прогрессирование ВИЧ-инфекции и развитие сопутствующих инфекционных, онкологических и других патологий.

Современные методы терапии ВИЧ-инфекции трансформировали представление о ней. Сегодня это не потенциально смертельная инфекция, приводящая к гибели больных через 8–10 лет после заражения, а хроническое контролируемое заболевание

В настоящее время известны как минимум два случая возможного излечения от ВИЧ-инфекции. Наиболее известный из них – так называемый берлинский пациент, ВИЧ-инфицированный мужчина, больной острым миелоидным лейкозом после успешно проведенной трансплантации костного мозга

от донора с гомозиготной мутацией гена хемокинового рецептора CCR5. Другой – британский пациент, после экспериментального применения противовирусной терапии. Оба метода не могут быть использованы в широкой клинической практике, однако непрекращающиеся исследования позволяют нам надеяться на разработку более эффективных препаратов, а также профилактических и лечебных вакцин в относительно недалеком будущем.

Имеющиеся сегодня средства диагностики и лечения больных ВИЧ-инфекцией позволяют Объединенной программе Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС) заявлять о реальной возможности остановить эпидемию ВИЧ-инфекции к 2030 году. Однако для этого необходимы значительные усилия на уровне международных организаций и национальных систем здравоохранения.

Достижения медицины позволили добиться значительного прогресса в борьбе с инфекционными заболеваниями. Однако они до сих пор сохраняют свою актуальность и, вероятно, будут сопровождать человечество на протяжении всех периодов и эпох.

Работа врача-инфекциониста интересна и востребована. Она изобилует сложными диагностическими случаями, часто на стыке медицинских специальностей. Первым шагом к познанию специальности для студентов становится участие в деятельности Студенческого научного общества (СНО). СНО кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова предлагает студентам два направления: участие в разборах наиболее интересных клинических случаев, а также научную работу по наиболее актуальным инфекционным заболеваниям под руководством сотрудников кафедры. Заседания СНО проводятся ежемесячно. Ждем будущих коллег на кафедре.

Итоги международного сотрудничества с Университетом города Гронингена



*Сергей Юрьевич Боровец,
начальник отдела международных связей*

В сентябре 2016 года при содействии Голландского института Санкт-Петербурга на кафедре урологии Университета состоялась конференция с участием врачей-урологов с кафедры урологии Университета г. Гронингена (Нидерланды).

Доктор М. Ван Дрил прочитал лекцию «Диагностика и лечение болезни Пейрони». Подробно были рассмотрены все аспекты патогенеза развития болезни, современные методы диагностики и лечения данного заболевания. Доктор С. Румелинг представил лекцию «Современные методы лечения опухолей мочеоточника» о результатах хирургического лечения больных с новообразованиями мочеоточника, которым выполнялись и эндоскопические операции с использованием специальных гибких уретроскопов, позволяющих радикально удалять локальные опухоли лазерным излучением и в большинстве случаев избежать развития интра- и послеоперационных осложнений, а также рецидивов болезни. Оба выступления вызвали у аудитории большой интерес.

Университет г. Гронингена (Нидерланды) является давним партнером Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. В последние годы на обеих площадках регулярно проводятся совместные урологические конференции. В марте 2015 года успешно прошла защита кандидатской диссертации сотрудника кафедры урологии Университета М.А. Рыбалова на тему «Морфологические аспекты рецидивного рака простаты. Молекулярная визуализация и спасительная терапия». Защита прошла в Университете г. Гронингена, что стало итогом длительной совместной работы наших вузов в рамках двустороннего договора о сотрудничестве. Впервые научными руководителями диссертационного исследования стали профессора нашего и зарубежного учебных заведений: с голландской стороны – профессор И.Я. Де Йонг (заведующий кафедрой урологии Университета г. Гронингена), профессор Р.А. Диркс (заведующий кафедрой ядерной медицины Университета г. Гронингена), с российской – профессор С.Х. Аль-Шукри (заведующий кафедрой урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова). С.Х. Аль-Шукри в прошлом году был избран почетным лектором голландского университета.

Планируется дальнейшее развитие различных направлений сотрудничества с голландскими коллегами, Голландским институтом Санкт-Петербурга, организация совместных научно-практических конференций с участием ведущих специалистов из Нидерландов.



*Доктор С. Румелинг, профессор
С.Х. Аль-Шукри, доктор М. Ван Дрил*



Сотрудники кафедры и клиники урологии с голландскими коллегами

Международное сотрудничество в области медицинской реабилитации



*Алла Аскольдовна Потапчук,
заведующая кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры,
профессор*



Участники конференции 15–16 ноября 2016 года



*Президиум конференции, выступает
профессор А.А. Потапчук*

В ноябре 2016 года состоялось подписание четырех международных соглашений, три из которых были заключены с различными учреждениями Венгрии.

15–16 ноября состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры», в которой принимали участие представители Венгрии. В рамках круглого стола прошло обсуждение наиболее насущных вопросов реабилитации, особенно в области санаторно-курортного лечения.

Преподаватели Университета выразили большую заинтересованность в освоении широко распространенной в Европе методики кондуктивной педагогики, применяемой в образовательном и реабилитационном процессе у детей с церебральным параличом. Была также отмечена важность реабилитации в спорте. По итогам круглого стола стороны выразили необходимость сотрудничества в организации научно-практических конференций, семинаров, симпозиумов, научно-исследовательских проектов, совместных публикаций, а также мобильности студентов и преподавателей.

Инициатором международного сотрудничества с венгерскими специалистами стала кафедра медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры. Протоколы о намерениях подписаны с Национальным медицинским университетом Семельвейса (Будапешт), Институтом кондуктивной педагогики имени Андраша Пето (Будапешт) и муниципалитетом города Хевиза.

Кроме того, в конце ноября состоялась встреча директора Института натуропатических наук г. Мадрида с ректором Университета, академиком РАН, профессором С.Ф. Багненко. В торжественной обстановке было подписано совместное соглашение в области реабилитации и профилактики заболеваний, также предусматривающее научно-практическое сотрудничество.

«Сдала оперативную хирургию, была счастлива до бесконечности, потому что накануне решила, что ни за что не пойду»

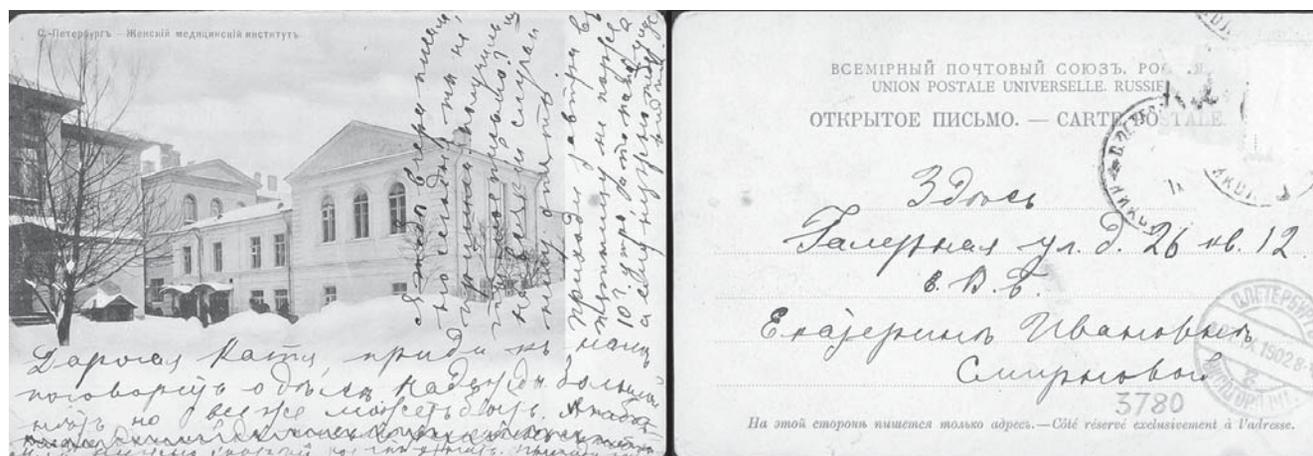


Игорь Викторович Зимин,
заведующий кафедрой истории Отечества,
профессор

Рассматривая открытки¹ начала 1900-х годов, на которых изображены здания и «кусочки жизни» Женского медицинского института, становится понятно, как много он пережил за свои 119 лет. Как много появилось новых зданий, сколько студентов и преподавателей прошли сквозь его стены, сколько счастья и горя пережил институт.

Жанр «открытого письма» – «открытки», как способ общения сошел на нет относительно недавно, и многие сотрудники Университета еще помнят те времена, когда открытки «к датам» успешно заменяли мобильные телефоны, SMS и Skype. Открытки с видами института издавались по инициативе как студенческих обществ, так и администрации, с целью заработать небольшие средства на различные внутренние проекты. Такой способ пополнения бюджета был широко распространен и активно использовался различными благотворительными организациями. Слушательницам ЖМИ, многие из которых приехали в Петербург за медицинским образованием из провинции, было приятно отправить весточку родителям на открытке с видом Института, в котором они учились. Для нас они бесценны, поскольку, рассматривая их, мы можем не только увидеть, как выглядел и менялся Институт в первые десятилетия, но и услышать живые голоса слушательниц той поры...

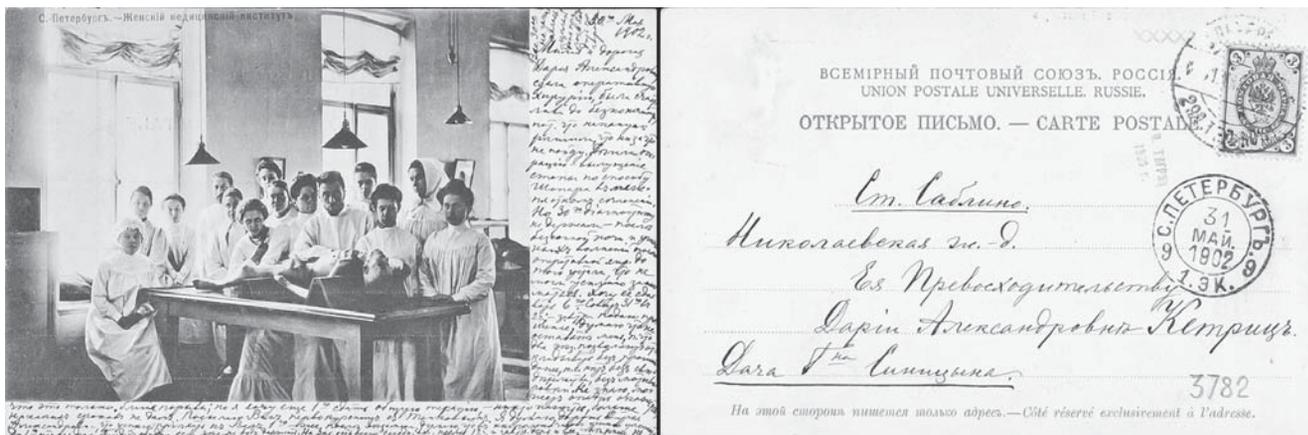
Часть открыток датирована, и мы можем прочитать письма студенток и сотрудников ЖМИ своим корреспондентам. Например, на открытке со штемпелем 27 сентября 1902 года мы видим задний фасад Химического корпуса (корпус № 2)². Тогда, в сентябре 1902 года Екатерина Ивановна Смирнова, жившая на Галерной ул. в доме 26, кв. 12., прочитала: «Дорогая Катя, приходи к нам поговорить о деле. Надежды Золиной нет, но все же может быть. М.А. нужно кое-что уточнить. Приходи к нам. Я вчера писала, но сегодня ты не пришла. Получила ли ты мое письмо? Приходи завтра в пятницу не позже 10 ч. утра, а то папа ждет, а ему нужно тебя видеть».



Открытка Женского медицинского института со штемпелем 27.09.1902

¹ В статье в качестве иконографии института использованы только открытки ЖМИ, основой которых стали известные фотографии института начала 1900-х годов.

² Химический корпус был построен в 1896–1897 годах по проекту архитектора Евграфа Сергеевича Воротилова (1836–1910).



Открытка Женского медицинского института со штемпелем 31.05.1902

На другой открытке, датированной маем 1902 года, изображена группа студентов на занятии в анатомическом корпусе. Она была адресована в дачный пригород Петербурга – ст. Саблино по Николаевской железной дороге для «Ея Превосходительства Дарии Александровны Кетриц, Дача г-на Синицына»³. Для нас важно, что открытку подписала студентка выпускного курса института⁴: «Милая и дорогая Дария Александровна, сдала оперативную хирургию, была счастлива до бесконечности, пот(ому), что накануне решила, что ни за что не пойду. Делала операцию – вылушение стопы по способу Шопара в межпястном сочленении. Но 30-го диагностику не держала – после бессонной ночи и ужасных волнений после оперативной хир(ургии) до того устала, что не могла усиленно заниматься. Хочу ее сдать ведь 6-го совуч, 31-го в 2 ч. – завтра подаю прошение, думаю, что не оставят меня, п. что два экзамена позволяют откладывать без проч... даже, т.е. (неразборчиво – прим.авт.) без свидетельства, без мотивировки. Не знаю, может, опять окажется, что это только «благие порывы»; но я хочу еще 1-го сдать общую терапию – никто, кажется, больше никаких сроков не дал. Посылаю Вам первокурсниц с Тонковым. Я думаю, дорогая Дария Александровна, что успею приехать к Вам 1-го же – после экзамена, думаю, что в несколько заходов успею уложить. До 1-го остался день. Будет обидно, если экз. не буду держать. На экз. есть всего сегодня! веч. после 12 ч. и завтра день и все – (неразборчиво – прим. авт.)... Крепко Вас целую, дорогая Дария Александровна. Всем очень кланяюсь и желаю здравствовать. Горячо любящая Вас Яровая».

По нынешним временам удивительно, что первые выпускницы 1902 года делали хирургические операции, подтверждая свое право на самостоятельную медицинскую практику. Ну, а эмоции при сдаче экзаменов – вечны: это и плотный график экзаменов, и волнение, замешанное на усталости, и бесконечное счастье после успешной сдачи.



Открытка Женского медицинского института со штемпелем 21.10.1908

На этой датированной открытке, обращенной к московской «тетеньке», мы видим первое здание института, ныне – Химкорпус. От сегодняшнего дня этот привычный пейзаж отличается булыжной мостовой, отсутствием трамвайных путей и деревянным забором, протянувшимся от Химкорпуса до общежития ЖМИ (ныне корпус № 1), а также идущим вдоль Архирейской улицы. Уточню, что сплошной забор ограждал территорию ЖМИ, а фигурный – Петропавловскую больницу (ныне поликлиника Университета). С «парковкой» тогда было легче. При этом все калитки и ворота находились там же, где и сегодня. С правой стороны за Химкорпусом просматривается двухэтажное⁵ «летнее» здание акушерской (Московской клиники).

³ Согласно «Табели о рангах» титулом «превосходительство» имели право именоваться особы III-V классов, то есть чиновники и их супруги в чине от тайного советника (в армии – генерал-лейтенант) до статского советника (в армии – полковник). Все преподаватели института являлись государственными служащими и состояли в чинах от статского советника до действительного статского советника (как правило, заведующие кафедрами, в армии – чин генерал-майора).

⁴ Возможно, студентка писала супруге тайного советника К.Э. Кетрица, крупного чиновника Министерства путей сообщения.

⁵ Еще два этажа надстроит позже.



Это весенняя открытка с двумя главными зданиями ЖМИ. Судя по всему, фотография была сделана с крыши здания Мариинского приюта для офицерских детей⁶. Справа мы видим аккуратные ряды елочек, деревянный забор, огораживающий территорию приюта, разъезженную Архиерейскую улицу (брусчатка почти не просматривается), аккуратные столбики вдоль тротуара у Химкорпуса. Если приглядеться, то в левой части открытки виден еще один деревянный забор, уходящий вглубь территории. Он разделял ЖМИ и Петропавловскую больницу. Надо сказать, что больница и институт не раз вели «межевые тяжбы», определяя межведомственные границы. На открытке также видны высокие деревянные столбы с фарфоровыми изоляторами. Судя по всему, по ним проходили электрические и телефонные линии. При этом никакого уличного освещения тогда на Архиерейской улице не имелось.



Это еще одна открытка, выпущенная до 1909 года (нет трамвайных путей). Все тот же деревянный забор вдоль Архиерейской, извозчики, ждущие состоятельных слушательниц, прохожие, которые могли переходить улицу в любом направлении, и городской (справа), следящий за порядком.

⁶ Мариинский приют комитета пособия лицам, пострадавшим на войне (1880–1881 годы, архитектор – Алексей Васильевич Малов). Основан в 1878 году Комитетом под председательством великого князя Сергея Александровича как временный приют для вдов и сирот офицеров, погибших на русско-турецкой войне 1877–1878 годов. Находился под покровительством великой княгини Ольги Александровны. Участок для приюта подарен экипажным фабрикантом К.К. Неллисом. В приюте имелась домовая церковь во имя преп. Сергия Радонежского (освящена 5.06.1881). В 1900-е годы учреждение входило в систему Российского Общества Красного Креста. По данным на 1910 год, в приюте призревалось 37 мальчиков и 30 девочек в возрасте от 3 до 10 лет. Приют и храм закрыли в 1918–1919 годы.



Еще одна зимняя открытка с общежитием слушательниц ЖМИ, в то время еще трехэтажным⁷. Такое впечатление, что Химкорпус и Ректорский корпус снимали зимой одновременно с одной точки. Тот же деревянный забор между корпусами, отсутствие сирени у главного входа в Ректорский корпус. Присутствие мужской фигуры с явно военной выправкой у Ректорского корпуса, видимо, не случайно, студенты в то время были плотно втянуты в деятельность антиправительственных партий и политические забастовки в институте были самым обычным делом. А после январских событий 1905 года, связанных с «Кровавым воскресеньем», институт был закрыт на полтора года.



«Летняя» открытка, выпущенная до 1909 года. Тот же деревянный забор, брусчатка, редкие извозчики, но уже установлены газовые фонари уличного освещения, правда, только с одной стороны улицы. Хорошо видны столбы с проводами. Что касается фигуры рабочего (?) справа, то он, видимо, должен был символизировать трудолюбие, столь необходимое слушательницам института.

⁷ Здание построили в 1896–1897 годах по проекту архитектора Евграфа Сергеевича Воротилова под наблюдением архитектора Александра Николаевича Векшинского. Оно возводилось как общежитие для слушательниц ЖМИ. Наличие общежития было обязательным условием при открытии ЖМИ в 1897 году. В помещении Ученого совета располагалась столовая общежития. К началу 1900-х годов общежитие было ликвидировано, а здание стало использоваться как учебный корпус, в котором также размещалась администрация. Четвертый этаж был надстроен позже.



Возможно, фотография, ставшая основой для самодельной открытки, была сделана летом 1909 года, когда по Архирейской проложили рельсы одного из первых маршрутов электрического трамвая. Прокладка требовала перекладки бульжной мостовой, что мы и можем видеть. Однако, судя по тому, что рабочих только двое, ремонт носил «точечный» характер, поэтому фотографию можно отнести и к более позднему времени. Любопытно, что на открытке мы уже не видим извозчиков-Ванек, а только телеги, запряженные лошадьми. Видимо, после прокладки трамвайного маршрута слушательницы предпочитали именно трамвай как более дешевый вид транспорта.

Первый электрический трамвай пошел в Петербурге в сентябре 1907 года, а к началу 1917 года в Петрограде насчитывалось уже 29 маршрутов, один из которых (№ 8 – от Финляндского вокзала до пл. Л. Толстого⁸) проходил по Архирейской улице. Можно предположить, что одну из тогда еще немногочисленных трамвайных линий проложили там, чтобы слушательницы ЖМИ могли комфортно добираться до alma mater. Из новаций, просматривающихся на открытке, мы видим чугунную решетку между Химкорпусом и Ректорским корпусом, которая сохраняется и по настоящее время, то есть ей уверенно больше 100 лет. Хотелось бы думать, что ее не снесут за ветхостью, а отреставрируют как один из университетских артефактов. Также можно увидеть разросшиеся кусты сирени около главного входа в Ректорский корпус. Кроме этого, столбы уличного освещения появляются и вдоль тротуара со стороны главных зданий института.



На раскрашенной открытке, выполненной на основе отретушированной фотографии (вариант «фотошопа» начала 20 века, судя по всему, «лишние объекты»: повозки, люди и пр. были удалены), мы видим Архирейскую улицу во всем блеске: трамвайные пути, газовые фонари уличного освещения, установленные на изящных чугунных столбах, деревянный забор, ограждающий территорию Петропавловской больницы.

⁸ Еще живы воспоминания о периоде до всеобщей автомобилизации, когда на трамвае № 40 подъезжали прямо к главному корпусу института.



Эти две самодельные «летние» открытки, видимо, были сделаны одновременно. При этом Химкорпус обозначен на фотографии как «Здание № 1» (в левом углу просматривается трамвай), а ректорский корпус – как «Здание № 3». Ничего нового на них нет. Датировать их можно – «до 1912 года», так как на первой открытке (слева) к зданию Ректорского корпуса примыкает деревянный забор, то есть строительство здания хирургической клиники Г.Ф. Цейдлера, открытой в 1912 году, еще продолжалось⁹.



А это совершенно удивительная открытка. Вроде бы все как обычно: Ректорский корпус с разросшейся сиренью у входа, железная решетка (слева), соединяющая два главных корпуса института, чугунные столбы, на которые крепились электрические провода трамваев... Но прямо по центру мы видим даму в брючном костюме! Возможно, это студентка, и ее фигура здесь, видимо, совершенно не случайна, а является символом эмансипации, как и первый женский медицинский вуз России. Напомню, что в нашей стране брюки являлись исключительно мужской частью гардероба. Как утверждают историки моды, женские брюки появились в Англии еще в 1850-х годах (стиль «Блумер»), а в конце 19 века в моду повсеместно вошли женские велосипедные брюки. Во Франции официальный запрет императора Наполеона III на ношение женщинами брюк был отменен только в 1909 году. На открытке, скорее всего, изображена студентка в изящной шляпке и брючном костюме, а ее «байк», возможно, спрятан в кустах сирени.

⁹ Строительство здания хирургической клиники, профинансированное М.Л. Нобель, проходило в 1910-1912 годы по проекту архитектора Карла Густава Нюстрема.



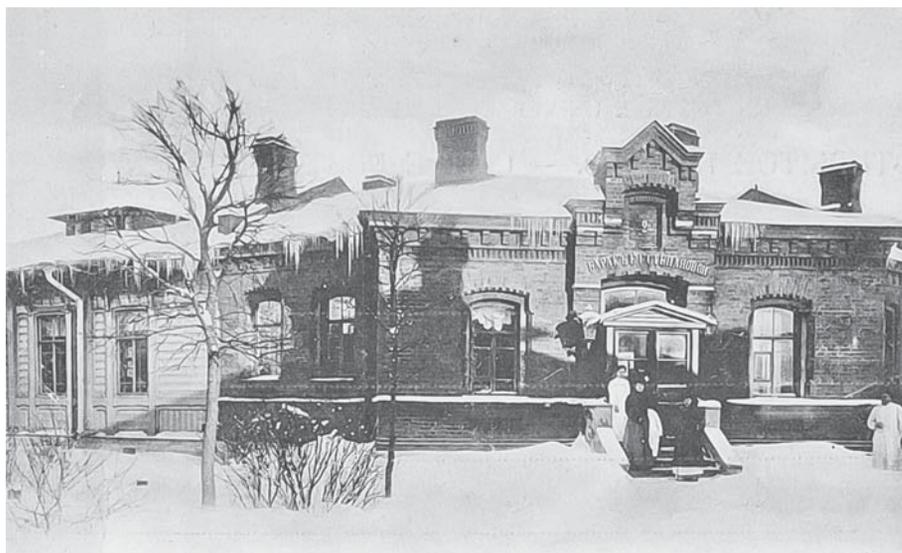
Еще одна фотография парадного фасада ЖМИ по Архирейской улице. Вечный ремонт брусчатки, разросшиеся деревья и трамвай № 8. Как мы видим, с тех пор облик здания не изменился, даже водопроводные трубы, кажется, все те же, изменился только номер трамвая, и появились мемориальные доски на фасаде.



Последняя проштемпелеванная открытка, выпущенная до 1917 года, была опущена в почтовый ящик 2 октября 1911 года, и уже 5 октября 1911 года ее получил в Оренбурге Василий Федорович Кушев, преподававший в 3-м городском училище. Вероятно, отец двух студентов-первокурсников, приехавших в Петербург из провинции: «Ваше письмо получила 30 сентября. Спасибо. Вчера был Володя и унес его себе читать. Мы, ведь, с ним читали оба домашних письма. Сейчас пришла с практическ. занятий по кристаллографии. Все-таки трудная вещь. Все два часа напряжение громадное. Конечно, все дается не сразу. Вчера с Володей ходили в Нар. Дом¹⁰. Шел «Евгений Онегин». Ходили за 10 коп. Оба здания, изображенные на открытке, принадлежат институту. Во дворе есть еще здание, оно, собственно, и предназначено для специально-медицинских наук. Там анатомикум. Ходят там все в халатах, пахнет карболкой, а в анат.; где трупы, своеобразный запах. Я там была, но почти что ничего не видала: вот именно что «понюхала» только. Почти все наши занятия происх. в здании, котор. не пахнут,... А в этом слушаю ботанику и богословие. Кланяюсь». Что касается самого изображения, то на нем мы видим обычную, много раз повторенную картину жизни Архирейской улицы.

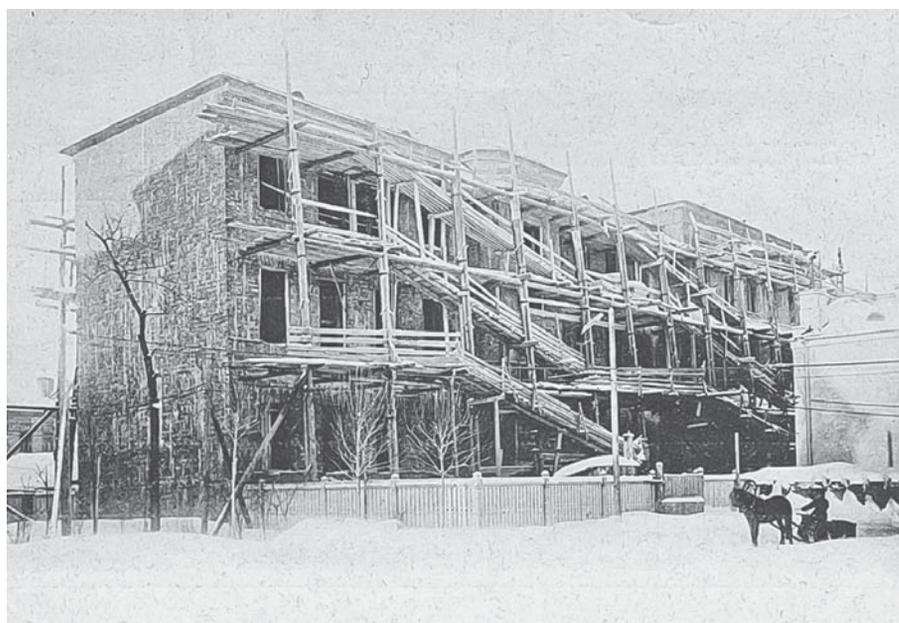
Есть еще две открытки с другими корпусами института. Во-первых, с изображением одного из трех барачков Е.Т. Степановой, построенных на территории Петропавловской больницы. Этот барачок находился на углу Архирейской и Петропавловской улиц, где сейчас парадный вход на территорию Университета. В 1891–1892 годы на пожертвования вдовы Степановой были построены три барака, получившие название «Степановских». Изображенный на открытке барачок именовался «Сортировочным» (1892), зимой 1895–1896 годов были построены четыре деревянных барака для холерных больных и в 1896 году – тифозный барачок.

¹⁰ Народный дом – официальное наименование «Заведения для народных развлечений императора Николая II». Построен по проекту архитектора Григория Ипполитовича Люцедарского к 1900 году. В 1912 году был пристроен оперный зал. Сгорел в 1932 году. На его месте построен нынешний театр «Балтийский Дом».



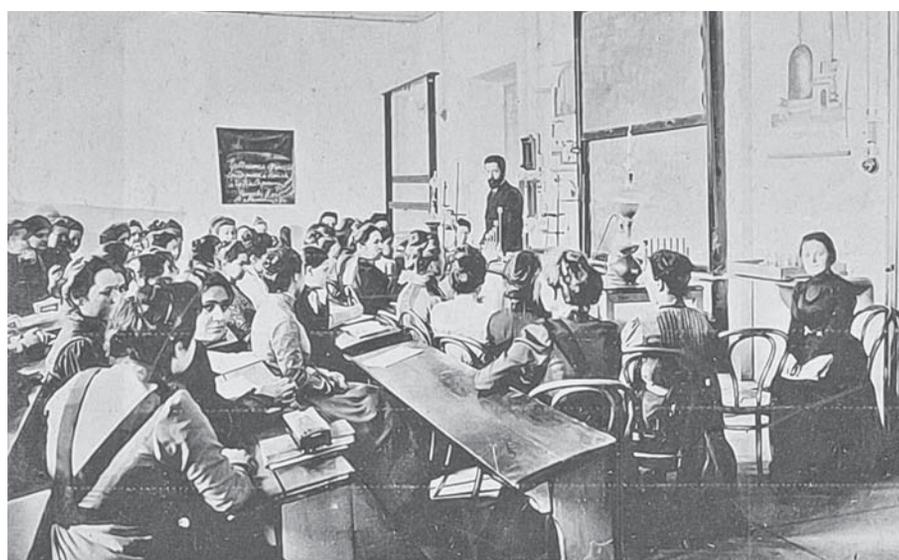
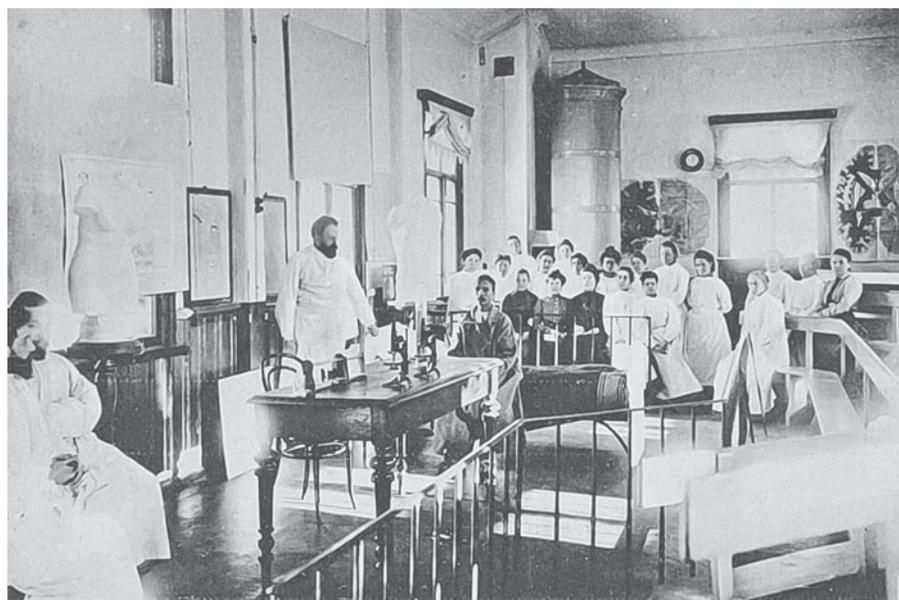
*Сортировочный барак Степановой
на углу Архиерейской и Петропавловской улиц*

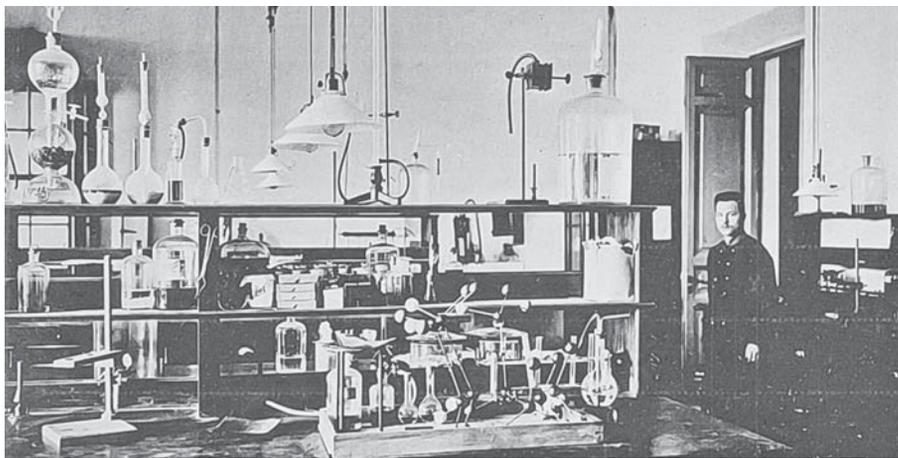
На открытке ниже изображено строительство здания Московской акушерско-гинекологической клиники¹¹. Поскольку оно было построено в 1901–1902 годах по проекту архитектора Леонтия Николаевича Бенуа, мы можем уверенно датировать открытку зимой этого периода. Тогда в газете «Строитель» сообщалось (№ 17, стб. 684–685), что «новое здание для клиник сооружается в глубине двора, за главным зданием Женского медицинского института, на земле Петропавловской больницы, и предназначается на 40 кроватей, из коих 16 кроватей отведены для гинекологической клиники, остальные – для акушерской. Здание трехэтажное, в длину оно имеет 38 саж., в ширину – 7 1/2 саж., высота внутренних помещений во всех трех этажах простирается до 6 1/2 арш.: площадь, занимаемая зданием, равна 250 кв. с. Кроме палат, в здании будут три огромных операционных зала, каждый с аудиторией для 250 слушательниц; места для них устроены амфитеатром вокруг операционного стола и койки для больных; две обширных амбулатории и пр. Постройка здания начата с первых чисел августа месяца текущего года, и в настоящее время оно выведено уже под крышу, а к началу будущего учебного года предполагается открыть новые клиники. Здание строится по проекту профессора архитектуры Л.Н. Бенуа, наблюдают за постройкой архитектор В.Ф. Коврайский и особая строительная комиссия под председательством директора института Д.О. Отта. Работы ведутся хозяйственным способом. Стоимость здания – свыше 150.000 руб. Необходимые средства на сооружение клиник собраны московским отделением общества для доставления средств СПб. медицинскому институту».



¹¹ Фото сделано со стороны заднего фасада Ректорского корпуса.

Целая серия открыток тематически посвящена учебе слушательниц в стенах ЖМИ. Часть их выполнена в типографии, часть – полукустарным способом, название «Женский мед. институт» выполнено пером. Открытки демонстрируют учебный процесс в аудиториях и клиниках института с обязательной анатомичкой...







Медицина по-хорошему консервативна. И хотя институт разросся, и за прошедшие 119 лет многое в нем изменилось, каждую осень сюда по-прежнему приходят юные девушки и юноши, стремящиеся, пройдя через все тернии, стать врачами. И то, что мы видим на открытках уже вековой давности, существует и будет существовать, пока стоят корпуса нашего Университета.

Здоровье в стиле Hi-Tech: 10 открытий, которые изменят медицину в ближайшие годы

Растворяющийся сердечный стент

Постепенно растворяющийся имплантат (рис. 1) предназначен для лечения закупоренных артерий. Стент полностью растворяется примерно за три года, оставляя после себя лишь четыре небольших платиновых маркера, встроенных в стенки артерии, что позволяет идентифицировать прежнее размещение стента. Кроме того, он ограничивает рост рубцовой ткани, постепенно выпуская в тело эверолимус (иммуносупрессивное и противоопухолевое средство).

Первая искусственная поджелудочная железа

Система (рис. 2) способна автоматически впрыскивать необходимую и точно рассчитанную дозу инсулина пациенту с диабетом первого типа, избавляя его, таким образом, от необходимости постоянно отслеживать уровень сахара в крови. Прибор измеряет уровень сахара каждые пять минут и автоматически впрыскивает инсулин пациенту, если это необходимо.



Рис. 2

Это первое разрешенное FDA¹ к использованию устройство, которое обеспечивает непосредственную коммуникацию между сенсором сахара в крови и инсулиновой помпой, регулируя, таким образом, поступление инсулина в организм пользователя. Устройство разрешено применять диабетикам в возрасте от 14 лет.

Вторая кожа

Морщины, обесцвечивание кожи, солнечные ожоги – все эти неприятные изменения скоро можно будет скрыть или даже предотвратить с помощью практически невидимого эластичного полимера. «Вторая кожа» (рис. 3)

¹ Food and drug administration, FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США.

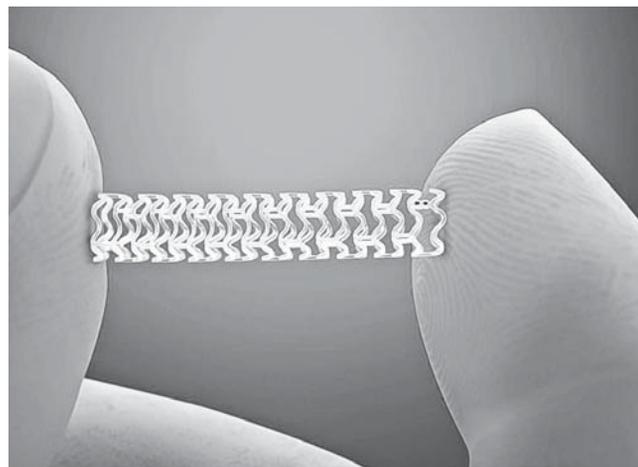


Рис. 1

может быть помещен на кожу подобно покрытию и придаст ей юный вид за счет своей эластичности. Может также использоваться как инструмент ввода в организм лекарств (например, от экземы) и косметики (в качестве крема от солнца).

Карманный детектор глютена

Это небольшой сенсор, который может быстро определить, содержит ли ваша пища белок глютен. Ключевым параметром детектора является скорость. Существующим на данный момент на рынке тестам для определения наличия глютена требуется от 15 до 20 минут. Новый детектор делает это за две минуты. Образец пищи необходимо для этого положить в одноразовую капсулу и поместить ее в сенсор, который включается нажатием кнопки. Обнаруживается наличие глютена в количестве 20 частей на миллион, что соответствует требованиям американских регулирующих органов к безглютеновым продуктам.



Рис. 3

Хромосомная терапия

Ученым из Университета Массачусетса (США) удалось «отключить» лишнюю копию 21-й хромосомы, которая отвечает за развитие у человека синдрома Дауна. Несмотря на то, что опыты проводились *in vitro*, исследование имеет огромное прикладное значение. В будущем оно поможет разработать хромосомную терапию для еще не рожденных детей с трисомией (синдромом Дауна, синдромом Патау, синдромом Эдвардса) или даже симптоматическое лечение для тех, кто уже появился на свет.

В рамках исследования специалисты использовали стволовые клетки, полученные из тканей кожи пациента с синдромом Дауна. Они ввели в добавочную копию 21-й хромосомы генетический «выключатель» – ген *X-inactive specific transcript (Xist)*. Он есть у всех млекопитающих существ женского пола и отвечает за инактивацию одной из двух X-хромосом. При экспрессии *xist* синтезируется молекула РНК, которая укрывает поверхность хромосомы, словно одеяло, и блокирует экспрессию всех ее генов. Отрегулировать работу *Xist* ученым удалось при помощи антибиотика доксицилина. В результате проблемная копия 21-й хромосомы перестала работать, и большая стволовая клетка превратилась в здоровую.

Контроль сахара без уколов

Новая система непрерывного мониторинга уровня сахара в крови (рис. 4) состоит из двух частей – собственно сенсора и считывающего устройства. Сенсор устанавливается врачом пациенту на кожу, при этом под кожу вводится миниатюрная (5 мм в длину и 0,4 мм в диаметре) игла. Датчик считывает информацию каждые 15 минут и в таком режиме может работать до двух недель. Посмотреть информацию можно с помощью сканера – для этого достаточно поднести его к сенсору. Основное достоинство устройства заключается в отсутствии необходимости постоянных уколов в палец (некоторые диабетики вынуждены делать это до 10 раз в день). Имеются две версии устройства – профессиональная (предназначена для его использования при врачебном контроле) и потребительская. Первая уже получила необходимое разрешение на использование от FDA, вторая находится на стадии согласования.



Рис. 4

Новый робот для точной хирургии

Британская компания разработала новую высокоточную роботизированную хирургическую систему. Робот создавался с целью преодоления ограничений, присущих современным хирургическим роботам, таких как большой размер и неумение работать с мелкими и хрупкими тканями. Внешний блок новой системы легко помещается на любом столе, а диаметр инструментов – 1,8 мм – позволит произвести революцию в хирургической сфере.

Система не использует длинные и жесткие инструменты, полагаясь на гибкие компоненты, что в итоге позволило существенно уменьшить размеры робота. Более того, внешние компоненты системы, которые контролируют исполнительные инструменты, не должны много двигаться для того, чтобы перемещать или поворачивать инструментальные наконечники. Система отличается высокой точностью работы, минимально инвазивным доступом и очень точной навигацией, позволяющей выполнять множество клинических процедур, которые недоступны современным хирургическим роботам.

Разработчики полагают, что технология может использоваться в глазной хирургии, при таких операциях, как удаление катаракты, а также в других хирургических процедурах, где требуется высокий уровень сноровки, точность движений и небольшие размеры роботизированной системы. Более того, потенциально возможно использование этой системы в операциях, которые сегодня проводятся исключительно руками хирурга, например, при установке некоторых нейростимулирующих имплантатов.

Растворимые импланты для операций на мозге

Ученые из Пенсильванского университета разработали растворимые импланты для проведения операций на мозге. Электроника, изготовленная из нескольких слоев керамики и молибдена, со временем растворяется (скорость растворения зависит от толщины устройства), поэтому практически не наносит тканей повреждений. Она позволяет измерять показатели организма.

Импланты были успешно протестированы на крысах. С их помощью ученые смогли записать мозговые волны животных, находившихся под анестезией, а также зафиксировать электрические колебания между нейронами.

Профессор неврологии Брайан Литт, один из авторов технологии, утверждает, что растворимая силиконовая электроника позволяет имплантировать в мозг современные системы наблюдения за состоянием органа. По словам разработчиков, подобные импланты можно установить и в сердечно-сосудистую систему, кости, мышцы. Это улучшит качество послеоперационного наблюдения и позволит отказаться от непрактичных, дорогих и опасных технологий, к примеру – радиологии. Импланты смогут фиксировать параметры, которые помогают в диагностике и лечении эпилепсии, болезни Паркинсона, депрессии, расстройств периферической

нервной системы, хронических болей. Кроме того, они имеют критическое значение при подготовке пациентов к операциям на мозге.

В будущем специалисты намерены создать более сложные устройства, которые включают датчики давления и ряд других сенсоров. Но до испытаний на людях их необходимо протестировать на животных и, возможно, доработать.

Гаджеты от мигрени

Казалось бы, все должно быть наоборот, ведь гаджеты, как правило, являются источниками головной боли. Но вскоре с этим стереотипом будет покончено. Федеральное агентство по медицинским препаратам США одобрило к применению два устройства, которые призваны бороться с головными болями разных типов.

Одно из них представляет собой налобную повязку (рис. 5), а второе нужно прикладывать к затылку. Оба гаджета справляются с головной болью при помощи стимуляции определенных нервных окончаний внутри черепа. При этом первый использует электрические сигналы, а второй – магнитное поле.

Ученые впервые «напечатали» кости и мышцы

Технологию 3D-печати, которая позволяет воссоздавать отдельные кости, хрящи и мышцы, разработали американские биоинженеры. При печати используются стволовые клетки и специальные полимерные шаблоны. Инновационная технология потенциально позволит создавать органы-«запчасти» для пациентов. Напечатанные мышцы, хрящи, кости сохраняют стабильность и могут использоваться для имплантации.

Одна из главных проблем в печати органов из «взрослых» стволовых клеток состоит в возможности

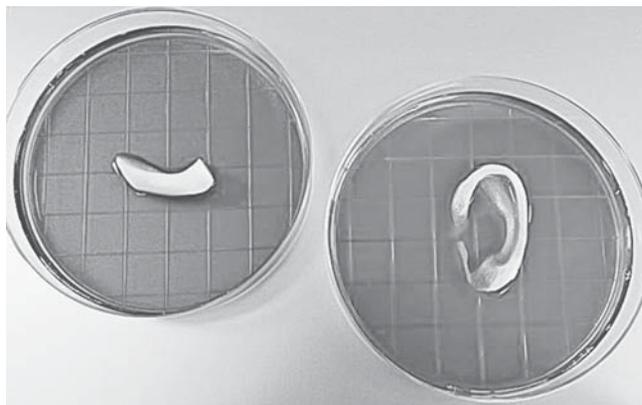


Рис. 5

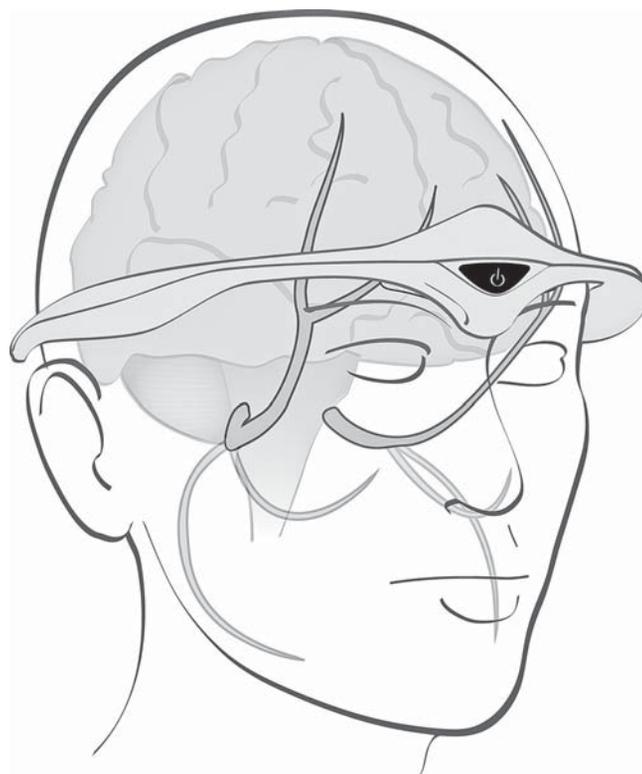


Рис. 5

их расположения только очень тонким слоем. Если толщина напечатанной ткани превышает 200 мкм, она начинает гибнуть, так как без наличия кровеносных сосудов кислород и питательные вещества не могут проникнуть на такую глубину. Чтобы обеспечить нужную толщину каждого слоя «пирога», ученые разработали полимер, позволяющий оставлять просвет для движения кислорода и питательных веществ. В результате клетки костной, мышечной или хрящевой ткани получили возможность расти практически без ограничений.

Напечатанный на 3D-принтере орган помещают в живой организм. Полимер постепенно разлагается, а слои ткани зарастают кровеносными сосудами. В результате орган, который имеет нужную форму и состав, появляется на месте заготовки.

С целью продемонстрировать жизнеспособность технологии из стволовых клеток были выращены кость нижней челюсти и полноценная ушная раковина человека по МРТ-снимку добровольца (рис. 6). Напечатанные органы имплантировали в тело мыши, где они полностью покрылись сосудами изнутри.

Технология пока находится в разработке и для медицинского использования еще не готова. Планируется провести полный цикл клинических испытаний, однако уже сегодня исследователи убеждены в возможности применения 3D-печати органов на практике в ближайшее время.

Подготовлено по материалам из свободных источников

План научно-практических мероприятий

Тип мероприятия	Наименование мероприятия	Дата проведения, продолжительность (дней)	Место проведения, организация, ответственная за проведение (адрес, телефон)	Уровень (международный, РФ, региональный, местный)	Общее количество участников	Количество иностранных участников	Предполагаемое количество иногородних участников
Научно-практический семинар	«Актуальные вопросы неотложной хирургии позвоночника»	Март (2 дня)	Кафедра травматологии и ортопедии	РФ	50	–	25
Конференция	Конференция «Фундаментальные вопросы современной медицинской реабилитации». Результаты проведения пилотного проекта «Развитие медицинской реабилитации в РФ». Актуальные вопросы внедрения новой модели медицинской реабилитации в кардиологии, неврологии и травматологии-ортопедии с онлайн-трансляцией	3–4 марта	Кафедра физических методов лечения и спортивной медицины	Региональный	100	–	30
Конференция	Международная неделя мозга	13–18 марта	Кафедра фармакологии	Региональный	150	–	10
Конференция	«Гемостаз и репродукция»	27–29 марта	Кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии	Международный	400	50	150
Научно-образовательная конференция	VII Санкт-Петербургские встречи	31 марта – 1 апреля	НИИ хирургии и неотложной медицины, НКЦ анестезиологии и реаниматологии	Региональный	200	–	–
Мастер-класс	«Топографо-анатомическое обоснование операций на кисти»	Апрель (1 день)	Кафедра клинической анатомии и оперативной хирургии имени профессора М.Г. Привеса совместно с кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии	Международный	30	5	25
Мастер-класс	«Топографо-анатомическое обоснование операций по омоложению кисти»	Апрель (2 дня)	Кафедра клинической анатомии и оперативной хирургии имени профессора М.Г. Привеса совместно с кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии	Международный	40	5	35
Конференция	«Актуальные вопросы торакальной хирургии, онкологии и бронхологии»	Апрель (2 дня)	Кафедра клинической анатомии и оперативной хирургии имени профессора М.Г. Привеса	Международный	150	3	50
Конференция	78-я ежегодная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2017»	Апрель (29 дней)	Студенческое научное общество	Международный	550	5	50
Школа	«Лечение инвазивных микозов у пациентов с онкогематологической патологией»	Апрель, октябрь (1 день)	НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой	Региональный	40	–	30
Совещание	Совещание главных специалистов (гематологов/онкологов) Северо-Западного региона РФ	6 апреля	НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой	Региональный	40	–	30
Конгресс	V eurasian hematology forum	7–9 апреля	НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой	Международный	800	20	600
Конференция	«Внедрение новой модели медицинской реабилитации. Вопросы подготовки специалистов. Основы оказания помощи пациентам с ОНМК, ОКС и заболеваниями тазобедренного сустава». Пленарная часть и мастер-классы	14 апреля, 12 мая, 30 июня, 15 сентября, 17 ноября	Кафедра физических методов лечения и спортивной медицины	Региональный	100	–	30
Конференция	III научно-практическая конференция урологов Северо-Западного федерального округа «Актуальные вопросы урологии»	20–21 апреля	Кафедра урологии	Международный	500	2	250
Конференция	IV научно-практическая международная конференция, посвященная Международному дню ДНК, «Современные биотехнологии для науки и практики». Весенний полуфинал грантовой системы «УМНИК»	27–28 апреля	Научно-методический центр по молекулярной медицине МЗ РФ, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины	Международный	100	2	10
Конференция	VI студенческий чемпионат профессионального мастерства в номинации «Профилактическая стоматология» с конференцией	Май (1 день)	Кафедра стоматологии профилактической	Региональный	120	–	10
Конференция	Университетские встречи	Май (1 день)	НИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии	РФ	400–450	–	100
Конференция	Конференция по стоматологии детского возраста, посвященная 40-летию кафедры стоматологии детского возраста	Май (1 день)	НИИ стоматологии и ЧЛХ	Региональный	100	–	20
Мастер-класс	«Топографо-анатомическое обоснование тотального эндопротезирования коленного сустава»	Май (1 день)	Кафедра клинической анатомии и оперативной хирургии имени профессора М.Г. Привеса	РФ	25	–	15

План научно-практических мероприятий

Тип мероприятия	Наименование мероприятия	Дата проведения, продолжительность (дней)	Место проведения, организация, ответственная за проведение (адрес, телефон)	Уровень (международный, РФ, региональный, местный)	Общее количество участников	Количество иностранных участников	Предполагаемое количество иногородних участников
Конференция	VI российско-американский семинар	15–16 мая	Кафедра оториноларингологии с клиникой	Международный	150	4	–
Школа/ симпозиум	Workshop Viral infections in transplant recipients	25–26 мая	НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой	Международный	50	10	30
Конгресс	XXIII международный офтальмологический конгресс «Белые ночи»	29 мая – 2 июня	Кафедра офтальмологии. Конгресс-центр отеля «Санкт-Петербург»	Международный	2100	250	900
Конференция	«Актуальные проблемы пульмонологии»	Июнь (1 день)	НИИ пульмонологии. Отель «Холидей Инн»	Региональный	200	–	20
Конференция	V всероссийская конференция с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов и клинических испытаний медицинских изделий»	1–2 июня	Институт фармакологии имени А.В. Вальдмана	Международный	300	10	150
Конгресс	XII международный конгресс «Психосоматическая медицина – 2017»	2–3 июня	Кафедра педагогики и психологии ФПО	Международный	500	100	200
Конференция	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Скорая медицинская помощь – 2017»	8–9 июня	Кафедра скорой медицинской помощи и хирургии поврежденных	Международный	500	10	200
Симпозиум	XI international symposium Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adults	Сентябрь (3 дня)	НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой	Международный	250	50	100
Конференция	Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «IX Плужниковские чтения»	15–16 сентября	Кафедра оториноларингологии с клиникой. г. Казань	Международный	200	6	–
Конференция	«Современные методы исправления зубочелюстных аномалий»	Октябрь (1 день)	Кафедра ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом ортодонтии	Региональный	200	–	15
Конференция	Угловские чтения «Инновации в хирургии»	Октябрь (1 день)	Кафедра госпитальной хирургии № 2 с клиникой	РФ	200	–	10
Конференция	III всероссийская научно-практическая конференция «Перспективы развития медицинской реабилитации» (с онлайн- трансляцией)	6–7 октября	Кафедра физических методов лечения и спортивной медицины	Международный	300	50	150
Конференция	IV всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Медицинская (клиническая) психология: исторические традиции и современная практика»	12–13 октября	Кафедра общей и клинической психологии	Международный	120	5	20
Конференция	Секция «Риснок функции – исторический момент в развитии биологии» в рамках съезда цитологов России	12–14 октября	Научно-методический центр по молекулярной медицине МЗ РФ	Международный	100	5	40
Конференция	«Современные аспекты комплексного лечения аномалий прикуса и абстрактивизм сонного апноэ»	14–15 октября	Кафедра стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии НИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии	Международный	100	20	–
Конференция	Научно-практическая конференция – VI национальный мастер-класс «Эксплантация и перфузионное сохранение органов для трансплантации»	20–21 октября	Клиника НИИ хирургии и неотложной медицины	Международный	100	5	50
Конгресс	Международный научно-практический конгресс «Инновации в акушерстве, гинекологии и перинатологии»	26–28 октября	Кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии	Международный	400	50	150
Научно-образовательная конференция	VIII Санкт-Петербургские встречи	27–28 октября	НИИ хирургии и неотложной медицины, НКЦ анестезиологии и реаниматологии	Региональный	200	–	–
Конференция	«День борьбы с инсультом» – конференция для врачей «Актуальные вопросы оказания помощи пациентам с ОНМК в условиях РСЦ»	30 октября	Кафедра физических методов лечения и спортивной медицины. СПбГУЗ «Городская больница № 26»	Региональный	100	–	30
Мастер-класс	«Топографо-анатомическое обоснование тотального эндопротезирования коленного сустава»	Ноябрь	Кафедра клинической анатомии и оперативной хирургии имени профессора М.Г. Привеса	РФ	25	–	15

План научно-практических мероприятий

Тип мероприятия	Наименование мероприятия	Дата проведения, продолжительность (дней)	Место проведения, организация, ответственная за проведение (адрес, телефон)	Уровень (международный, РФ, региональный, местный)	Общее количество участников	Количество иностранных участников	Предполагаемое количество иногородних участников
Конференция	«Актуальные вопросы лабораторной диагностики возрастной патологии»	Ноябрь (1 день)	Научно-методический центр по молекулярной медицине МЗ РФ	Региональный	100	–	20
Конференция	VII городская научно-практическая конференция с международным участием	Ноябрь (2 дня)	НИИ пульмонологии. Отель «Холидей Инн»	Международный	300	5	30
Научно-практический семинар	«Актуальные вопросы неотложной хирургии позвоночника»	Ноябрь (2 дня)	Кафедра травматологии и ортопедии	РФ	50	–	25
Конференция	«Образовательная среда и инновационные технологии в медицинском образовании и лечебно-реабилитационной практике»	22–23 ноября	Кафедра педагогики и психологии ФПО совместно с кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры	Международный	200	15	50
Конференция	«Современные возможности ортодонтии и ортогнатической хирургии»	24–25 ноября	НИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Конгресс-центр отеля «Санкт-Петербург»	РФ	40	–	40
Конференция	VI межвузовская научно-практическая конференция студентов и молодых специалистов стоматологических факультетов медицинских вузов СЗФО РФ	Декабрь (1 день)	Кафедра стоматологии профилактической	Региональный	350	–	50
Конференция	«Актуальные вопросы лечения хирургических инфекций»	Декабрь (1 день)	Кафедра госпитальной хирургии № 2 с клиникой	РФ	150	–	10
Конференция	«Сложные вопросы преемственности в организации реабилитационной помощи детям, взрослым и инвалидам»	15 декабря	Кафедра физических методов лечения и спортивной медицины СПбГУЗ «Городская больница № 26»	Региональный	100	–	30



Учредитель: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Главный редактор: Ю.С. Полушин.
Составители: Т.В. Красносельских, В.В. Томсон, М.Б. Хрусталеv.
Редактор: М.М. Зорина
Корректор: Е.Д. Герасимова

Верстка: ООО «Инфо-ра», www.info-ra
Печать: типография «Колорит».
Тираж: 500 экз.

Распространяется бесплатно