

В фокусе доказательной трансфузиологии

Завершилось мультицентровое рандомизированное проспективное исследование FOCUS – «Показания к трансфузии в отношении функциональных результатов хирургического восстановления перелома бедра у пациентов с сердечно-сосудистой патологией». Цель исследования – протестировать гипотезу о том, что более высокий порог для переливания крови (концентрация гемоглобина 100 г/л) позволяет улучшить функциональное восстановление и снизить заболеваемость и смертность пожилых хирургических пациентов по сравнению с более ограничительной стратегией трансфузий (концентрация гемоглобина < 80 г/л или симптомы гипоксии).

Исследование выполнялось с 19.07.2004 по 28.02.2009 в 47 госпиталях Канады и США по плану и за счет бюджета Национальных институтов здоровья США.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) возраст 50 лет или старше; 2) хирургическое восстановление перелома бедра; 3) гемоглобин менее 100 г/л в течение 3 дней после операции; 4) факторы риска сердечно-сосудистого заболевания. ИБС в анамнезе, признаки инфаркта миокарда на ЭКГ, анамнез или наличие застойной сердечной недостаточности или заболевания периферических сосудов, анамнез инсульта или транзиторной ишемической атаки.

В декабре 2005 г. критерии включения в части факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний дополнили: анамнез или лечение гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии; уровень холестерина ≥ 200 мг/дл или уровень холестерина ЛПНП ≥ 130 мг/дл; курение табака в настоящее время; или уровень креатинина $> 2,0$ мг/дл.

Пациентов рандомизировали в две группы с разными стратегиями гемотрансфузий: либеральной и ограничительной.

В либеральной группе пациенты получали 1 дозу эритроцитов, чтобы достичь уровня гемоглобина 100 г/л или более. После трансфузии измеряли гемоглобин. Если концентрация гемоглобина была ниже 100 г/л, переливали еще дозу.

В ограничительной группе эритроциты переливали при наличии симптомов или признаков анемии или по решению врача

при уровне гемоглобина менее 80 г/л.

Симптомы или признаки анемии: боль в груди, вероятно сердечного генеза, застойная сердечная недостаточность, необъяснимая тахикардия или гипотензия, не отвечающая на замещение жидкости.

Обследовали 14 438 пациентов, отобрали 2016 человек: 1007 вошли в группу с либеральной стратегией и 1009 – с ограничительной.

Оценивали первичный исход лечения: смерть или неспособность пройти 3 м (или вдоль комнаты) без помощи человека на 60-й день наблюдения.

Также оценивали и другие исходы: – комбинированный исход: внутригоспитальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или смерть из-за любой причины;

– на 30-й и 60-й дни: нынешнее место жительства, выживание, функциональные измерения (физикальная и инструментальная повседневная активность нижних конечностей) и усталость;

– внутригоспитальная заболеваемость в течение 30 дней после рандомизации, в том числе пневмония, раневая инфекция, тромбоз, инсульт или ТИА, клинически распознаваемый инфаркт миокарда.

В группах исследования не было отличий в базовых показателях (средний возраст – 81,5 года; доля мужчин – около 24%; наличие сердечно-сосудистого заболевания – 63,5%; рак в анамнезе – 18,5%; деменция или расстройство сознания в анамнезе – 31%). Средняя концентрация гемо-

глобина была на 13 г/л выше в группе с либеральной стратегией.

Медиана количества перелитых доз эритроцитов – 2 (межквартильный интервал от 1 до 2) в группе с либеральной стратегией, и 0 (межквартильный интервал от 0 до 1) – в группе с ограничительной стратегией. 59% пациентов в группе с ограничительной стратегией вовсе не получали трансфузий после рандомизации.

Всего перелито доз эритроцитов: 1866 – в группе с либеральной стратегией, и 652 – в группе с ограничительной стратегией. Частота летальных исходов или неспособности ходить без помощи человека в течение 60-дневного наблюдения не отличалась в группах с либеральной стратегией и с ограничительной стратегией – соответственно 35,2 и 34,7%.

Также не выявлено отличие частоты развития внутригоспитального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и смерти: 4,3% в группе с либеральной стратегией и с 5,2% в группе с ограничительной стратегией.

Так же схожи с продолжительностью лечения (интересно, что в клиниках США пациенты пребывают менее 4 дней, а в Канаде – более 12) показатели активности нижних конечностей и усталости в течение 30 и 60-дневного наблюдения.

Заключение по результатам исследования: целесообразно воздержаться от трансфузий пациентам после операций в отсутствие симптомов анемии или снижения уровня гемоглобина менее 80 г/л, даже у пожилых пациентов с сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием или факторами риска.

Евгений ЖИБУРТ,
заведующий кафедрой
трансфузиологии
Национального
медико-хирургического
центра им. Н.И.Пирогова,
профессор.

По материалам New England
Journal of Medicine.

В Мексике 30 лет назад родились два близнеца, внешний вид которых сразу же опечалил молодую мать. Дело в том, что младенцы страдали гипертрихозом, или повышенной волосатостью, считающейся эдаким эволюционным атавизмом (от лат. atavus – предок). В истории XIX века знаменита француженка Магдалена Лефевр, у которой всё лицо было в волосах, чего она совершенно не скрывала и не стеснялась. Парижские мужчины находили это даже очень привлекательным, о чем свидетельствует ее успех в свете и трое мужей...

О волосах плачут

Генетический анализ, проведенный учеными, показал, что гипертрихоз маленьких мексиканцев связан с дефектом гена, локализованного в длинном плече женской половой X-хромосомы.

Состояние получило название врожденного генерализованного гипертрихоза, сокращенно CGH. Более детальный анализ удалось провести в сотрудничестве с китайскими учеными, работающими в пекинском Центре генетической медицины, университетов Ланчжоу и Шанхая, Гонконга и Шеньяна, а также Центра биомедицинских исследований в мексиканском Халиско и Университета Южной Калифорнии в Лос-Анджелесе. Китайцы были привлечены в силу того, что они столкнулись с примером CGH в большой семье, у детей которой, помимо гипертрихоза, отмечались незаращение спинномозгового канала (Spina bifida), сколиоз и другие более мелкие расстройства. Анализ хромосомной ДНК показал, что в интервале, выявленном у мексиканских мальчиков, не хватает 5,6 млн букв генетического кода.

Новые технические возможности начала геномного миллениума позволили международной команде ученых просканировать дальний отдел X-хромосомы китайского ребенка. Оказалось, что в нем имеется «вставка» куска длинного плеча 5-й хромосомы (5q35) размером 125 тыс. нуклеотидов. Помимо этого в X-хромосоме были найдены две точки «разлома», одна из которых находится на небольшом удалении от гена важного транскрипционного фактора SOX. У мексиканцев также обнаружилась вставка в районе Xq27 размером в 300 тыс. букв, которые «перескочили» с конца длинного плеча 4-й хромосомы (4q31). Она также воздействовала на активность четырех

важных генов. Обе вставки ученые связали с проявлением гипертрихоза у детей.

Интересно, что у контролей тоже были делеции, или нехватки генетического материала, размером от 173 букв до 9100, однако это были столь незначительные или мало затрагивающие другие гены «выпадения», что они никак не сказываются на росте волос. Конечно, сама по себе работа имеет большое теоретическое и практическое значение, поскольку стала ясна генетическая «база» не только косметического дефекта, связанного с гипертрихозом, но и Spina bifida. В настоящее время младенцам, родившимся с подобным дефектом развития, приходится делать сложную нейрохирургическую операцию. Информация, полученная в Мексике и Китае, позволит разработать генетический тест на наличие подобного дефекта, что поможет предупреждать рождение подобных детей.

Хочется также надеяться, что выявленные закономерности каким-то образом помогут врачам бороться и с облысением, от которого страдают сотни миллионов мужчин. И тогда начнется новая эра геномной косметологии.

Ученых также интересует, что вызвало у наших предков развитие генетических механизмов, регулирующих активность генов, отвечающих за рост волос, в результате чего анатомически и физиологически современный человек лишился волосающего покрова. И не является ли рак кожи «платой» за этот чисто человеческий «отказ»? Всё это необходимо знать и для понимания того, как лечить указанные виды болезней.

Игорь ЛАЛАЯНЦ,
кандидат биологических наук.

По материалам American
Journal of Human Genetics.

Человеческий сывороточный альбумин (HSA) – дефицитный чистый протеин плазмы теперь можно в большом количестве получать из риса, как сообщалось в публикации журнала «Труды Национальной академии наук США». Полученный из риса протеин вместо его выделенного из крови аналога позволит не только сократить потребность, но и снизить риск распространения опасных заболеваний.

Исследователи добились высокой степени очистки и функциональной эквивалентности новой субстанции в сравнении с человеческим сывороточным альбумином. Человеческий сывороточный альбумин применяется в различных клинических случаях, таких как серьезные кровопотери, ожоги и задержка жидкости в брюшной полости при циррозе печени. Кроме того, человеческий сывороточный альбумин может служить наполнителем вакцин и лекарственных препаратов, а также добавкой в клеточную культуру при производстве вакцин и фармацевтических продуктов.

Протеин крови из риса

«Потребность в человеческом сывороточном альбумине очень большая, от нее сильно отстает предложение», – объясняет ведущий исследователь Дайчанг Ианг из Университета Ухань (Китай). В настоящее время альбумин человеческой сыворотки получают только из крови доноров. Кроме ограниченного объема донорской крови, использование HSA таит риск распространения таких заболеваний, как ВИЧ-инфекция и гепатит, – считает Ианг. Мы считаем, что промышленное производство может удовлетворить потребность рынка и снизить степень риска».

Ианг и коллеги – не первые, кто предпринимает попытку методами генной инженерии получить человеческий сывороточный альбумин из других источников. Дрожжи, бактерии, картофель и табак – вот растения, которые были объектами исследований, однако у каждого были обнаружены какие-либо проблемы с реализацией.

«Проблема микробного человеческого сывороточного альбумина состоит в том, что мельчайшие следы микробных загрязнений либо токсичны, либо вызывают иммунную реакцию у человека, из чего следует, что они требуют существенной очистки, а это серьезно увеличивает расходы», – объясняет Ианг. Полученный из картофеля или табака человеческий сывороточный альбумин не несет риска загрязнений такого рода, однако его получение из этих растений экономически не эффективно.

Для повышения выхода продукта Ианг и коллеги обратились к рису, к той части риса, которую мы едим, а именно, к эндосперму внутри зерна – природному хранилищу питательных веществ и отличному месту для накопления и длительного стабильного хранения рекомбинантных белков. Путем управления экспрессией гена альбумина человеческого сыворотки в

эндосперме команда получила 2,74 г чистого белка альбумина человеческой сыворотки из 1 кг зерен риса, что в 25 раз больше, чем 0,1 г HSA, выделенного из 1 кг листьев табака.

Кроме высокого выхода продукта, полученный из риса человеческий сывороточный альбумин имеет такой же молекулярный вес, кристаллическую структуру, сайты связывания и другие биохимические характеристики, как и альбумин сыворотки крови человека, получаемый из донорской крови. Эти общие черты трансформировались в функциональную эквивалентность в тестах на связывание лиганда, выращивание в клеточной культуре и в терапии задержки жидкости на модели цирроза печени у крыс.

Иммуногенность полученного из риса человеческого сывороточного альбумина эквивалентна иммуногенности альбумина сыворотки плазмы человека. Так

животные, получавшие инъекции выделенного из риса HSA и инъекции альбумина сыворотки человека, имели одинаковые иммунные реакции.

«Химические, биофизические и иммунологические характеристики полученного из риса протеина высокой степени очистки, идентичны человеческому сывороточному альбумину, выделенному из плазмы крови человека», – говорит не участвующий в этом исследовании Дитер фон Веттштайн из Вашингтонского государственного университета.

Конечно, впереди у рисового альбумина тщательные клинические исследования. Кроме того, для обеспечения достаточного количества HSA, покрывающего мировую потребность, согласно оценкам, она составляет до 500 т в год, под эту культуру потребуется занять значительные сельскохозяйственные площади. Но перспективы человеческого сывороточного альбумина из риса весьма волнующие.

Елена ГОРСКАЯ.

По материалам
Associated Press.