

СРОССИЙСКИЙ СЕМЕЙНЫЙ ВРАЧ

МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования» Росздрава

Журнал выпускается при поддержке
Королевского колледжа врачей общей практики (Великобритания)
Университета штата Айова (США)

Президенты:

академик РАМН з. д. н. РФ профессор д. м. н. Н. А. Беляков (Санкт-Петербург, Россия)
профессор доктор философии Л. Соусгейт (Лондон, Великобритания)

Главный редактор:

профессор д. м. н. О. Ю. Кузнецова (Санкт-Петербург, Россия)

Заместители главного редактора:

профессор д. м. н. Н. Н. Гурин (Санкт-Петербург, Россия)
доктор философии П. Тун (Лондон, Великобритания)

Редакционная коллегия:

профессор д. м. н. В. П. Алферов (Санкт-Петербург, Россия)
профессор д. м. н. К. В. Логунов (Санкт-Петербург, Россия)
профессор д. м. н. В. П. Медведев (Санкт-Петербург, Россия)
профессор д. м. н. В. Н. Петров (Санкт-Петербург, Россия)
д. м. н. С. Л. Плавинский (Санкт-Петербург, Россия)
профессор д. м. н. Ф. П. Романюк (Санкт-Петербург, Россия)
профессор д. м. н. Е. В. Фролова (Санкт-Петербург, Россия)
доцент к. м. н. А. Л. Шишков (Санкт-Петербург, Россия)
чл.-корр. РАМН профессор д. м. н. А. П. Щербо (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционный совет:

академик РАМН профессор д. м. н. И. Н. Денисов (Москва, Россия) — председатель
профессор д. м. н. А. А. Абдуллаев (Махачкала, Россия)
профессор д. м. н. Б. В. Агафонов (Москва, Россия)
профессор д. м. н. Б. Г. Головской (Пермь, Россия)
профессор д. м. н. Б. Л. Мовшович (Самара, Россия)
профессор доктор философии Д. Джогерст (Айова-Сити, США)
доктор медицины П. Джулиан (Лондон, Великобритания)
академик РАМН профессор д. м. н. Ю. Д. Игнатов (Санкт-Петербург, Россия)
профессор доктор философии П. Мак-Крори (Лондон, Великобритания)
засл. учитель РФ Е. П. Мартынюк (Санкт-Петербург, Россия)
профессор д. м. н. О. М. Лесняк (Екатеринбург, Россия)
профессор доктор философии Э. Свонсон (Айова-Сити, США)
засл. врач РФ И. К. Якубович (Ленинградская область, Россия)

Ответственный секретарь:

к. м. н. Н. А. Гурина (Санкт-Петербург, Россия)

Журнал включен в список изданий, рекомендованных ВАК для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций (редакция 22.10.2010 г.) по 18 специальностям (см. сайт www.spbmaro.ru)

Информация о журнале размещается в Реферативном журнале и базах данных ВИНИТИ РАН, на сайте elibrary.ru

Адрес редакции:

194291, Санкт-Петербург, пр. Просвещения, д. 45
ГОУ ДПО «СПбМАПО» Росздрава, кафедра семейной медицины
Телефон: (812) 598-93-20, 598-52-22, эл. адрес: fammedmaro@yandex.ru

Подписной индекс по каталогу «Роспечать» 29950

Том 15
1-2011

ВЫПУСКАЕТСЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНО



**Журнал является
официальным печатным изданием
Всероссийской ассоциации
семейных врачей**

С обложки журнала на вас смотрит одна из удивительных российских женщин, прекрасный облик которой запечатлела кисть Карла Брюллова. Немецкая принцесса Фридерика-Шарлотта-Мария Вюртембергская была выбрана в невесты младшему брату Императора Александра I Великому князю Михаилу. Она приняла православие и была наречена Еленой Павловной. Юная принцесса была не только красива, но умна и образованна. Она была олицетворением идеала прекрасной жены, матери и хозяйки аристократического дома. Ею были открыты в Петербурге Повивальный институт, училище Святой Елены, Консерватория, Крестовоздвиженская община сестер милосердия, Елизаветинская детская больница. Елена Павловна была учредительницей и Клинического института (далее Институт для усовершенствования врачей, ныне Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования). К сожалению, Елена Павловна не дожидаясь открытия Института. Дело ее рук продолжила дочь Екатерина Михайловна, по инициативе которой Институту было присвоено имя матери.

На портрете Елена Павловна изображена с дочерью Марией. Нам хотелось, чтобы этот семейный портрет не только стал олицетворением журнала, но и напомнил уважаемому читателю небольшой, но прекрасный эпизод из отечественной истории.

The cover depicts a beautiful portrait by Karl Brullov of a well-known woman in Russian history. German Princess Frederik-Sharlotte-Marie Wurtemberg, wife of Prince Mikhail, the younger brother of Russian emperor Alexander I, became Elena Pavlovna when she accepted Orthodoxy. Being young, pretty and highly educated, she became the symbol of the ideal wife, mother and salon hostess. She was the founder of Obstetrics House, St. Helen Courses, Conservatoire Hall, and the St. Cross Nursing Society and the Elisabeth Hospital for Children. She was also the founder of the Clinical Institute (later called the Institute for Postgraduate Education of Doctors) now known as the St.-Petersburg Medical Academy for Postgraduate Education. Unfortunately, Elena Pavlovna died long before the Institute was opened to the public but her daughter, Ekaterina Mikhaylovna, brought her mother's initiatives to life and insisted on naming the Institute after her mother.

This portrait shows Elena Pavlovna with her young daughter Maria. We believe that this beautiful picture captures the essence of our journal and should also remind our readers of a wonderful episode from our national history.

Оригинальное научное исследование

ОБРАЗОВАНИЕ, УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА И СМЕРТНОСТЬ В ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ. НЕ ЛЕЖИТ ЛИ В ОСНОВЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ГРАДИЕНТА СМЕРТНОСТИ ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС?

С. И. Плавинская, С. Л. Плавинский 4

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Ж. В. Шуцкая 10

МИНИ-ИНВАЗИВНЫЙ ТРАНСОРАЛЬНЫЙ ОПЕРАТИВНЫЙ ДОСТУП КАК ДОСТУП ВЫБОРА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Е. М. Трунин, М. А. Сиркис 14

ДИАГНОСТИКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ 11 β -ГИДРОКСИЛАЗЫ ПО ДАННЫМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Р. К. Галахова, Л. И. Великанова, Н. В. Ворохобина, И. П. Серебрякова 19

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ

А. Н. Андрияхин 24

КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ЖЕНЩИН С ГЕСТОЗОМ

С. К. Багаш, И. И. Черниченко, В. А. Линде 32

О РОЛИ ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

В. И. Шальнев 36

Статья

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ — ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

Л. В. Васильева, Д. И. Лакхин 41

Случай из практики

МИАСТЕНИЧЕСКИЙ КРИЗ НА ФОНЕ ПСЕВДОМИАСТЕНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ПОЛИМИОЗИТА

В. С. Демешонок, Т. М. Алексеева, Л. А. Сайкова, Н. Ю. Александров, А. А. Кукушкин, С. Л. Бечик 51

Original data

EDUCATION, LEVEL OF CORTISOL AND MORTALITY IN A PROSPECTIVE STUDY: WHETHER EDUCATION GRADIENT OF THE MORTALITY UNDERLIES THE CHRONIC STRESS?

S. I. Plavinskaya, S. L. Plavinski 4

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF GENETICS POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Zh. V. Shuckaya 10

MINIMALLY INVASIVE TRANS-ORAL APPROACH AS PREFERABLE METHOD IN OPERATIVE TREATMENT OF THE THYROID AND PARATHYROID GLAND DISEASES

E. M. Trunin, M. A. Sirkis 14

DIAGNOSING 11 β -HYDROXYLASE INSUFFICIENCY BASED ON HIGH-EFFECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

R. K. Galakhova, L. I. Velikanova, N. V. Vorokhobina, I. P. Serebryakova 19

CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS IN OUTPATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED SYSTOLIC FUNCTION

A. N. Andriyukhin 24

CORRECTION OF RENAL FUNCTION IN WOMEN WITH GESTOSIS

S. K. Bagash, I. I. Chernichenko, V. A. Linda 32

THE ROLE OF GRANULOCYTE MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATHOGENESIS

V. I. Shalnev 36

Article

THE RHEUMATOID ARTHRITIS AND THE METABOLIC SYNDROME — PATHOGENETIC INTERRELATIONS

L. V. Vasilyeva, D. I. Lakhin 41

Clinical case

MYASTHENIA LIKE A CRISIS IN PSEUDOMYASTHENIC POLYMYOSITIS

V. S. Demeshonok, T. M. Alexeeva, L. A. Saykova, N. U. Alexandrov, A. A. Kukushkin, S. L. Bechik 51

УДК 577.175.53:615.099.036.8

ОБРАЗОВАНИЕ, УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА И СМЕРТНОСТЬ В ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ. НЕ ЛЕЖИТ ЛИ В ОСНОВЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ГРАДИЕНТА СМЕРТНОСТИ ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС?

С. И. Плавинская¹, С. Л. Плавинский²

¹ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург,

²ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава,
Россия

EDUCATION, LEVEL OF CORTISOL AND MORTALITY IN A PROSPECTIVE STUDY: WHETHER EDUCATION GRADIENT OF THE MORTALITY UNDERLIES THE CHRONIC STRESS?

S. I. Plavinskaya¹, S. L. Plavinski²

¹Research Institute of Experimental medicine of RAMS,

²St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© С. И. Плавинская, С. Л. Плавинский, 2011 г.

Проанализирована связь между различными индикаторами образовательного статуса и уровнем кортизола как индикатора хронического стресса в группе мужчин 20–65 лет ($n = 1207$). Установлено, что незаконченное образование достоверно ассоциировано с повышенным уровнем кортизола — отношение шансов равно 1,44 (95% ДИ = 1,02–2,03; $p = 0,039$). Незаконченное образование оказалось также мощным фактором риска смерти в течение почти 20 лет проспективного наблюдения. Для лиц старше 40 лет риск смерти при наличии незавершенного образования был в 1,54 раза (95% ДИ = 1,12–2,11) выше, чем при завершеном образовании. Найденная зависимость не изменялась при учете влияния возраста, систолического артериального давления или курения. Таким образом, хронический стресс, связанный с недостаточным уровнем образования, является наиболее возможным медиатором связи образования и смертности, наблюдаемой в проспективных исследованиях.

Ключевые слова: детерминанты смерти, образование, проспективные исследования, факторы риска, стресс, уровень кортизола.

Analysis of educational status and cortisol level as chronic stress indicator was undertaken in males aged 20–65 ($n = 1207$). It is demonstrated, that incomplete education (due to drop-out) associated with high cortisol levels (odds ratio OR = 1,44, 95%CI = 1,02–2,03; $p = 0,039$). Incompleteness of education turned out to be significant mortality risk factor during almost 20-years of follow-up. Mortality risk for males aged above 40 at baseline was 1,54 (95%CI = 1,12–2,11) times for drop-outs comparing to those completing education. Association was independent of age, systolic blood pressure of smoking. Accordingly, chronic stress (distress) associated with insufficient education attainment is most probable mediator of association between education and mortality evident in many prospective studies.

Keywords: mortality determinants; education; prospective studies; risk factors; stress; cortisol levels.

Образование является одним из важнейших факторов риска развития и прогрессирования многих хронических заболеваний человека, включая сердечно-сосудистые [1]. Чем ниже уровень образования, тем выше риск развития таких заболеваний. Поскольку механизм возникновения связи между приобретением определенной суммы знаний и здоровьем не ясен до сих пор, был высказан ряд гипотез, из которых

наиболее популярной является то, что образование является маркером рискованного поведения. Ранее мы уже указывали на то, что статистическая коррекция по уровню таких факторов риска, как алкоголь и курение, не устраняет связь между низким уровнем образования и повышенным риском смерти от ССЗ [2]. При этом негативные данные не дают ответа на вопрос о механизмах развития подобной связи. Стоит обра-

тить внимание на то, что две формы рискованного поведения, наиболее часто упоминаемые как причина повышения риска заболевания и смерти у лиц с низким образованием — курение и потребление алкоголя, — являются формами употребления психоактивных веществ, которые многие люди используют для снижения уровня тревоги и/или депрессии [3, 4]. Это приводит к предположению, что одним из факторов связи образования и болезней является стресс. В современном обществе, где образование является признанной ценностью, неспособность его получить может оказывать как прямое, так и опосредованное стрессогенное действие тем, что лица с более низким образованием чаще заняты на работе с меньшим самоконтролем и большим внешним контролем, то есть чувствуют свою беспомощность перед внешними условиями [5].

Для оценки стресса разработаны многочисленные опросники, однако опыт их применения в длительных проспективных исследованиях сильно ограничен. Поэтому для анализа высказанной выше гипотезы были применены два подхода — анализ связи между уровнем кортизола как маркера стресса и образованием, а также более детально рассмотрено влияние образования на смертность. При этом для увеличения чувствительности исследования не просто сравнивали образовательные группы, как это делается обычно, а был проведен сравнительный анализ тех, кто не смог завершить обучение на определенной ступени, с теми, кто сумел его завершить. Подобное сравнение базируется на предположении, что лица с разным образованием могут исходно иметь разный уровень притязаний. Однако начало обучение на определенной ступени выравнивает людей по уровню притязаний. Таким образом, все лица, начавшие обучение, например, в высшей школе, имеют притязание на получение высшего образования, а те, кто образование завершить не может, будут иметь более высокий уровень фрустрации. В результате сравнение на предмет фрустрирующего действия более низкого уровня образования становится более точным.

Материал и методы. Всего в исследование были включены 1207 мужчин в возрасте старше 20–65 лет, которые приняли участие в программе Липидных клиник в 1984–1988 гг. Детальное описание популяции представлено в работе [2], особенности обследования на гормональные параметры — в работе [6]. Изучение мужчин связано с тем фактом, что подъем кортизола в ответ на стресс более характерен для мужчин, нежели для женщин [7].

Условиями включения в анализ явились определение у участника уровня кортизола и наличие данных по образованию. Предварительный анализ показал, что уровень кортизола (как исходный, так и после логарифмирования) не зависел от возраста, поэтому стало возможным включить в анализ связи кортизола и образования все возрастные группы.

Все лица входили в проспективную часть исследования, детальное описание методологии наблюдения описано в работе [2]. Для получения адекватных результатов изучения связи образования (включая его незавершенность) с выживаемостью анализ был проведен не только на суммарной группе участников, но и на подгруппе лиц в возрасте 40–59 лет.

Статистический анализ включал построение и анализ таблиц сопряженности, зависимость между переменными строк и столбцов в индивидуальных таблицах анализировалась с помощью точного критерия Фишера, суммарно таблицы анализировались с помощью метода стратифицированного анализа по Мантелю—Хензелю. Смертность анализировалась путем расчета показателя смертности на 100 человеко-лет наблюдения и оценки соответствующего доверительного интервала по распределению Пуассона. Влияние изучаемых параметров на выживаемость в исследовании анализировали с помощью модели пропорционального риска Кокса. Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета программ SAS (SAS Institute Inc., версия 6.04, Cary, NC).

Результаты. Число лиц, которые поступили на определенный уровень обучения, но не закончили его, было относительно небольшим, что снижало мощность анализа. Так, общее число лиц с незаконченным высшим образованием составило 27 человек, с незаконченным средним — 105 и с неоконченным начальным — только два. Второй особенностью, оказывавшей влияние на анализ, было отсутствие нормального распределения гормональных параметров, в частности анализируемого в исследовании кортизола. Это хорошо видно в табл. 1, поскольку стандартные отклонения достаточно велики в сравнении со средними.

Вместе с тем из этой таблицы можно отметить, что практически всегда средний уровень кортизола у лиц, не закончивших обучение, был выше, чем у лиц, которые прошли соответствующую максимальную ступень. Так, у лиц с высшим образованием средний уровень составил 202 (138) нмоль/л против 243 (177) нмоль/л. Лица с законченным средним образованием имели

Original data

Таблица 1

Средние уровни и стандартные отклонения концентрации кортизола у мужчин 20–65 лет в зависимости от достигнутого уровня образования

Уровень образования	Абсолютное число	Средний уровень кортизола	Стандартное отклонение (СО)
Высшее	447	202,3	132,0
Незаконченное высшее	27	243,0	177,7
Среднее	555	209,7	126,3
Незаконченное среднее	154	212,7	134,5
Начальное	22	156,4	71,2
Неполное начальное	2	183,0	175,4

в среднем уровень в 210 (126) нмоль/л против 213 (135) нмоль/л у тех, кто эту ступень не прошел. Соответствующие значения для начального образования составили 156 (71) и 183 (175) нмоль/л, соответственно. Наличие резко ненормального распределения приводило к тому, что для удобства дальнейшего анализа лучше превратить исходные значения в качественные, разделив

все значения на несколько групп. Для этого были использованы квартили распределения кортизола у лиц с высшим образованием со следующими границами — 106, 175 и 260 нмоль/л. В дальнейшем анализе значения, превышающие 260 нмоль/л, рассматривали как высокие и сравнивали со всеми остальными значениями (табл. 2).

Таблица 2

Связь высокого уровня кортизола с завершенностью образования

Максимальный уровень образования, на который претендовал обследуемый	Образование завершено		Образование не завершено	
	высокий кортизол, абс. число	всего, абс. число	высокий кортизол, абс. число	всего, абс. число
Высший	112	447	10	27
	ОШ = 1,76, 95% ДИ = 0,70–4,20			
Средний	143	555	49	154
	ОШ = 1,34, 95% ДИ = 0,89–2,01			
Начальный	2	22	1	2
	ОШ = 8,36, 95% ДИ = 0,08–815,1			
Суммарный анализ (стратифицированный)	ОШ = 1,44, 95% ДИ = 1,02–2,03			

Всего среди лиц с законченным высшим образованием высокий уровень кортизола наблюдался у 25,1% (95% ДИ = 21,1–29,3%), в то время как у лиц, которые поступили, но не окончили высшую школу, он был отмечен у 37,0% (95% ДИ = 19,4–57,6%). Среди лиц со средним образованием доля имевших высокий уровень кортизола незначительно отличалась от таковой среди лиц с законченным высшим образованием и составляла 25,8% (95% ДИ = 22,2–29,6%). В то же время высокий уровень кортизола среди лиц с незаконченным средним образованием отмечался у 31,8% (95% ДИ = 24,6–39,8%). Группы лиц с на-

чальным образованием как максимально достигнутой ступенью были небольшими, что давало значительную выборочную ошибку. Тем не менее среди лиц, имевших полное начальное образование, высокий уровень кортизола отмечен только у 9,1% (95% ДИ = 1,12–29,2%), а у тех, кто не сумел получить даже начальное образование, 50% имели высокий уровень кортизола (95% ДИ = 1,26–98,7%, — таких, правда, было только двое).

Приведенные данные четко показывали тенденцию к большей распространенности высокого уровня кортизола у лиц, не закончивших об-

разование. Однако, поскольку группы лиц, не завершивших образование, были небольшими, ассоциированные с оценками доверительные интервалы были достаточно широкими, указывая на невысокую мощность внутригрупповых сравнений. Поэтому для изучения взаимосвязи распространенности повышенного уровня кортизола и незавершенности образования был выполнен стратифицированный анализ по Мантелю—Хензелю.

Стратифицированный анализ показал, что завершенность образования ассоциирована с меньшей частотой встречаемости высокого кортизола. Суммарное отношение шансов составило 0,695 (95% ДИ = 0,492–0,982; $p = 0,039$). Иными словами, шансы иметь повышенный кортизол при наличии незавершенного образования были почти в полтора раза выше, чем при завершенности образования. Таким образом, были получены данные, подтверждавшие высказанную ранее гипотезу, что незавершенность образования является стрессогенным фактором. Полученные данные совпадают с литературными, в числе которых исследования, проведенные на человекообразных приматах и показавшие, что социальное подчинение ассоциировано с более высоким уровнем кортизола, в то время как у людей более высокий кортизол был связан с меньшим уровнем социальных контактов, большим уровнем

стресса и неадекватным социальным поведением [8]. Позднее связь кортизола с социальной позицией была подтверждена исследованием в Великобритании [9], где было показано, что лица, занимавшие подчиненные социальные позиции, имели более медленное снижение кортизола в течение дня.

Соответственно в нашем исследовании было показано, что определенные образовательные характеристики ассоциированы с хроническим стрессом, и необходимо было показать, что такая характеристика, как незавершенность образования, связана с выживаемостью пациентов.

Суммарная выживаемость составила 74,7% в группе, включавшей всех обследованных, и 61,8% среди лиц старше 40 лет. Средняя продолжительность наблюдения составила в полной группе 17,2 года, у лиц старше 40 лет — 15,9 года. Меньшая средняя продолжительность наблюдения в группе лиц старше 40 лет связана с большей смертностью в этой группе, общая продолжительность наблюдения за лицами, дожившими до конца исследования, была одинакова и составила 19,5 года.

Относительно малый размер выборки делал невозможным сколь-нибудь мощный анализ смертности по отдельным причинам, поэтому в дальнейшем анализ выполнялся только для смертности от всех причин (табл. 3).

Таблица 3

Смертность (на 100 человеко-лет наблюдения) в зависимости от уровня образования

Уровень образования	Полная группа	Лица 40–65 лет
Высшее	0,98 (95% ДИ = 0,77–1,28)	1,39 (95% ДИ = 1,08–1,77)
Незаконченное высшее	1,04 (95% ДИ = 0,34–2,42)	3,58 (95% ДИ = 0,43–12,93)
Среднее	1,19 (95% ДИ = 0,98–1,42)	2,32 (95% ДИ = 1,84–2,88)
Неполное среднее	3,98 (95% ДИ = 3,18–4,93)	4,60 (95% ДИ = 3,65–5,72)
Начальное	7,66 (95% ДИ = 4,54–12,10)	7,66 (95% ДИ = 4,54–12,10)
Незавершенное начальное	20,07 (95% ДИ = 2,43–72,50)	126,82 (95% ДИ = 3,21–706,6)

Смертность в зависимости от завершенности образования в суммарной группе составила 0,98 (95% ДИ = 0,77–1,28) на 100 человеко-лет наблюдения (ЧЛН) среди лиц с законченным высшим образованием и 1,04 (95% ДИ = 0,34–2,42) на 100 ЧЛН среди лиц с незаконченным высшим образованием. Аналогичные значения для лиц с законченным средним образованием в сравнении с теми, кто его не закончил, составили 1,19 (95% ДИ = 0,98–1,42) на 100 ЧЛН и 3,98 (95% ДИ = 3,18–4,93) на 100 ЧЛН. Для лиц с начальным образованием значения были 7,66 (95% ДИ =

= 4,54–12,10) и 20,07 (95% ДИ = 2,43–72,50) на 100 ЧЛН для имеющих законченное и незаконченное образование соответственно.

В этих данных обращают на себя внимание два обстоятельства. Во-первых, тенденция к более высоким значениям смертности среди лиц с незаконченным образованием, а во-вторых, то, что даже незаконченность образования способствовала некоторому снижению смертности по сравнению с теми, кто формально находился на той же ступени завершенного образования, но не пытался подняться на следующую ступень.

Original data

Чтобы проверить, сохраняются ли выявленные закономерности, если взять более гомогенную по возрасту группу с более высокой смертностью, был проведен анализ смертности среди лиц, которым на момент обследования было от 40 до 65 лет. Эта группа также отличалась тем, что там вероятность завершения образования была невелика.

Смертность в зависимости от завершенности образования в группе лиц 40–65 лет на момент обследования составила 1,39 (95% ДИ = 1,08–1,77) на 100 человеко-лет наблюдения (ЧЛН) среди лиц с законченным высшим образованием и 3,58 (95% ДИ = 0,43–12,93) на 100 ЧЛН среди лиц с незаконченным высшим образованием. Аналогичные значения для лиц с законченным средним образованием в сравнении с теми, кто его не закончил, составили 2,32 (95% ДИ = 1,84–2,88) на 100 ЧЛН и 4,60 (95% ДИ = 3,65–5,72) на 100 ЧЛН. Для лиц с начальным образованием значения были 7,66 (95% ДИ = 4,54–12,10) и 126,82 (95% ДИ = 3,21–706,6) на 100 ЧЛН для имеющих законченное и незаконченное образование соответственно.

Результаты анализа были, в принципе, аналогичны таковым при анализе суммарной группы, однако лица, не закончившие высшую школу, имели тенденцию к большей смертности, чем те, кто имел полное среднее образование и не пытался учиться в вузе. Это можно было объяснить либо большим фрустрирующим действием невозможности завершить высшее образование (как более конкурентного), либо действием других факторов риска, таких как возраст.

Поэтому ограничиться унивариантным анализом смертности было нельзя, и была проанализирована модель пропорционального риска Кокса, позволяющая оценить влияние ряда факторов риска на смертность.

В модель пропорционального риска были включены наиболее сильные факторы риска, известные по предшествующим исследованиям, — возраст, уровень систолического артериального давления, курение (курит в настоящий момент, бросил курить или никогда не курил), образование (уровень, на котором человек начал учиться) и то, закончил ли он образование. Кроме того, для контроля в анализ был включен индикатор наличия высокого уровня кортизола при обследовании, хотя, учитывая его вариабельность, не было ожидания, что он будет связан со смертностью в течение последующих 16 лет.

Результаты, полученные с использованием модели пропорционального риска Кокса, подтвердили результаты, полученные ранее. Неза-

вершенность образования является относительно сильным фактором риска, который повышает риск смерти в 1,54 раза (95% ДИ = 1,12–2,11) вне зависимости от других факторов риска, включая возраст, систолическое артериальное давление и курение. Результаты моделирования показали, что по уровню смертности наименьшим он был у лиц с законченным высшим образованием, на втором месте шли лица с законченным средним образованием, далее — с незаконченным высшим, незаконченным средним, полным начальным и неполным начальным образованием. Таким образом, было подтверждено, что незавершенность образования является важным фактором, влияющим на выживаемость обследованных. Поскольку основные факторы риска не влияли на эту связь и при этом стиралась грань между лицами, закончившими высшие и средние учебные заведения, это позволяло исключить гипотезу, что именно приобретение набора знаний объясняет образовательный градиент смертности. С другой стороны, тот факт, что смертность лиц с незаконченным высшим образованием была выше, чем у лиц, имеющих формально тот же полный уровень образования, — лиц с законченным средним образованием, указывал на то, что именно незаконченность образования является самым фактором риска. Учитывая описанные выше данные о связи незавершенности образования с индикатором хронического стресса, можно утверждать, что именно стресс, вызванный, скорее всего, фрустрацией жизненных устремлений, является медиатором влияния образования на выживаемость.

Полученные данные не вызывают удивления, поскольку уже появляются публикации, указывающие на связь ряда параметров, связанных с дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарной оси и развитием атеросклероза. Так, хотя средний уровень кортизола не сильно различается в группах с разным уровнем кальцификации сосудов как признака атеросклероза, он медленнее снижается в течение дня (приводя к более высокому среднедневному уровню) [10].

При справедливости высказанной выше гипотезы о ведущей роли хронического стресса в определении зависимости между образованием и состоянием здоровья необходимо пересмотреть и отношение к факторам риска, которые обычно используют как объясняющие влияние образования на здоровье, в особенности к роли алкоголя. Последний может являться не только самостоятельным фактором риска, но и показателем попыток справиться с хроническим стрессом, по-

казателем неэффективности других копинг-стратегий. Если это так, то без разрешения ситуации, вызвавшей хронический стресс (или применения адекватных стратегий совладания), результаты модификации поведения риска могут оказаться разочаровывающими.

Литература

1. Климов А. Н. Изучение смертности от ишемической болезни сердца в Санкт-Петербургской популяции по данным проспективного наблюдения / А. Н. Климов, С. Л. Плавинский, С. И. Плавинская // Российский семейный врач. — 2000. — № 4. — С. 8–10.
2. Плавинский С. Л. Социальные факторы и рост смертности в России в 90-х годах XX века / С. Л. Плавинский, С. И. Плавинская, А. Н. Климов // Международный журнал медицинской практики. — 2005. — № 1. — С. 42–45.
3. *Comorbidity* and risk indicators for alcohol use disorders among persons with anxiety and/or depressive disorders Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) / L. Boschloo, N. Vogelzangs, J. H. Smit et al. // *J. Affect. Disord.* — 2011. — [в печати].
4. *Anxiety* sensitivity, distress tolerance, and discomfort intolerance in relation to coping and conformity motives for alcohol use and alcohol use problems among young adult drinkers / A. N. Howell, T. M. Leyro, J. Hogan et al. // *Addict Behav.* — 2010. — Vol. 35. — P. 1144–1147.
5. *Marmot M. Status Syndrome* / M. Marmot. — London: Bloomsbery, 2004. — 311 p.
6. Связь ряда гормональных показателей с факторами риска ИБС и ее распространенностью в крупном популяционном исследовании / С. И. Плавинская, Д. Б. Шестов, Е. Л. Струков и др. // Терапевтический архив. — 1995. — Т. 67, № 9.— С. 17–21.
7. *Examination* stress as an ecological inducer of cortisol and psychological responses to stress in undergraduate students / N. Weekes, R. Lewis, F. Patel et al. // *Stress.* — 2006. — Vol. 9. — P. 199–206.
8. *Decker S. A. Salivary cortisol and social status among Dominican men* / S. A. Decker // *Horm. Behav.* — 2000. — Vol. 38. — P. 29–38.
9. *Measures* of social position and cortisol secretion in an aging population: findings from the Whitehall II study / M. Kumari, E. Badrick, T. Chandola et al. // *Psychosom. Med.* — 2010. — Vol. 72. — P. 27–34.
10. *Diurnal* cortisol decline is related to coronary calcification: CARDIA study / K. Matthews, J. Schwartz, S. Cohen, T. Seeman // *Psychosom. Med.* — 2006. — Vol. 68. — P. 657–661.

Авторы:

Плавинская С. И. — д. м. н., старший научный сотрудник НИИ экспериментальной медицины РАМН

Плавинский С. Л. — д. м. н., заведующий кафедрой педагогики высшей медицинской школы и философии СПбМАПО

Адрес для контакта: splavinskij@mail.ru

УДК 575.174.015.3:616.61-053.4/.66

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Ж. В. Шуцкая

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава,
Городской диабетологический центр для детей и подростков СПб ГУЗ ДГП № 44, Россия

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF GENETICS POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Zh. V. Shuckaya

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies;
City Diabetes Center for Children and Adolescents, City Children's Polyclinic № 44, Russia

© Ж. В. Шуцкая, 2011 г.

Представлены результаты исследования С677Т-полиморфизма гена МТГФР, уровня гомоцистеина в плазме крови у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1-го типа для изучения целесообразности использования данных диагностических показателей в прогнозировании диабетической нефропатии (ДН). Проведено генотипирование С677Т-полиморфизма гена МТГФР у 141 пациента с СД 1-го типа. Установлена более высокая частота встречаемости ТТ генотипа у больных с ДН в сравнении с пациентами без нефропатии: 21,6 и 5,6% соответственно ($p < 0,004$). При проспективном исследовании 98 детей и подростков с СД 1-го типа с различными генотипами МТГФР обнаружено, что частота развития ДН выше у пациентов с ТТ-генотипом (33,3%) по сравнению с пациентами, имеющими генотип СС и СТ (10,5%) ($p < 0,01$). Обследование 29 детей и подростков с СД 1-го типа показало, что уровни гомоцистеина в плазме крови более высокие у больных с нефропатией ($6,45 \pm 1,88$ мкмоль/л) по сравнению с уровнями у пациентов без ДН ($5,55 \pm 1,23$) ($p < 0,05$). Гомозиготное носительство С677Т-полиморфизма гена МТГФР и гипергомоцистеинемия являются факторами риска развития ДН при СД 1-го типа у детей и подростков. Применение витаминов группы В приводит к снижению уровня гомоцистеинемии у больных с СД первого типа подростков.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, дети, подростки, С677Т полиморфизм МТГФР, гомоцистеинемия.

The MTHFR T677T genotype was found significantly more frequently in 1 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy 21,6% compared with the patients without nephropathy 5,6% ($p < 0,004$). Thus, we suggest that T677T genotype of MTHFR gene is an independent risk factor for diabetic nephropathy. The supervision in dynamics of 98 patients with type one diabetes mellitus with different genotypes of MTHFR was done. The data obtained have shown higher frequency of diabetic nephropathy (DN) in individuals with TT genotype (33,3%) as compared with CC and CT genotype (10,5%) and CT (11,4%) genotypes ($p < 0,01$). The results of the study confirm that the detection of TT genotype may be used as one of prognostic criteria of prediction the development DN in clinical practice. The homocystein blood level was higher in adolescents with DN ($6,45 \pm 1,88$) compared patients without nephropathy ($5,55 \pm 1,23$) ($p < 0,05$). Results have demonstrated ability of B vitamins to reduce plasma concentrations of homocysteine in adolescents.

Keywords: diabetic nephropathy, children, adolescents, С677Т polymorphism MTHFR, homocysteinemia.

Введение. Диабетическая нефропатия (ДН), являясь одним из специфических осложнений сахарного диабета 1-го типа (СД 1), рассматривается как полигенная мультифакторная патология [1]. Многофакторный генез нефропатии при СД 1 определяет необходимость изучения роли генетически детерминированных факторов

в развитии осложнения заболевания. До настоящего времени не обнаружен «главный» ген предрасположенности к нефропатии при СД [2]. С позиций клинической медицины наибольший интерес для изучения представляют полиморфизмы генов, являющиеся, с одной стороны, диагностическими маркерами предрасположенности к ДН,

с другой — фенотипическая экспрессия которых доступна фармакологической коррекции. Достаточно эффективно этим требованиям отвечает С677Т-полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), гомозиготное носительство которого ассоциировано с повышением гомоцистеина в плазме крови. При этом существенной является возможность коррекции гомоцистеинемии [3].

Целью настоящего исследования являлось изучение роли С677Т полиморфизма гена МТГФР, определение значения повышенной концентрации гомоцистеина в плазме как факторов риска ДН, изучение эффективности коррекции гомоцистеинемии.

Материалы и методы. Идентификация С677Т-полиморфизма гена МТГФР проведена у 203 больных с СД 1-го типа с дебютом основного заболевания в детском возрасте. Пациенты, включенные в исследование, являлись жителями Санкт-Петербурга и не были связаны узами родства.

ДНК обследованных больных выделена фенол-хлороформным методом. С677Т-полиморфизм гена МТГФР определяли методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом. Исследования проведены на базе лаборатории молекулярной генетики СПбГПМА (руководитель лаборатории — профессор Е. И. Шварц).

В проспективное исследование были включены 98 детей и подростков с СД 1-го типа (50 лиц мужского и 48 женского пола) без признаков ДН в начале наблюдения. Возраст пациентов в начальной точке динамического наблюдения составлял от 11 до 17 лет, длительность заболевания от 1 до 8 лет.

Исследование уровня гомоцистеина в плазме крови проведено у 29 подростков с СД 1-го типа длительностью от 2 до 9 лет в возрасте от 11 до 16 лет. Контрольную группу составили 10 здоровых подростков в возрасте от 12 до 17 лет. Содержа-

ние гомоцистеина в плазме крови определяли методом иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) с использованием реактивов Axis-Shields (Норвегия). Эффективность коррекции гомоцистеинемии оценена у 8 пациентов в возрасте 13–16 лет с длительностью СД 1-го типа от 2 до 9 лет. Использован курс терапии лечебными дозами витаминов группы В (фолиевая кислота, В₆, В₁₂). Определение уровня HbA1c проведено методом латекс-агглютинации автоматизированным методом на приборе DCA 2000. Микроальбуминурию (МА) в суточной моче определяли методом конкурентного связывания ELISA. Скрининг МА у пациентов с СД 1-го типа проведен с использованием тест-полосок «micral-test-2» («Roche», Германия).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием прикладной программы Statistica 5.0 в среде Windows. Данные представлены как $M \pm SD$. Различия всех показателей обследованных пациентов статистически оценивались по тесту ANOVA и t-критерию Стьюдента. В малых выборках для статистической обработки результатов был использован метод невариацционной статистики — критерий χ^2 по Пирсону. Различие $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Результаты и их обсуждение. На 1-м этапе проведено исследование ассоциации С677Т-полиморфизма гена МТГФР с развитием ДН при СД. Генотипирование проведено у 141 пациента с различными стадиями ДН с дебютом основного заболевания в детском возрасте. Изучена частота генотипов в группах пациентов с ДН ($n = 51$) и без ДН ($n = 90$) (табл. 1). Сравнимые группы достоверно не различались по возрасту, полу (соотношение лиц мужского и женского пола 23/28 и 41/49 соответственно), длительности диабета ($9,9 \pm 3,28$, $9 \pm 3,7$ года) и уровню HbA1c $10,2 \pm 0,21$, $9,8 \pm 0,19\%$ на момент обследования.

Таблица 1

Распределение генотипов С677Т-полиморфизма гена МТГФР у больных с диабетической нефропатией и без диабетического поражения почек

Группы пациентов	Распределение генотипов*		
	n, %		
	СС	СТ	ТТ
С диабетической нефропатией (n = 51)	19 (37,2)	21 (41,2)	11 (21,6)
Без диабетической нефропатии (n = 90)	56 (62,2)	29 (32,2)	5 (5,6)

* $p < 0,004$

Original data

При обследовании пациентов с СД1 была выявлена достоверно более высокая частота встречаемости ТТ-генотипа ($p < 0,004$) у больных с ДН. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди—Вайнберга. Полученные данные позволили предположить существование ассоциации гомозиготного носительства С677Т-полиморфизма гена МТГФР (ТТ генотип) с ДН [4]. Это послужило основой дальнейшего изучения роли данного генетического полиморфизма в развитии ДН, целесообразности использования его определения в клинической практике.

На 2-м этапе исследования проведено 7-летнее проспективное наблюдение детей и подростков с СД 1-го типа с различными аллельными вариантами С677Т-полиморфизма гена МТГФР. В начале изучения 98 детям и подросткам с СД 1-го типа без проявлений ДН было проведено генотипирование, по результатам которого боль-

ные были разделены на 3 группы — гомозиготные носители нормального аллеля — СС генотип ($n = 36$), гетерозиготы СТ-генотип ($n = 41$) и гомозиготные носители полиморфного аллеля ($n = 21$). Больные с ТТ-генотипом представляли «группу наследственного риска» развития ДН.

Частота выявления новых случаев нефропатии в обследуемых группах увеличивалась с каждым годом наблюдения. Этот факт являлся ожидаемым, учитывая, что длительность хронической гипергликемии представляет основной фактор развития сосудистых осложнений при СД, в частности ДН [2]. Однако распространенность нефропатии оказалась различной в группах с различными аллельными вариантами С677Т-полиморфизма гена МТГФР.

Результаты 7-летнего динамического наблюдения пациентов с СД 1-го типа представлены в табл. 2.

Таблица 2

Частота встречаемости диабетической нефропатии у больных с различными генотипами МТГФР (результаты 7-летнего наблюдения)

Генотипы	Пациенты с диабетической нефропатией, n, %	Пациенты без диабетической нефропатии, n, %
СС (n)+СТ (n)	8 (10,5)	69 (89,5)
ТТ (n)	7 (33,3)	14 (66,7)

Примечание: $p < 0,01$ (использован χ^2 по Пирсону); СС, СТ, ТТ — различные генотипы МТГФР; n — число пациентов в группе.

Обнаружена более высокая частота ДН у лиц из группы «наследственного риска» по сравнению с больными, имеющими СС- и СТ-генотип ($p < 0,05$). Полученные данные показали значение гомозиготного носительства С677Т-полиморфизма гена МТГФР (ТТ-генотип) в формировании предрасположенности к ДН при СД 1-го типа. Результаты исследования указывали на целесообразность определения данного генетического маркера в клинической практике у пациентов с СД 1-го типа как одного из критериев прогноза развития ДН.

Многочисленные данные исследований убедительно показывают, что наличие ТТ-генотипа сопряжено с повышением уровня гомоцистеина в плазме крови примерно в 2 раза по сравнению с СС-субъектами [5]. Данные литературы о влиянии гомоцистеинемии на развитие диабетических осложнений (в том числе ДН) в различных исследованиях весьма противоречивы [6, 7]. Возможным объяснением таких расхождений могут быть различия в методологических подходах,

клиническая гетерогенность обследованных, этнические различия наследственных факторов, особенности характера питания в различных популяциях.

На 3-м этапе были обследованы 39 детей и подростков в возрасте от 12 до 17 лет. Были сформированы 3 группы: 1-я группа — пациенты с ДН — 10 человек (4 мальчика и 6 девочек); 2-я группа — 19 пациентов без диабетического поражения почек (10 мальчиков и 9 девочек); 3-я группа — 10 практически здоровых детей.

В ходе проведенного исследования было выявлено, что значения гомоцистеина были выше у больных с ДН ($6,25 \pm 1,68$ мкмоль/л) по сравнению с пациентами без ДН ($5,65 \pm 1,39$) и группой контроля ($5,40 \pm 0,59$) ($p < 0,05$). Уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов с СД без нефропатии статистически значимо не отличался от аналогичного показателя у здоровых детей ($p > 0,05$). Однако следует отметить, что во всех группах наблюдения были выявлены пациенты с показателями уровня гомоцистеина в плазме

крови, превышающими средневозрастную норму (5 мкмоль/л) [8]. Этот факт определяет необходимость динамического наблюдения за больными с повышенными показателями гомоцистеинемии, составляющими «группу риска» по развитию ДН, вне зависимости от возраста и длительности заболевания, причем особое внимание уделяется метаболическому контролю, а также коррекции гомоцистеинемии.

На основании полученных данных на 4-м этапе была оценена эффективность снижения уровня гомоцистеина в плазме у 8 подростков СД 1-го типа с наиболее высокими значениями данного показателя. Известно, что превращение субстрата гена (в данном случае гомоцистеина) в процессе обмена осуществляется с помощью соответствующего фермента (МТГФР). Коррекция на уровне энзима осуществляется с помощью введения кофакторов [9]. Для этого были использованы фолиевая кислота (5 мг), витамин В₆ (4 мг) и витамин В₁₂ (0,006 мг) [10]. Курс лечения подростков с СД 1-го типа составил 2 месяца. Составляя $7,9 \pm 1,1$ мкмоль/л в начале терапии, после курса лечения нормализация уровня гомоцистеина достигала $5,1 \pm 0,3$ мкмоль/л в исследуемой группе ($p < 0,01$). Переносимость терапии была удовлетворительной. Однако для подтверждения эф-

фективности лечения требуется большая выборка пациентов с СД 1-го типа, в том числе осложненным ДН, наблюдение больных в динамике.

Выводы

1. Гомозиготное носительство С677Т-полиморфизма гена МТГФР ассоциировано с развитием диабетической нефропатии у пациентов с дебютом сахарного диабета 1-го типа в детском возрасте.

2. Наблюдение в динамике детей и подростков с СД 1-го типа показало более высокую частоту развития диабетической нефропатии у лиц с ТТ-генотипом по сравнению с пациентами, имеющими СТ- и СС-генотипы МТГФР.

3. Выявлен достоверно более высокий уровень гомоцистеина в плазме крови у подростков с диабетической нефропатией по сравнению с пациентами без нефропатии и контрольной группой.

4. Применение курса лечебных доз витаминов группы В приводит к нормализации повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови у подростков с сахарным диабетом 1-го типа.

5. При выявлении предрасположенности к диабетической нефропатии в детском возрасте обосновано проведение типирования С677Т-полиморфизма гена МТГФР, определение уровня гомоцистеина в плазме крови.

Литература

1. Doria A., Warram J. H., Krolewski A. S. Genetic susceptibility to nephropathy in IDDM: from epidemiology to molecular genetics // *Diabetes*. — 1995. — Vol. 11. — P. 287–314.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000. — С. 57–59.
3. Carera A., Carrea A., Caridi G. Homocystein, folate, vitamin B12 levels and C677T MTHFR mutation in children with renal failure // *Ped. nephr.* — 2003. — Vol. 18. — P. 114–118.
4. Schwartz E. I., Shcherbak N. S., Shutskaya Z. V. et al. Methyltetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in IDDM patients // *Molecular genetic and metabolism*. — 1999. — Vol. 68. — P. 375–378.
5. Fodinger M., Wagner O. F., Horl W. H. et al. Recent insights into the molecular genetics of the homocysteine metabolism // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 59. — P. 238–242.
6. Wotherspoon F., Laight D. V. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type diabetes mellitus // *Diabetes Vas Dis.* — 2003. — Vol. 3. — P. 334–340.
7. Becker A., Smulders Y. M., van Guldener C. et al. Epidemiology of homocysteine as a risk factor in diabetes // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* — 2003. — Vol. 7. — P. 105–120.
8. Warren C. Emergem cardiovascular risk factor: homocystein // *Prog. Cardiovasc. Nurs.* — 2002. — Vol. 17. — P. 35–41.
9. Бочков Н. П. Клиническая генетика. — М., 1997. — 118 с.
10. Костюченко С. И., Баркаган З. С. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике: Пособие для врачей. — М., 2003.

Автор:

Шуцкая Жанна Владимировна — к. м. н., врач-нефролог Городского диабетологического центра для детей и подростков СПб ГУЗ ДГП № 44

Адрес для контакта: zhanna_shuckaya@mail.ru

УДК 616.441/.447-089

МИНИ-ИНВАЗИВНЫЙ ТРАНСОРАЛЬНЫЙ ОПЕРАТИВНЫЙ ДОСТУП КАК ДОСТУП ВЫБОРА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Е. М. Трунин, М. А. Сиркис

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава,
Россия

MINIMALLY INVASIVE TRANS-ORAL APPROACH AS PREFERABLE METHOD IN OPERATIVE TREATMENT OF THE THYROID AND PARATHYROID GLAND DISEASES

E. M. Trunin, M. A. Sirkis

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Е. М. Трунин, М. А. Сиркис, 2011 г.

В статье представлено топографо-анатомическое описание мини-инвазивного трансорального доступа к щитовидной и паращитовидным железам и описание оригинальной конструкции ранорасширителя для его реализации. Определена категория лиц, кому может быть применен данный оперативный доступ.

Ключевые слова: мини-инвазивный трансоральный оперативный доступ, оригинальный ранорасширитель, щитовидная и паращитовидные железы.

In this article the anatomical topographic description of minimally invasive trans-oral approach to the thyroid and parathyroid gland and description of the retractor's original construction for its performing are presented. The groups of patients that can be operated using this method have been defined.

Keywords: minimally invasive trans-oral surgical approach, original retractor, thyroid and parathyroid gland.

Актуальность. В настоящее время приоритетным направлением хирургии является достижение максимального сокращения объема хирургической травмы за счет активного внедрения мини-доступов и эндовидеоскопических оперативных вмешательств. Это позволяет существенно сократить сроки послеоперационной реабилитации больного, время его пребывания в стационаре и удовлетворить высокие современные требования к косметическим результатам операции. Идеальным косметическим результатом оперативного вмешательства является исключение каких-либо разрезов, а следовательно, и рубцов не только на коже открытых частей тела, но и на коже вообще. Все предложенные к настоящему времени оперативные доступы для «открытых», в том числе и мини-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной и паращитовидных железах, лишены этого преимущества. Следует также иметь в виду, что в последние годы увеличивается число пациентов с различными заболеваниями и послеожоговыми рубцовыми деформациями кожи шеи, при которых стандартные оперативные доступы к щитовид-

ной и паращитовидным железам могут быть существенно затруднены. Это обязывает врача общей практики на первом этапе на пути направления пациента для возможного оперативного вмешательства на щитовидной и паращитовидных железах ориентироваться в возможностях современной мини-инвазивной хирургической тиреологии.

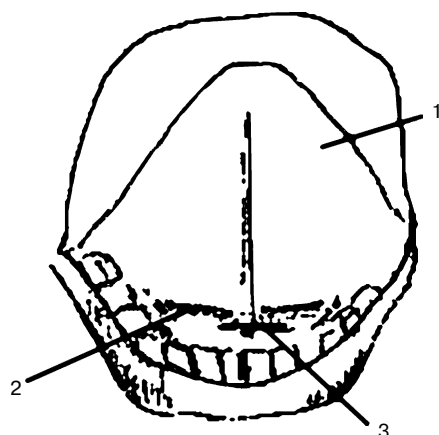
Цель исследования. Разработка мини-инвазивного трансорального хирургического доступа к щитовидной и паращитовидным железам, исключающего повреждение кожных покровов и оригинального ранорасширителя для его реализации [1].

Материалы и методы. В патологоанатомическом отделении городской больницы № 38 Санкт-Петербурга проведены исследования на 60 трупах людей обоего пола в возрасте от 27 до 87 лет. В исследование включены только те трупы, у которых не было оперативных вмешательств и каких-либо аномалий или патологических процессов как на шее, так и в полости рта. Трупы не были фиксированы и не подвергались воздействию низких температур. Исследуемые

трупы были разделены на три группы по типовым особенностям шеи, по 20 трупов в каждой. В первую группу включены трупы с коротким толстым типом шеи, во вторую — со средним промежуточным и в третью — с длинным тонким типом шеи.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенные исследования позволили разработать принципиально новый мини-инвазивный хирургический доступ к щитовидной и паращитовидным железам.

Описание мини-инвазивного трансорального хирургического доступа к щитовидной железе.



Рот оперируемого объекта максимально открыт. Голову максимально запрокидывают. Это обеспечивается специальной укладкой на операционном столе на мягкоэластическом валике диаметром 10–15 см. Язык максимально выводят из полости рта, подтягивая его за кончик вперед и вверх окончатый зажимом Люэра. В месте пересечения уздечки языка с подъязычной складкой, несколько отступя от подъязычного сосочка, линейным разрезом длиной около 4 см, проведенным в поперечном направлении, рассекают слизистую оболочку дна полости рта (рис. 1). Клетчатку, окружающую подъязычную слюн-

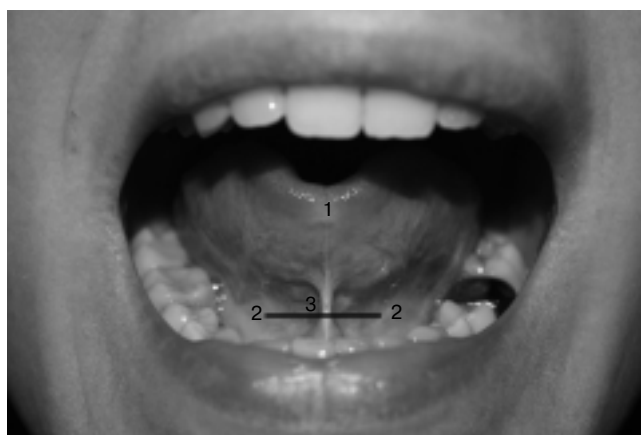


Рисунок 1. Подъязычная область и линия разреза слизистой оболочки дна полости рта (1 — язык, 2 — подъязычная слюнная железа с протоками, 3 — линия разреза)

ную железу, вместе с большим и малым подъязычными протоками тупо сдвигают в латеральном направлении.

Затем рассекают подбородочно-язычную мышцу и подбородочно-подъязычную мышцу. Для удобства проведения вмешательства используют ранорасширитель оригинальной конструкции (конструктивные особенности ранорасширителя представлены ниже). Устанавливают ранорасширитель в рану и максимально разводят его бранши. Далее рассекают челюстно-подъязычную мышцу по ее шву до места прикрепления к подъязычной кости и путем тупой препаровки проходят между передневерхними головками двубрюшной мышцы. Ранорасширитель продвигают глубже, накладывая короткую браншу ранорасширителя на подъязычную кость, которая легко отодвигается назад в сторону позвоночного столба (рис. 2). После этого пересекают передние мышцы шеи — грудино-подъязычную и лопаточно-подъязычную, отступая от места прикрепления их к подъязычной кости на 1,5 см.

Далее рассекают вторую и третью фасции шеи и, ориентируясь на передние отделы тра-

хеи, обнажают щитовидный хрящ и передние кольца трахеи. Ранорасширитель повторно продвигают вперед, так, чтобы его короткая бранша дистальным концом наложилась на щитовидный хрящ. Щитовидный хрящ с помощью ранорасширителя смещают кзади и, ориентируясь на передние отделы колец трахеи, достигают щитовидной железы. Затем пересекают перешеек и проводят мобилизацию каждой из долей железы от верхнего полюса (рис. 3).

Описание конструкции ранорасширителя. Ранорасширитель, используемый для оперативного доступа к щитовидной железе через ротовую полость (рис. 4), состоит из двух параллельных браншей — длинной (195 мм) и короткой (125 мм), изогнутых под прямым углом на проксимальном конце в виде буквы «Г». Механизм сведения-разведения расположен на проксимальном конце ранорасширителя и позволяет раздвигать длинную браншу относительно короткой бранши параллельно ей на расстояние до 55 мм. Это позволяет сформировать пространство для манипуляций на щитовидной железе. Конструктивные элементы ранорасширителя изготовлены из нержавеющей стали.

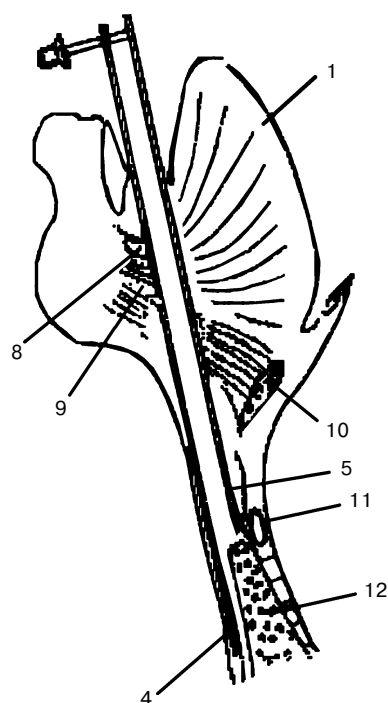


Рисунок 2. Сагиттальный срез полости рта, гортани и глотки и положение ранорасширителя непосредственно перед началом хирургических манипуляций на щитовидной железе после установки и раздвижения ранорасширителя (1 — язык, 4 — длинная бранша, 5 — короткая бранша, 8 — подбородочно-язычная мышца, 9 — подбородочно-подъязычная мышца, 10 — подъязычная кость, 11 — щитовидный хрящ, 12 — щитовидная железа)

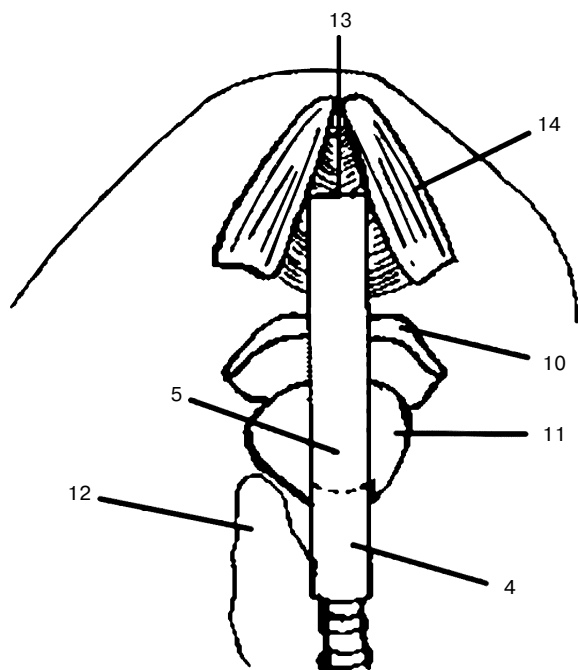


Рисунок 3. Глубокие слои переднего отдела шеи и положение ранорасширителя в ходе выполнения хирургических манипуляций на щитовидной железе (4 — длинная бранша, 5 — короткая бранша, 10 — подъязычная кость, 11 — щитовидный хрящ, 12 — щитовидная железа, 13 — челюстно-подъязычная мышца, 14 — передневерхние головки двубрюшной мышцы)

На длинной бранше со стороны, обращенной к короткой бранше, расположены светодиоды, которые питаются от источника, расположенного вне ранорасширителя, и предназначены для освещения зоны операционного действия. Выполнение браншей ранорасширителя разной длины обусловлено особенностью анатомического строения переднего отдела шеи. Короткая

бранша дистальным концом располагается на щитовидном хряще, чуть сдвигая его назад, при этом длинная бранша, приподнимая кожу, фасции и передние мышцы шеи, создает зону, необходимую для хирургических манипуляций. Сведение-разведение браншей обеспечивает специальный винтовой механизм с ручкой и двумя металлическими направляющими.

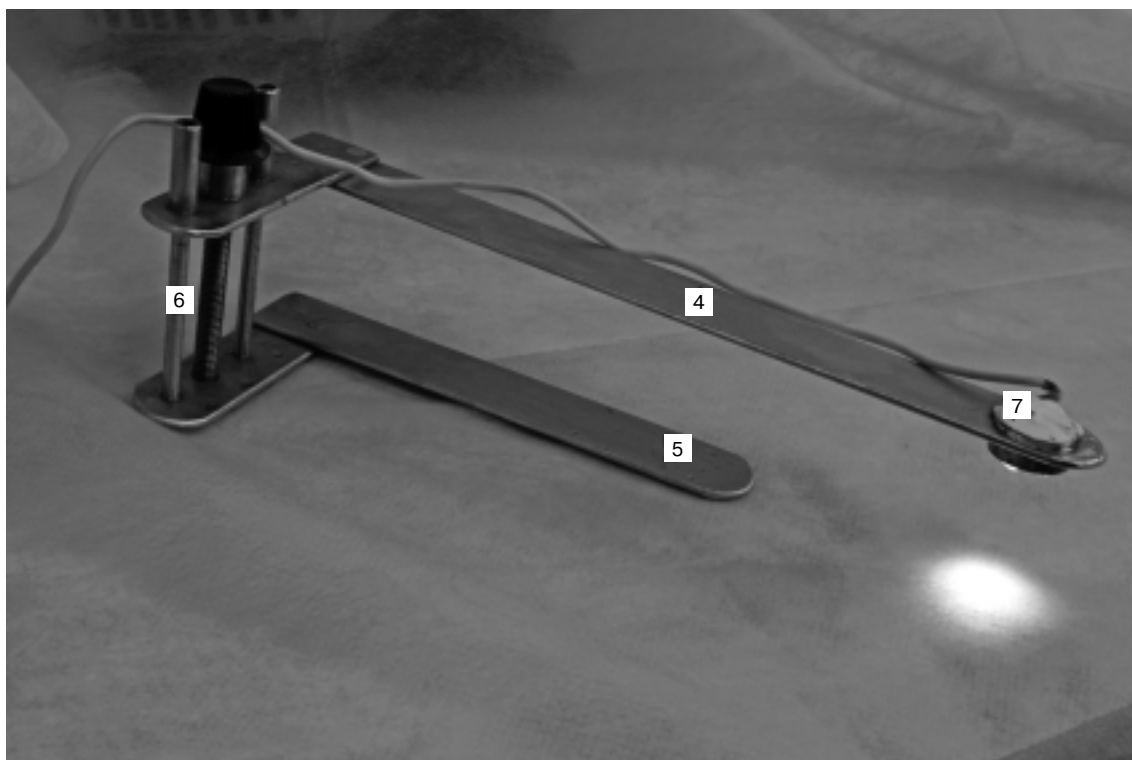


Рисунок 4. Ранорасширитель для оперативного доступа к щитовидной и паращитовидным железам через ротовую полость (4 — длинная бранша, 5 — короткая бранша, 6 — механизм сведения-разведения, 7 — светодиоды)

Проведенные нами исследования показывают, что предложенный оперативный доступ может быть использован без специального хирургического инструментария у лиц со «средним промежуточным» конституциональным типом шеи [2, 3]. У лиц с крайними типами индивидуальной анатомической изменчивости оперативное вмешательство из предложенного доступа возможно при использовании видеоассистенции и набора инструментария для проведения эндовидеохирургических вмешательств. Предложенный оперативный доступ к щитовидной и паращитовидным железам с применением оригинальной конструкции ранорасширителя при внедрении его в клиническую практику может являться доступом выбора для нескольких категорий пациентов:

1. Лиц, внешний вид которых влияет на профессиональную пригодность.
2. Лиц со склонностью к образованию келоидных или гипертрофических рубцов.
3. Лиц с рубцовой деформацией кожи шеи после химических и термических ожогов, рассечение которых для доступа к органам шеи может привести к дополнительной травматизации тканей.
4. Лиц с истерическим или тревожно-мнительным типом личности, которые по своему пси-

хосоматическому типу могут испытывать психологический дискомфорт, связанный с наличием послеоперационного рубца на коже.

Кроме того, нами были определены показания для применения разработанного трансорального доступа к щитовидной и паращитовидным железам:

1. Узловые доброкачественные заболевания щитовидной железы.
2. Аденомы паращитовидных желез.
3. Срединная киста шеи.
4. Эктопированная аденома щитовидной железы полости рта.

Выводы

- 1) Разработанный нами трансоральный оперативный доступ к щитовидной и паращитовидным железам безопасен с точки зрения хирургической анатомии ротовой полости и шеи.
- 2) Для выполнения трансорального оперативного доступа к щитовидной и паращитовидным железам необходимо использовать предлагаемый ранорасширитель.
- 3) Предлагаемый трансоральный оперативный доступ к щитовидной и паращитовидным железам создает достаточные условия для хирургических манипуляций при среднем промежуточном типе шеи.

Литература

1. Трунин Е. М., Сиркис М. А. Способ операции на щитовидной железе и других органах переднего отдела шеи и ранорасширитель для ее выполнения. Приоритетная справка № 2010119220. Роспатент. 11.05.2010 г.
2. Малеев Ю. В. Хирургическая анатомия щитовидной железы в связи с типовыми особенностями шеи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 1999. — 23 с.
3. Малеев Ю. В. Топографо-анатомическое обоснование оперативных вмешательств в передней области шеи: рационализация хирургических подходов: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. — Воронеж, 2010. — 48 с.

Авторы:

Трунин Евгений Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией ГОУ ДПО СПБМАПО

Сиркис Михаил Александрович — аспирант кафедры оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией ГОУ ДПО СПБМАПО

Адрес для контакта: sircisma@rambler.ru

УДК 616.12008.331.1

ДИАГНОСТИКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ 11 β -ГИДРОКСИЛАЗЫ ПО ДАННЫМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Р. К. Галахова, Л. И. Великанова, Н. В. Ворохобина, И. П. Серебрякова

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

DIAGNOSING 11 β -HYDROXYLASE INSUFFICIENCY BASED ON HIGH-EFFECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

R. K. Galakhova, L. I. Velikanova, N. V. Vorokhobina, I. P. Serebryakova

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2011 г.

Обследовано 105 больных с артериальной гипертензией, из них у 62 обнаружена гиперплазия коры надпочечников по данным компьютерной томографии органов брюшной полости. Сочетание использования традиционных методов исследования гормонов (иммуноферментного и радиоиммунологического) и метода высокоэффективной жидкостной хроматографии при проведении функциональных проб с дексаметазоном и кортикотропином у больных с артериальной гипертензией позволяет выявить особенности стероидогенеза и установить лабораторные критерии стертой формы врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие дефекта 11 β -гидроксилазы.

Ключевые слова: врожденная гиперплазия коры надпочечников, 11 β -гидроксилаза, артериальная гипертензия, высокоэффективная жидкостная хроматография.

A total of 105 patients with arterial hypertension were observed. Of these 62 patients revealed adrenal hyperplasia according to the computed tomography of abdominal cavity. The combination of traditional methods of measuring hormone levels (enzyme immunoassay and radioimmunoassay) and high-effective liquid chromatography during functional tests with dexamethasone and synacthen depot can reveal new features of adrenal steroidogenesis and new laboratory criteria for diagnosing nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency in patients with arterial hypertension.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, 11 β -hydroxylase, arterial hypertension, high-effective liquid chromatography.

Введение. В связи с развитием диагностических возможностей отмечается увеличение числа больных с гиперплазией коры надпочечников (ГКН) [1, 2]. Одной из причин ГКН является врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН). Это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект различных ферментов коры надпочечников, принимающих участие в биосинтезе кортизола и альдостерона [3, 4]. Согласно классификации ВГКН, в основу которой положены клиническая симптоматика и время появления признаков заболевания, выделяют несколько форм заболевания: сольтеряющую и простую вирильную формы, которые могут быть обусловлены снижением активности фермента 21-гидроксилазы (21-Г) или 3 β -гидрокси-

стероиддегидрогеназы (3 β -ГСД), гипертоническую форму вследствие дефекта 11 β -гидроксилазы (11 β -Г) или 17 α -гидроксилазы (17 α -Г) и стертую (неклассическую форму), причиной которой может быть легкий дефект 21-Г, 3 β -ГСД или 11 β -Г [3, 5].

Около 5–8% всех случаев ВГКН обусловлены недостаточностью 11 β -Г [5, 6]. В основе дефекта этого фермента лежат точечные мутации в гене CYP11B [7]. При этом нарушается превращение 11-дезоксикортизола в кортизол и 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон. Постоянный дефицит кортизола по механизму отрицательной обратной связи стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ). Это приводит к повышению концентрации тех стероидов, которые образуются на этапах, предшествующих

ферментативному блоку (так называемые субстраты дефектного фермента), а также тех, в синтезе которых дефектный фермент не участвует [5, 6]. Значительное влияние на клинические проявления ВГКН при дефекте 11 β -Г оказывают выделяющиеся в избытке промежуточные продукты надпочечникового стероидогенеза (кортикостерон и 11-дезоксикортикостерон), которые обладают выраженной минералокортикоидной активностью. Их накопление способствует увеличению концентрации натрия в плазме, что приводит к развитию артериальной гипертензии, которая возникает в первые годы жизни ребенка и устойчива к традиционной гипотензивной терапии [4, 5]. Повышение секреции АКТГ вызывает увеличение продукции андрогенов уже в периоде раннего внутриутробного развития и приводит к вирилизации наружных гениталий у девочек (ложный женский гермафродитизм).

При гетерозиготном носительстве дефектного гена, кодирующего фермент 11 β -гидроксилазы, возможно развитие стертой формы ВГКН. В этом случае заболевание проявляется различными симптомами гиперпродукции андрогенов, связанных по времени возникновения с периодом полового созревания у лиц женского пола.

Диагностика ВГКН включает определение уровня АКТГ и кортизола с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Однако ИФА обладает рядом недостатков: количественное определение кортикостероидов позволяет обнаруживать лишь конечные продукты стероидогенеза, не дает возможности сделать заключение о диагностически важном соотношении между различными стероидами и их метаболитами. Кроме того, метод обладает малой специфичностью, так как селективность реакции антитела с конкретным стероидом не абсолютна, поэтому в присутствии гормонов, имеющих близкое строение и сходные наборы функциональных групп, антитело может вступать с ними в перекрестные реакции.

Учитывая недостатки метода ИФА, большую роль играет метод высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов (ВЭЖХ), который дает возможность получать информацию о количестве как конечных продуктов, так и предшественников надпочечникового стероидогенеза из одной пробы биологического материала, а также оценивать их соотношения. Метод ВЭЖХ также позволяет оценивать содержание свободных форм кортикостероидов в моче, которое является надежным показателем скорости секреции стероидных гормонов.

Основным маркером недостаточности 11 β -Г является повышение уровня 11-дезоксикортизола (S) в плазме, который служит субстратом этого фермента. При классической форме ВГКН вследствие дефекта 11 β -Г уровень 11-дезоксикортизола повышается в несколько раз по сравнению с нормой, а уровень кортизола снижается [8, 9]. Диагностика стертой формы дефекта 11 β -Г требует исследования базального и стимулированного уровней S при проведении пробы с «синактен-депо» по методике И. Г. Дзенис с соавторами [10, 11].

Диагностические критерии стертой формы дефекта 11 β -Г совместно разработаны сотрудниками кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова и НИО лабораторной диагностики СПбМАПО [12].

Материалы и методы. Обследованы 105 больных, обратившихся по поводу повышения артериального давления. Всем пациентам была проведена компьютерная томография органов брюшной полости, которая выявила в части случаев увеличение размеров надпочечников (ГКН). Таким образом, пациенты были разделены на группы: первая группа составила 62 пациента (30 мужчин и 32 женщины) с ГКН в возрасте от 20 до 41 года (средний возраст $35,4 \pm 2,2$ года), вторая группа — 43 больных (25 мужчин и 18 женщин) от 18 до 36 лет (средний возраст $27,2 \pm 1,2$ года) без ГКН. Все пациенты имели нормальную массу тела (индекс массы тела $23,1 \pm 0,7$). Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек (средний возраст $28,2 \pm 3,5$ года) с нормальной массой тела и нормальным артериальным давлением.

Методом ИФА определяли в крови уровни АКТГ, кортизола, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С), Δ 4-андростендиона, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП); методом радиоиммунологического анализа (РИА) — альдостерона и активность ренина плазмы (АРП). Методом ВЭЖХ исследовали уровни кортизола (F), кортизон (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S) в крови и экскрецию свободного кортизола (UFF) и свободного кортизона (UFE) с мочой. Пациентам проводили пробы с 2 мг дексаметазона и с синтетическим аналогом кортикотропина (синактен-депо) по методике И. Г. Дзенис с соавторами [11]. Для диагностики стертой формы ВГКН с дефектом 11 β -Г уровни кортикостероидов при проведении пробы с синактен-депо оценивали по данным ВЭЖХ [12].

Статистическая обработка данных осуществлена с использованием программного пакета

Оригинальное научное исследование

Statistica for Windows (версия 5.5). Сравнение количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрических методов (критерии Манна—Уитни, Вилкоксона, корреляции Спирмена). Статистически значимыми различия считались при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Традиционные методы обследования с определением содержания в крови АКТГ и кортизола в динамике при проведении пробы с дексаметазоном, а также альдостерона и АРП при проведении ортостатической пробы дали возможность у больных с ГКН (группа 1) установить функциональный гиперкортизолизм (21 человек) и низкорениновый гиперальдостеронизм

(8 человек). 33 пациента с нормальными уровнями в крови кортизола и альдостерона были отнесены в группу гормонально неактивной ГКН. Данные гормонального обследования представлены в табл. 1.

У больных с гормонально неактивной ГКН уровни в крови АКТГ, кортизола и альдостерона статистически значимо не отличались от соответствующих показателей у здоровых. У данных больных был сохранен ритм секреции кортизола, а его уровень при проведении пробы с дексаметазоном статистически значимо не отличался от соответствующего показателя в группе контроля (табл. 1).

Таблица 1

Состояние гипофизарно-адреналовой и ренин-альдостероновой систем у больных с артериальной гипертензией (АГ) по данным иммуноферментного и радиоиммунологического методов исследования ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты с гиперплазией коры надпочечников и АГ			Пациенты с АГ без гиперплазии коры надпочечников, $n = 43$	Здоровые, $n = 30$
	низкорениновый гиперальдостеронизм, $n = 8$	гиперкортизолизм функциональный, $n = 21$	гормонально неактивная гиперплазия коры надпочечников, $n = 33$		
АКТГ в 9 ч, пг/мл	$27,2 \pm 8,1$	$29,1 \pm 4,5$	$26,4 \pm 3,6$	$39,4 \pm 5,9^{**}$	$18,2 \pm 3,2$
АКТГ в 21 ч, пг/мл	$14,8 \pm 11,9$	$16,7 \pm 5,6$	$16,7 \pm 2,5$	$18,5 \pm 6,3$	$10,1 \pm 1,5$
Кортизол в 9 ч (Ку), нмоль/л	$474,7 \pm 56,8$	$719,6 \pm 59,2^{**}$	$438,9 \pm 19,2$	$473,9 \pm 41,5$	$386,5 \pm 26,4$
Кортизол в 21 ч (Кв), нмоль/л	$203,7 \pm 40,1$	$163,3 \pm 19,1$	$218,2 \pm 34,9$	$221,9 \pm 34,1$	$164,7 \pm 24,9$
(Кв/Ку) $\times 100\%$	$37,9 \pm 7,1$	$25,7 \pm 3,2$	$44,3 \pm 5,9$	$48,7 \pm 9,3$	$44,4 \pm 3,7$
Кортизол (дмт), нмоль/л	$28,2 \pm 7,1$	$42,9 \pm 9,7$	$37,9 \pm 8,3$	$42,8 \pm 18,1$	$33,4 \pm 2,8$
Альдостерон, пг/мл	$136,6 \pm 10,4^{**}$	$94,8 \pm 14,7$	$76,5 \pm 11,8$	$103,8 \pm 8,6^*$	$69,7 \pm 4,8$
Активность ренина плазмы, нг/мл/ч	$0,28 \pm 0,07^{**}$	$1,3 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,1$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц); дмт — уровень показателя при проведении пробы с 2 мг дексаметазона.

Количественное определение кортикостероидов в крови методом ВЭЖХ в динамике при проведении пробы с синактен-депо позволило выявить среди больных с гормонально неактивной ГКН 10 пациентов со стертой формой ВГКН с дефектом 11β -гидроксилазы. У данных больных были увеличены в крови уровни ДОС до $8,9 \pm 3,7$ нг/мл ($p < 0,01$) и S до $19,7 \pm 6,9$ нг/мл ($p < 0,01$), статистически значимо снижены индексы F/E, UFF/UFE и экскреция с мочой UFF

и UFE (табл. 2). При проведении пробы с синактен-депо установлено увеличение в сравнении с базальным уровнем S до $30,1 \pm 6,7$ нг/мл ($p < 0,01$) (более чем на 50%), индекса F/S менее чем в 2 раза. Отмечено снижение прироста уровня V и индекса F/E по сравнению с контрольной группой. При проведении пробы с дексаметазоном отмечено снижение более чем на 50% уровня в крови S до $7,5 \pm 3,1$ нг/мл в сравнении с соответствующим фоновым показателем (табл. 2).

Данные ОФ ВЭЖХ кортикостероидов в сыворотке крови и моче у пациентов с артериальной гипертензией с врожденной гиперплазией коры надпочечников с дефектом 11 β -гидроксилазы ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые, n = 30	Пациенты с классической формой ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы, n = 6	Пациенты со стертой формой ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы	
			гиперплазия коры надпочечников, n = 10	без гиперплазии коры надпочечни- ков, n = 5
Кортизол (F), нг/мл	65,9 \pm 5,6	27,1 \pm 3,1**	53,9 \pm 11,4	38,0 \pm 9,6*
Кортизон (E), нг/мл	18,6 \pm 1,8	13,0 \pm 1,6*	20,5 \pm 7,3	21,6 \pm 4,4
Кортикостерон (B), нг/мл	2,2 \pm 0,3	1,3 \pm 0,2*	4,7 \pm 1,6	1,3 \pm 0,3
11-дезоксикортикостерон (DOC), нг/мл	2,5 \pm 0,5	11,8 \pm 2,8*	8,9 \pm 3,7*	7,5 \pm 2,0*
11-дезоксикортизол (S), нг/мл	2,3 \pm 0,4	9,9 \pm 0,7*	19,7 \pm 6,9**	10,1 \pm 2,4*
F/E	3,5 \pm 0,2	2,0 \pm 0,5**	2,6 \pm 0,5*	1,7 \pm 0,2**
F/S	30,1 \pm 5,2	1,9 \pm 1,1**	4,5 \pm 2,3**	4,6 \pm 1,3**
Свободный кортизол мочи (UFF), мкг/с	14,0 \pm 3,7	5,2 \pm 0,6**	10,5 \pm 0,9*	10,3 \pm 3,0
Свободный кортизон мочи (UFE), мкг/с	43,0 \pm 1,6	29,1 \pm 2,9*	45,7 \pm 5,5	64,5 \pm 19,6*
UFF/UFE	0,32 \pm 0,2	0,18 \pm 0,03**	0,25 \pm 0,03**	0,16 \pm 0,04**
Кортикостерон (B) (кт), нг/мл	37,9 \pm 6,8	10,1 \pm 0,8*	18,5 \pm 3,3*	17,9 \pm 1,4
11-дезоксикортизол (S) (кт), нг/мл	2,5 \pm 0,8	34,2 \pm 3,**	30,1 \pm 6,7**	21,3 \pm 3,2
F/E	10,3 \pm 2,5	4,9 \pm 0,3*	5,4 \pm 0,8*	5,9 \pm 0,7*
F/S	305,2 \pm 30,0	3,2 \pm 1,6**	6,3 \pm 1,9**	11,2 \pm 2,4**

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц); кт — уровень показателя при проведении пробы с кортикотропином.

У больных с артериальной гипертензией без ГКН (группа 2) установлено увеличение в крови уровня альдостерона ($p < 0,01$) (табл. 1). При проведении пробы с синактен-депо у 5 больных установлена недостаточность 11 β -гидроксилазы на основании увеличения по сравнению с базальным уровнем S до 21,3 \pm 3,2 нг/мл (более чем в 2 раза), индекса F/S менее чем в 2,4 раза, андростендиона до 5,8 \pm 1,5 нмоль/л (более чем на 50%), уменьшения в сравнении с контролем прироста уровня B и индекса F/E. У данных больных были увеличены в крови АКТГ, АП, S, DOC; снижены индексы F/E и UFF/UFE и уровень кортизола в крови (табл. 2). При проведении пробы с 2 мг дексаметазона отмечено снижение уровня S до 5,9 \pm 1,5 нг/мл (более чем на 50%) по сравнению с его базальными значениями.

У 6 больных с классической формой ВГКН с дефектом 11 β -Г в отличие от больных со стер-

той формой ВГКН с дефектом 11 β -Г по данным ВЭЖХ отмечено снижение уровней в крови F до 27,1 \pm 3,1 нг/мл ($p < 0,001$), E до 11,0 \pm 1,6 нг/мл ($p = 0,002$), B до 1,1 \pm 0,2 нг/мл ($p < 0,01$), экскреции с мочой UFF до 5,9 \pm 1,9 мкг/с ($p = 0,005$) и UFE до 29,1 \pm 2,9 мкг/с ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля. При проведении пробы с синактен-депо у данных больных уровень S был увеличен в сравнении с его базальным уровнем более чем в 3 раза, а индекс F/S базальный статистически значимо не отличался от индекса F/S после стимуляции синактен-депо (табл. 2).

Таким образом, количественное определение кортикостероидов в крови и моче методом ВЭЖХ играет важную роль в диагностике стертой формы ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы у больных с артериальной гипертензией, что имеет большое значение для выбора тактики лечения.

Выводы

1. Сочетание использования традиционных методов исследования гормонов (иммуферментный и радиоиммунологический анализ) и метода высокоэффективной жидкостной хроматографии при проведении функциональных проб с дексаметазоном и синактен-депо позволяет диагностировать классическую и стертую формы ВГКН вследствие дефекта 11 β -гидроксилазы у больных с артериальной гипертензией.

2. Повышение в крови базальных уровней 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола, уменьшение индексов кортизол/кортизон крови, свободный кортизол/свободный кортизон мочи, увеличение в крови уровня 11-дезоксикортизола более чем на 50% и индекса 11-дезок-

сикортизол/кортизол менее чем в 2,5 раза при проведении пробы с синактен-депо, снижение уровня 11-дезоксикортизола более чем на 50% при проведении пробы с дексаметазоном свидетельствуют о стертой форме врожденной гиперплазии коры надпочечников с дефектом 11 β -гидроксилазы у больных с артериальной гипертензией.

3. Снижение уровней в крови кортизола, кортизона и кортикостерона, экскреции с мочой свободного кортизола и свободного кортизона, увеличение уровня в крови 11-дезоксикортизола более чем в 3 раза при проведении пробы с кортикотропином являются дополнительными критериями классической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников с дефектом 11 β -гидроксилазы.

Литература

1. Подзолков В. И. Проблемы артериальной гипертензии и пограничных состояний в XXI веке / В. И. Подзолков // Врач. — 2002. — № 1. — С. 14–17.
2. Шевченко Ю. Л. Современные аспекты диагностики и лечения симптоматических артериальных гипертензий надпочечникового генеза / Ю. Л. Шевченко, П. С. Ветшев, Л. И. Ипполитов // Терапевт. арх. — 2003. — № 4. — С. 8–15.
3. Соболева Е. Л. Неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (этиология, патогенез, диагностика) / Е. Л. Соболева и др. // Журн. акуш. и жен. болезней. — 2006. — Т. 55. — № 2. — С. 53–57.
4. Калинин Н. Ю. Клинико-гормональная и молекулярная характеристика врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита P450c11 (11 β -гидроксилазы): описание двух случаев заболевания / Н. Ю. Калинин и др. // Пробл. эндокринологии. — 2003. — Т. 49. — № 3. — С. 39–42.
5. White P. C. Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isozymes / P. C. White, K. M. Curnow, L. Pascoe // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 421–438.
6. Sahin Y., Kelestimur F. The frequency of late-onset 21-hydroxylase and 11 β -hydroxylase deficiency in women with polycystic ovary syndrome / Y. Sahin, F. Kelestimur // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 137. — P. 670–674.
7. Krone N. Genetics of congenital adrenal hyperplasia / J. Clin. Endocr. Metab. — 2009. — Vol. 23. — P. 181–192.
8. Великанова Л. И. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипофизарно-надпочечниковой системы / Л. И. Великанова и др. // Пробл. эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — № 6. — С. 9–12.
9. Гампер Н. Л. Определение кортикостероидов плазмы крови методом микроколоночной обращенно-фазовой жидкостной хроматографии / Н. Л. Гампер, Е. М. Королева, Л. И. Великанова // Аналитическая химия. — 1996. — Т. 29. — С. 16–24.
10. Дзенис И. Г. Стероидогенез в надпочечниках при синдроме поликистозных яичников / И. Г. Дзенис и др. // Пробл. репродукции. — 1997. — № 3. — С. 18–22.
11. Дзенис И. Г. Диагностика гетерозиготного носительства мутантного гена 21-гидроксилазы / И. Г. Дзенис и др. // Акуш. и гинекол. — 1995. — № 1. — С. 21–23.
12. Великанова Л. И. Способ диагностики стертой формы врожденной гиперплазии коры надпочечников с дефектом 11 β -гидроксилазы / Л. И. Великанова и др. // Патент РФ № 2279090. — 27.06.2006.

Авторы:

Галахова Равиля Камильевна — аспирант кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава

Великанова Людмила Иосифовна — д. б. н., зав. НИЛ хроматографии НИИ эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава

Ворохобина Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава

Серебрякова Инна Павловна — к. м. н., ассистент кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава

Адрес для контакта: avgalaxova@rambler.ru

УДК 616.12-008.46-07

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ

А. Н. Андрюхин

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS IN OUTPATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED SYSTOLIC FUNCTION

A. N. Andryukhin

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© А. Н. Андрюхин, 2011 г.

В одномоментном поперечном исследовании проведена оценка клинико-функциональной характеристики у 85 больных с СН-ССФ, наблюдающихся в общей практике, и определена значимость некоторых критериев для диагностики, оценки прогноза и тяжести состояния. Методы исследования включали: осмотр; тест шестиминутной ходьбы; электрокардиографию; эхокардиографию; определение содержания в крови уровней гемоглобина, общего холестерина, ЛНП, глюкозы натощак, СРБ, NT-proBNP. Предрасполагающими к развитию СН-ССФ заболеваниями наиболее часто были артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Из симптомов и признаков сердечной недостаточности чаще всего выявлялись одышка при физической нагрузке, повышенная утомляемость и отеки ног. При оценке тяжести состояния больного врач общей практики может ориентироваться на наличие и выраженность отеков ног, дистанцию, пройденную больным в тесте шестиминутной ходьбы и уровень натрийуретического пептида в крови. У большинства больных часто обнаруживались индикаторы неблагоприятного прогноза, характерные как для сердечно-сосудистых заболеваний в целом, так и для сердечной недостаточности в частности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией, общая практика, факторы риска, индикаторы неблагоприятного прогноза.

In the cross-section study were investigated clinical and functional characteristics of 85 outpatients and determined the value of different criteria for diagnostics, estimate of prognosis and severity condition. The research methods included: clinical examination; 6MWT; ECG; echocardiography; a blood test on the levels of hemoglobin, cholesterol, low-density lipoprotein, glucose, CRP and NT-proBNP. The main risk factors of HFPSF were arterial hypertension and coronary artery disease. The main symptoms and signs of heart failure were dyspnea, undue fatigability and legs edema. For estimate of severity condition of patients general practitioner can consider presence and severity of legs edema, 6MWT distance and blood test on the level of NT-proBNP. The many patients with HFPSF have the factors of poor prognosis as a cardiovascular disease as a heart failure.

Keywords: heart failure with preserved systolic function, general practice, risk factors, factors of poor prognosis.

Актуальность. В эпидемиологических исследованиях, проведенных как за рубежом, так и в России, установлено, что большинство больных с клиникой сердечной недостаточности имеют сохраненную систолическую функцию [1, 2]. Однако определенная часть практических врачей продолжает считать казуистикой наличие сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса левого желудочка, что приводит к недооценке тяжести состояния пациента и задержке должного лечения [2]. Так, в недавно опубликованном исследовании отмечается, что

после выполнения эхокардиографии больные со сниженной фракцией выброса левого желудочка достоверно чаще получают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II и β -адреноблокаторы, чем больные с сохраненной систолической функцией [3]. В то же время прогноз при сохраненной фракции выброса левого желудочка такой же плохой, как и у больных со сниженной систолической функцией [4].

Больные с сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией (СН-ССФ)

лечатся главным образом амбулаторно. Среди всех госпитализированных больных с диагнозом сердечная недостаточность их доля не превышает 20–30% [5, 6]. Однако особенности клинической картины СН-ССФ изучены преимущественно у стационарных больных [2]. В условиях стационара и симптомы и признаки сердечной недостаточности обычно представлены одновременно. В амбулаторных условиях больной предъявляет жалобы на одышку, а при осмотре признаки застоя часто не обнаруживаются [7]. Таким образом, изучение клинической картины СН-ССФ у больных, приходящих на прием к врачу общей практики, представляется актуальным.

Целью работы было изучить клинико-функциональную характеристику больных с СН-ССФ, наблюдающихся в общей практике, и определить их значимость для диагностики, оценки прогноза и тяжести состояния.

Материалы и методы. Одномоментное поперечное исследование проведено на базе отделения врачей общей практики г. Выборга. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше при наличии следующих условий: 1) признаки (хрипы в легких, отеки, тахикардия, набухшие яремные вены, гепатомегалия, ритм галопа, кардиомегалия) или симптомы (одышка, утомляемость, сердцебиение, кашель, ортопноэ) сердечной недостаточности; 2) нормальная или незначительно нарушенная систолическая функция левого желудочка (ФВ ЛЖ 50% и более); 3) наличие диастолической дисфункции левого желудочка; 4) стабильное состояние [8]. Критериями исключения из исследования были: 1) перенесенный менее 6 месяцев назад острый инфаркт миокарда; 2) гемодинамически значимый стеноз клапанных отверстий сердца; 3) наличие нарушения статодинамических функций, препятствующих физической реабилитации; 4) лечение препаратами инсулина; 5) хроническая обструктивная болезнь легких. Больных отбирали с помощью сетевой выборки, объем которой составил 85 человек. Все они дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, разрешенном этическим комитетом СПбМАПО.

Использованы следующие методы обследования: клинический осмотр; стандартизированный нагрузочный тест шестиминутной ходьбы [9]; электрокардиография; эхокардиография; определение содержания в крови гемоглобина, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, глюкозы натощак, С-реактивного белка (высокочувствительный тест), N-концевого фраг-

мента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, иммуноферментный метод). При клиническом обследовании больного учитывались симптомы и признаки сердечной недостаточности в соответствии с Национальными рекомендациями по сердечной недостаточности, Бостонскими и Фремингемскими критериями [8, 10, 11]. Для определения степени выраженности симптомов сердечной недостаточности использовали шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева [8]. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$ [12]. Для количественной оценки гипертрофии левого желудочка по результатам электрокардиографии использовали Корнельский вольтажный критерий, который рассчитывали по формуле

$$(RaVL + SV3) \times QRS \text{ для мужчин и}$$

$$(RaVL + SV3 + 6) \times QRS(\text{мс}) \text{ для женщин [13].}$$

Значение критерия более 2440 мм × мс указывает на наличие данного состояния у больного. Анемия диагностировалась при уровне гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Уровень общего холестерина в крови менее 4,5 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности менее 2,5 ммоль/л и глюкозы натощак менее 6 ммоль/л расценивали как желаемый, то есть соответствующий низкому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Уровень С-реактивного белка ниже 1 мг/л расценивался как нормальный, то есть соответствующий низкому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, от 1 до 3 мг/л — среднему риску и более 3 мг/л — высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Уровень NT-proBNP определяли у 36 случайно отобранных больных. Диагностическое значение для данного теста в соответствии с рекомендациями производителя составляет более 350 фмол/мл. При доплер-ЭхоКГ на основании оценки соотношения скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий (Е/А) выделяли три типа наполнения левого желудочка: с замедленной релаксацией (Е/А менее 0,75), псевдонормальный (Е/А — 0,75–1,5) и рестриктивный (Е/А более 1,5), которые соответствуют незначительной, умеренной и тяжелой диастолической дисфункции [16]. С помощью М-модальной ЭхоКГ оценивали показатели, связанные с неблагоприятным прогнозом у больных с сердечной недостаточностью: индекс размера левого предсердия (ИЛП), индекс конечного диа-

Original data

столического объема левого желудочка (ИКДО) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ) [14, 17, 18].

Статистическая обработка данных была проведена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 5.5 (StatSoft Inc., 1999 г.). Использовали непараметрические методы: описание данных — медиана (интерквартильный размах), сравнение групп с использованием критерия Манна—Уитни (U-тест) и критерия χ^2 для бинарных признаков. Для анализа связи при-

знаков применяли ранговую корреляцию по Спирмену.

Результаты. Средний возраст участников в выборке составил 67 лет (от 59 до 71 года). Доля мужчин была 31%, а женщин — 69%. Функциональный статус 17% пациентов был отнесен к I ФК сердечной недостаточности, 35% — ко II ФК и 48% — к III ФК.

В результате обследования у больных были выявлены заболевания, которые часто осложняются развитием СН-ССФ (табл. 1).

Таблица 1

Доля участников исследования, имевших заболевание с риском развития сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией

Заболевание	Доля больных, %
Артериальная гипертензия	100
Ишемическая болезнь сердца	81
Сахарный диабет 2-го типа	14
Ожирение	55
Фибрилляция предсердий	20

Анализ симптомов показал, что всех больных беспокоила одышка при физической нагрузке, часто упоминались повышенная утомляемость, сердцебиение, перебои в работе сердца и кашель (рис. 1). При осмотре наиболее частой находкой были отеки нижних конечностей.

Использование Фремингемских критериев у амбулаторных больных с сохраненной систолической функцией позволило диагностировать ХСН только у 27% больных. Часто обнаруживались только такие малые критерии, как одышка при физической нагрузке и отек лодыжек. Другие критерии выявлялись редко или не наблюдались вовсе.

Анализ возможности использования шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) у больных с СН-ССФ в общей практике показал, что у большинства участников (86%) сумма баллов не превышала трех. У участников с разными функциональными классами сердечной недостаточности обнаружена минимальная разница между баллами по ШОКС: у больных с I ФК сумма баллов по шкале составила в среднем 1 (1–2) балл, при II ФК — 2 (1–2) балла и при III ФК — 3 (2–3) балла ($p < 0,001$). При этом оказалось, что только наличие пастозности и отеков ног достоверно чаще обнаруживалось среди больных с худшим функциональным статусом: при I ФК — у 7%, при II ФК — у 53% и при III ФК — у 100% ($p < 0,001$). Все больные с критерием «отеки» от-

носились к III ФК. Они, в отличие от участников без отеков, имели другие, редко встречающиеся симптомы и признаки сердечной недостаточности. В группе больных без отеков средний балл по ШОКС был 1 (1–2), в группе с критерием «пастозность» — 3 (2–3) балла и в группе с критерием «отеки» — 9 (6–11) баллов ($p < 0,001$). Таким образом, наличие и выраженность отеков достоверно указывало на худший функциональный статус больного.

При оценке функциональных и лабораторных показателей соматического статуса особый интерес представляли те их значения, которые, согласно литературным данным, могут указывать на неблагоприятное течение СН-ССФ. Оказалось, что большинство из них встречается у значительного числа участников исследования (рис. 2, 3).

Функциональный статус большей части участников исследования соответствовал II и III функциональному классу сердечной недостаточности. Около половины участников исследования страдали ожирением и около двух третей имели прогностически неблагоприятную степень абдоминального ожирения. Прогностически неблагоприятное значение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы (ТШХ) показал каждый третий участник исследования. Обращает на себя внимание, что артериальная гипотензия не была установлена ни у одного из больных, а тахикардия

Оригинальное научное исследование

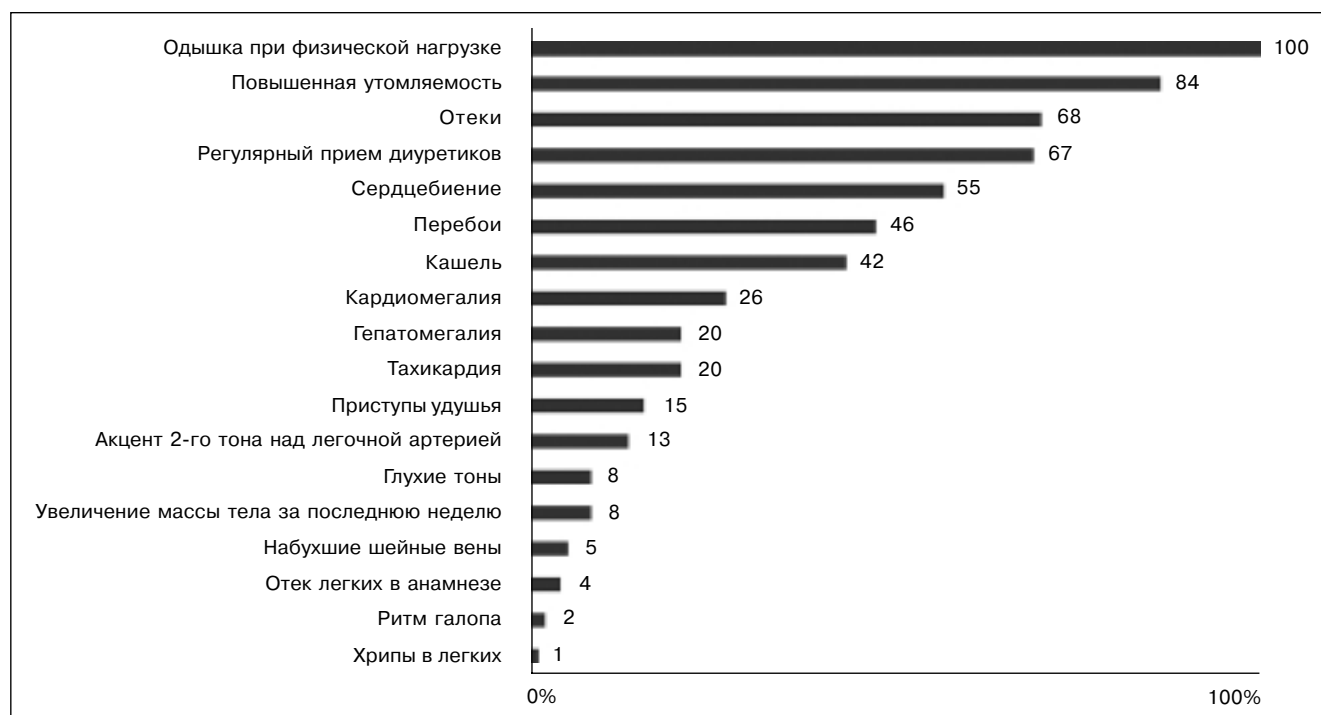


Рисунок 1. Распространенность симптомов и признаков сердечной недостаточности у участников исследования

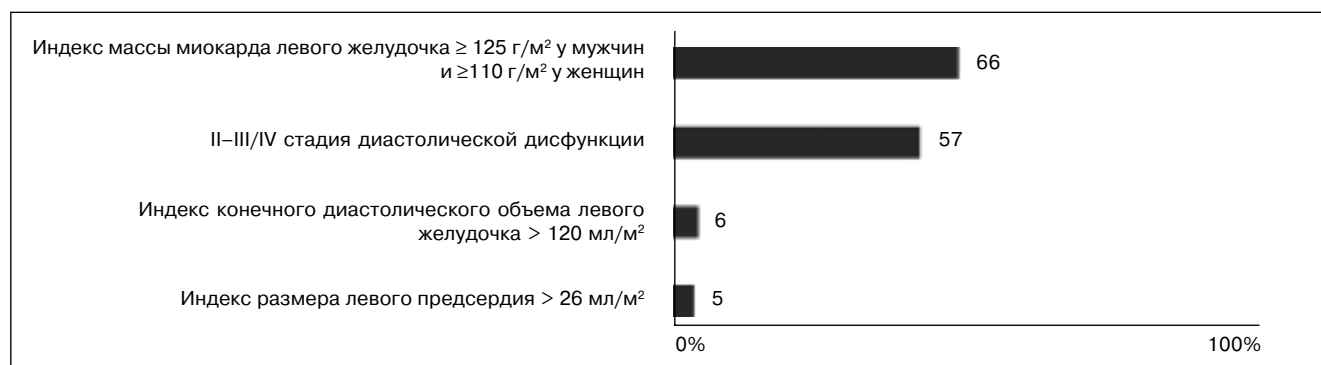


Рисунок 2. Распространенность показателей ЭхоКГ, указывающих на неблагоприятный прогноз, среди участников исследования

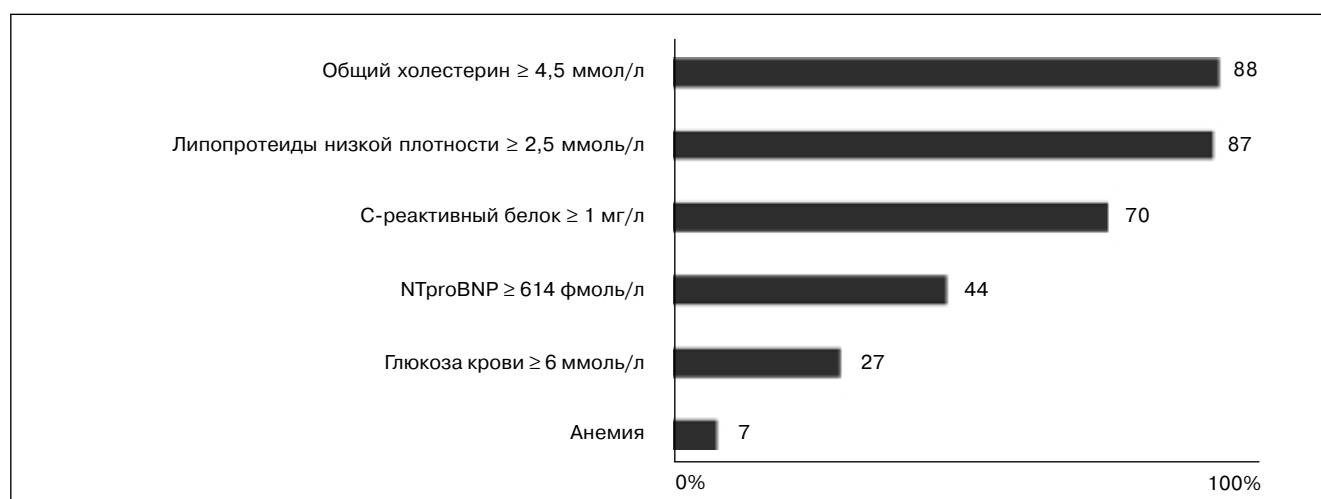


Рисунок 3. Распространенность некоторых лабораторных индикаторов неблагоприятного прогноза у участников исследования

отмечалась редко. При оценке дистанции, пройденной в тесте шестиминутной ходьбы, у больных с разными функциональными классами сердечной недостаточности, было установлено, что в случае I ФК она составила 352,4 (312–408) метра, при II ФК — 334,7 (309,8–374,0) метра и при III ФК — 286 (241,4–308,0) метров. Различия между данными, полученными у больных с II и III ФК, были достоверны: $p = 0,026$. Анализ взаимосвязи дистанции, пройденной больными в тесте шестиминутной ходьбы, с количеством баллов, набранных по ШОКС, показал, что более низкая дистанция, пройденная ими в тесте, соответствует большей выраженности симптомов и признаков сердечной недостаточности по шкале ($R = 0,4$, $p < 0,001$).

Значимое в отношении прогноза расширение полости левого желудочка и левого предсердия выявлено у небольшого количества участников исследования (рис. 2). Более половины больных имели прогностически неблагоприятные II–IV стадии диастолической дисфункции. Гипертрофия левого желудочка, по данным эхокардиографии, была установлена у двух третей больных. При этом использование Корнельского вольтажного критерия по ЭКГ позволило заподозрить гипертрофию только у каждого четвертого участника. Больные с подтвержденной по эхокардиографии гипертрофией левого желудочка и без нее не различались по электрокардиографическому критерию гипертрофии ($p > 0,05$).

При изучении лабораторных показателей было установлено, что большинство участников исследования отличалось высокой распространенностью факторов общего сердечно-сосудистого риска (рис. 3).

Нарушение углеводного обмена разной степени имел практически каждый третий больной, липидного — практически каждый. Уровень С-реактивного белка в крови соответствовал низкому и среднему риску развития сердечно-сосудистых заболеваний у двух третей участников, что свидетельствует о высокой активности системного воспаления у обследованных больных. Уровень NT-proBNP в крови, соответствующий диагностическому для сердечной недостаточности, был обнаружен у большинства участников. Его прогностически неблагоприятное повышение выявлено практически у каждого второго больного. Функциональный статус 47% больных, которым определялся уровень пептида в крови, был отнесен к I–II ФК и 53% — к III ФК. У участников с I–II ФК содержание NT-proBNP в крови было 375 (273–662) фмоль/мл, а с III ФК

составило 720 (450–1200) фмоль/мл, $p = 0,015$. Участники исследования с большим уровнем пептида в крови проходили меньшее расстояние в тесте шестиминутной ходьбы ($R = 0,51$, $p = 0,002$) и имели большую выраженность симптомов и признаков сердечной недостаточности по ШОКС ($R = 0,41$, $p = 0,013$) и большее значение индекса конечного диастолического объема левого желудочка ($R = 0,41$; $p = 0,012$).

Обращает внимание, что прогностически неблагоприятная для сердечной недостаточности анемия была отмечена всего у 7% больных с СН-ССФ.

Обсуждение. В настоящее время известно, что в группу риска по развитию СН-ССФ входят пациенты пожилого возраста, преимущественно женщины, больные артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа или ожирением, мерцательной аритмией [19, 20]. В проведенном нами исследовании все больные с СН-ССФ страдали артериальной гипертензией, большинство имело ИБС, половина участников — ожирение, у каждого пятого отмечены сахарный диабет 2-го типа и мерцательная аритмия. Высокая распространенность артериальной гипертензии и ИБС у участников исследования согласуется с данными литературы. У 4/5 всех больных с СН-ССФ в России это осложнение связано с артериальной гипертензией и у 2/3 — с ишемической болезнью сердца [19].

Симптомы и признаки сердечной недостаточности, свойственные больным со снижением систолической функции, при СН-ССФ встречаются редко и выражены в меньшей степени, что согласуется с литературными данными [21]. По этой причине большинство симптомов и признаков сердечной недостаточности, используемых в наиболее часто применяемых в клинической практике Фремингемских критериях, не выявлялись у наших участников. Таким образом, в амбулаторных условиях единственная жалоба больного, которая может указывать на сердечную недостаточность, требует проведения дальнейшей дифференциальной диагностики для исключения или подтверждения диагноза сердечная недостаточность.

В повседневной работе врачу общей практики уже во время первого клинического обследования больного важно оценить тяжесть его состояния, чтобы выбрать необходимую тактику лечения. Главным основанием для этого при сердечной недостаточности является определение функционального статуса больного — способности переносить физические нагрузки. Для этого

традиционно используют определение функционального класса сердечной недостаточности в соответствии с критериями NYHA. Однако применяемые в качестве критериев термины «повседневная физическая нагрузка», «нагрузка ниже повседневной» не являются конкретными [22]. Поэтому разработан ряд методик для объективной оценки функционального статуса. Одной из них является оценка клинического состояния больного с помощью системы ШОКС, которая не требует применения инструментальных методов, и ответы на все вопросы можно получить при сборе анамнеза и осмотре больного [8]. Однако применение шкалы в общей практике ограничено, так как в амбулаторных условиях одышка может быть единственным симптомом заболевания [16]. В нашем исследовании у больных с разными функциональными классами сердечной недостаточности различия по ШОКС были достоверны, но клинически не значимы. При анализе симптомов и признаков сердечной недостаточности, использованных как критерии шкалы, оказалось, что только пастозность и отеки ног достоверно чаще наблюдались у больных с худшим функциональным статусом. Таким образом, использование этого критерия может быть рекомендовано для оценки тяжести состояния при СН-ССФ в общей практике.

Функциональный статус можно определить с помощью теста шестиминутной ходьбы. Результаты теста свидетельствуют о переносимости физических нагрузок больным и, как показано при сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией, различаются в зависимости от функционального класса СН [9]. В нашем исследовании участники с худшим функциональным классом СН проходили достоверно меньшее расстояние в тесте шестиминутной ходьбы. Таким образом, низкая толерантность к физической нагрузке, установленная с помощью теста шестиминутной ходьбы, может служить критерием тяжести состояния у больных с СН-ССФ.

Если выполнение теста ограничено, например, у лиц пожилого возраста, с ожирением или нарушением статодинамических функций, для оценки тяжести состояния можно использовать определение уровня мозговых натрийуретических пептидов в крови [8]. Содержание пептидов увеличивается при прогрессировании диастолической дисфункции левого желудочка, является объективным критерием толерантности к физическим нагрузкам и подтверждает классификацию NYHA [23–25]. Наше исследование подтвердило возможность определения уровня

NT-proBNP в крови для оценки тяжести состояния больных с СН-ССФ в общей практике. Также было установлено, что прогностически неблагоприятные показатели уровня NT-proBNP в крови коррелировали с неблагоприятными показателями функционального статуса, выраженностью симптомов и признаков сердечной недостаточности, оцененной с помощью шкалы ШОКС и параметрами эхокардиографии.

Определение факторов, влияющих на выживаемость или количество госпитализаций у больных с СН-ССФ (исходы заболевания), может позволить врачу общей практики своевременно скорректировать стратегию лечения. Установлено более 50 факторов, которые могут указывать на неблагоприятный прогноз при сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией [26]. Для уточнения их прогностической ценности при СН-ССФ проведены лишь единичные исследования [27]. Использование ряда прогностических факторов в общей практике может быть ограничено из-за недостатка ресурсов, обученных специалистов и оборудования. Это касается кардиореспираторного теста для определения пикового потребления кислорода, оценки вариабельности сердечного ритма, параметров диастолической дисфункции, оцениваемых с помощью тканевой доплерографии. Влияние факторов общего сердечно-сосудистого риска на прогноз при сердечной недостаточности описано недостаточно широко [14, 26]. У участников нашего исследования мы оценили большой спектр факторов, которые могут указывать на неблагоприятный прогноз и определение которых доступно в условиях общей практики. Оказалось, что большинство таких факторов встречалось у значительного числа больных при СН-ССФ.

Заключение. На приеме у врача общей практики пациенты с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа или ожирением, мерцательной аритмией должны рассматриваться как потенциальные кандидаты на осложнение СН-ССФ. Врачу общей практики необходимо активно выявлять заболевания, являющиеся факторами риска развития данного состояния.

У больных, имеющих факторы риска развития СН-ССФ, появление одышки при физической нагрузке, повышенной утомляемости и отеков нижних конечностей требует особого внимания, дополнительного диагностического обследования и оценки.

При оценке тяжести состояния больного с СН-ССФ следует использовать реальные воз-

возможности отделений общей практики. С этой целью врач общей практики может ориентироваться на наличие и выраженность отеков нижних конечностей, дистанцию, пройденную больным в тесте шестиминутной ходьбы, и уровень натрийуретических пептидов в крови. Применение теста шестиминутной ходьбы и определение уровня пептидов является современной стратегией и экономит средства на проведение дорогостоящих методов. Определение уровня натрийуретическо-

го пептида в крови может использоваться в том числе при проблемах с передвижением у больного.

У большинства больных с СН-ССФ, наблюдающихся в общей практике, часто обнаруживаются индикаторы неблагоприятного прогноза, характерные как для сердечно-сосудистых заболеваний в целом, так и для сердечной недостаточности в частности. Выявление их доступно в общей практике и необходимо для своевременной коррекции.

Литература

1. Vasan R. S., Benjamin E. J., Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 2. — P. 1565–1574.
2. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка // *Сердечная недостаточность.* — 2006. — Т. 4. — С. 164–171.
3. Bursi F., Weston S. A., Redfield M. M. et al. Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community // *JAMA.* — 2006. — Vol. 296. — P. 2209–2216.
4. Tribouilloy Ch., Rusinaru D., Mahjoub H. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study // *Eur. Heart. J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 339–447.
5. Агеев Ф. Т. Влияние современных медикаментозных средств на течение заболевания, «качество жизни» и прогноз больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности: Автореф. дис. ... д. м. н. — М., 1997.
6. Cowie M. R., Fox K. F., Wood D. A. et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study // *Eur. Heart. J.* — 2002. — Vol. 23. — P. 877–885.
7. Paulus W. J., Tschope C., Sanderson J. E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart. J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 2539–2550.
8. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). — М.: ООО «ОССН», 2007. — 76 с.
9. Crapo R. O., Casaburi R., Coates A. L. et al. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 1111–1117.
10. Shamsham F., Mitchell J. Essentials of the diagnosis of heart failure // *Am. Fam. Physician.* — 2000. — Vol. 61. — P. 1319–1328.
11. Schocken D. D., Arrieta M. I., Leaverton P. E. et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in United States // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1992. — Vol. 20. — P. 301–306.
12. Первые Российские рекомендации ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). — М., 2008. — 20 с.
13. Casale P. N., Devereux R. B., Kligfield P. et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1985. — Vol. 6. — P. 572–580.
14. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. Heart. J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 2375–2414.
15. Pearson T. A., Mensah G. A., Wayne A. R. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and American Heart Association // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 499–511.
16. Paulus W. J., Tschope C., Sanderson J. E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart. J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 2539–2550.
17. Vazquez R., Bayes-Genis A., Cygankiewicz I. et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure // *Eur. Heart. J.* — 2009. — Vol. 30. — P. 1088–1096.

18. *Grayburn P. A., Appleton C. P., DeMaria A. N.* et al. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45. — P. 1064–1071.
19. *Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю.* и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // *Сердечная недостаточность.* — 2004. — Т. 5. — С. 4–7.
20. *Aronow W. S.* Epidemiology, Pathophysiology, Prognosis, and Treatment of Systolic and Diastolic Heart Failure // *Cardiology in Review.* — 2006. — Vol. 14. — P. 108–124.
21. *Grigorian Shamagian L., Gonzalez-Juanatey J. R., Roman A. V.* et al. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period // *Eur. Heart. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 2251–2258.
22. *Goldman L., Hashimoto B., Cook F.* et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale // *Circulation.* — 1981. — Vol. 64. — P. 1227–1234.
23. *Karabulut A., Kaplan A., Aslan C.* et al. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure // *Acta Cardiol.* — 2005. — Vol. 60. — P. 631–638.
24. *Kruger S., Graf J., Kunz D.* et al. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 718–722.
25. *Mottram P. M., Leano R., Marwick T. H.* Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 92. — P. 1434–1438.
26. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* // *Eur. J. Heart. Fail.* — 2008. — Vol. 10. — P. 933–989.
27. *Lenzen M. J., Scholte op Reimer W. J., Boersma E.* et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey // *Eur. Heart. J.* — 2004. — Vol. 25. — P. 1214–1220.

Автор:

Андрюхин Антон Николаевич — врач общей практики

Адрес для контакта: sulkus_m@mail.ru

УДК 616.61:618.3-008.6

КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ЖЕНЩИН С ГЕСТОЗОМ

С. К. Багаш, И. И. Черниченко, В. А. Линде
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

CORRECTION OF RENAL FUNCTION IN WOMEN WITH GESTOSIS

S. K. Bagash, I. I. Chernichenko, V. A. Linda
St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
© С. К. Багаш, И. И. Черниченко, В. А. Линде, 2011 г.

В практической деятельности врачей акушеров-гинекологов и врачей общей практики все чаще приходится сталкиваться с проблемой гестоза. Оценка экскреторной функции почек на фоне гестоза важна как с клинической, так и с исследовательской точек зрения. Цель исследования оценка функции почек у женщин после перенесенного гестоза и возможности коррекции выявленных нарушений. Обследована 131 родильница после перенесенного гестоза. У 110 родильниц с гестозом провели оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Контрольную группу составили 32 пациентки с физиологическим течением беременности, родов и послеродового периода. У 21 обследованной женщины с гестозом в послеродовом периоде проводили коррекцию нарушенной функции почек с помощью препарата «Канефрон Н». При углубленном анализе оценки функционального состояния почек обследуемых женщин выявлена достоверно сниженная скорость клубочковой фильтрации у женщин основной группы по сравнению с обследованными контрольной группы. Назначение в послеродовом периоде препарата «Канефрон Н» позволяет эффективно быстро и бережно нормализовать функциональное состояние почек у женщин с перенесенным гестозом.

Ключевые слова: оценка функции почек, гестоз, женское здоровье.

In the practice of obstetricians and gynecologists, general practitioners and family physicians are increasingly faced with the problem of preeclampsia. Evaluation of excretory renal function on the background of preeclampsia is also important as a clinical and a research perspective. The aim of the study was to assess renal function in women after preeclampsia and the possibility of correcting the violations. Was examined 131 puerpera after suffering preeclampsia. In 110 parturients with preeclampsia evaluated the glomerular filtration rate (GFR). The control group consisted of 32 women with physiological pregnancy childbirth and the postpartum period. In 21 surveyed women with preeclampsia in the postpartum period was performed correction of impaired renal function using the drug Canephron N. In-depth analysis of renal function assessment surveyed women had significantly decreased GFR in women from group compared with the control group surveyed. Appointment of postpartum drug Canephron N can quickly and efficiently care to normalize renal function in women with a history of preeclampsia.

Keywords: assessment of kidney function, gestosis, women's health.

Введение. В практической деятельности врачей акушеров-гинекологов, врачей общей практики и семейных врачей все чаще приходится сталкиваться с проблемой гестоза. Это обусловлено возрастающей частотой данного осложнения беременности и расширяющейся профессиональной нагрузкой, возложенной на данную категорию врачей, связанную с их профессиональной деятельностью по оказанию помощи различной категории населения.

Гестоз — специфическое осложнение течения беременности, проявляющееся, как правило, во второй ее половине и характеризующееся глубоким расстройством всех видов обмена, изменением деятельности сосудистой и нервной систем, нарушением функции плаценты, почек,

печени и других жизненно важных органов в результате их функциональных и морфологических повреждений [1, 2]. Для объяснения природы этой патологии предложено большое количество различных теорий ни одна из них так и не стала общепризнанной [3].

Одной из первых была предложена почечная теория. В 1880 г. сотрудник клиники, руководимой С. П. Боткиным, Я. Я. Стольников обратил внимание на роль ишемии в развитии почечных заболеваний [4]. Несколько позже в эксперименте на беременных собаках после небольшого сужения почечных сосудов были получены гипертензия, альбуминурия, судороги и кома. Если животные не погибали, после родов их состояние быстро улучшалось [5]. При вскрытии погибших

животных авторы находили в печени изменения, характерные для эклампсии. Аналогичные опыты на небеременных собаках к подобным изменениям не привели.

В настоящее время большинство авторов в качестве пускового механизма развития гестоза рассматривают эндотелиоз, который в качестве основного звена патогенеза характерен и для почечной патологии [6, 7]. Для гестоза характерно параллельное нарастание его тяжести и снижение суточного диуреза [8]. Некоторые авторы считают, что тяжелый гестоз нужно рассматривать как пограничное с острой почечной недостаточностью состояние [9].

Трудно представить, что подобные изменения в почках будут проходить, как и симптоматика гестоза, сразу после родов. В ряде работ показано, что функциональные изменения в печени после перенесенного гестоза требуют в послеродовом периоде соответствующего контроля и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение ее функции [10].

Оценка экскреторной функции почек на фоне гестоза также важна как с клинической, так и с исследовательской точки зрения. Однако такое рутинное исследование, как проба Реберга, не отвечает современным требованиям, предъявляемым к чувствительности методики [11]. Следовательно, оценка функционального состояния почек после перенесенного гестоза выглядит актуальной и обоснованной.

Целью нашего исследования была оценка функции почек у женщин после перенесенного гестоза и возможности коррекции выявленных нарушений.

Материалы и методы. Обследована 131 родильница после перенесенного гестоза. У 110 родильниц с гестозом проводили оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ), они составили основную группу. При этом у пациенток данной группы был выявлен гестоз различной степени тяжести: у 32 женщин диагностирован гестоз легкой степени (ГЛС), у 49 пациенток — гестоз средней степени (ГСС) и у 29 обследуемых — гестоз тяжелой степени (ГТС). Контрольную группу составили 32 пациентки с физиологическим течением беременности родов и послеродового периода. Также в своей работе мы у 21 пациентки с гестозом выполняли коррекцию выявленных нарушений СКФ, из них у 7 родильниц с ГЛС, у 9 женщин — с ГСС и у 5 обследуемых — с ГТС.

Средний возраст обследуемых основной группы составил $27,3 \pm 1,2$ года, а средний возраст женщин контрольной группы — $25,8 \pm 1,4$ года.

Критериями включения женщин в основную группу были: развитие гестоза после 20-й недели беременности, отсутствие у женщин в анамнезе любой соматической патологии, в том числе различных заболеваний почек, наличие до настоящей беременности у женщин нормальных анализов, характеризующих ненарушенную функцию почек.

Критериями исключения из исследования были: наличие у обследуемых патологических образований почек (пороков развития, в том числе врожденных, опухолей почек, мочекаменной болезни), наличие до беременности у женщин патологических показателей анализов, характеризующих нарушенную функцию почек.

Исследование соответствовало международным и этическим нормам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и требованиям, изложенным в основных нормативных документах РФ по клиническим исследованиям, о чем свидетельствует «разрешение на проведение исследования», полученное от этического комитета Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

Все включенные в исследование беременные и родильницы обследованы в соответствии с отраслевыми стандартами объемов обследования в акушерстве, принятыми в России [12]. Использованные методы исследования включали клинико-анамнестический метод, лабораторно-инструментальные методы обследования (измерение артериального давления, ультразвуковое исследование, регистрация ЭКГ, клиническое исследование крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, сахара. Обследование женщин проводили во второй половине беременности и на 10–12-е сутки послеродового периода.

В связи с тем что проба Реберга не отвечает современным требованиям, предъявляемым к чувствительности методики, при оценке скорости клубочковой фильтрации использовали уравнение MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и/или клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта (Cockroft—Gault, FCG).

Формула Кокрофта—Голта выглядит следующим образом:

$$СКФ = \{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / \text{креатинин сыворотки (мг/дл)} \times 72\} \times 0,85,$$

где показатели в скобках (дробь) умножаются на коэффициент 0,85 для женщин.

Original data

Уравнение MDRD представляет собой:

$$СКФ = 170 \times (\text{креатинин} \times 0,0113)^{-0,999} \times \times \text{возраст}^{-0,176} \times (\text{мочевина} \times 2,8)^{-0,17} \times \text{альбумин}^{0,318}.$$

У 21 обследованной женщины с гестозом в послеродовом периоде проведена коррекция нарушенной функции почек. При этом женщин с ГЛС было 7, родильниц с ГСС — 9 и с ГТС — 5. Для коррекции нарушенной СКФ мы использовали препарат «Канефрон Н», хорошо зарекомендовавший себя в лечении заболеваний почек и мочевыделительной системы [13]. Кроме того, канефрон Н достаточно широко используется при беременности. Имеются работы, свидетельствующие о том, что при гестозе во время беременности данный препарат может увеличивать диурез, уменьшать отеки и снижать концентрацию креатинина в крови [13].

Препарат «Канефрон Н» назначали пациентам с гестозом с первых суток послеродового периода по 50 капель или по 2 драже 3 раза в день в течение 10 дней. Состав препарата (на 100 г раствора) представляет собой 29 г водно-спиртового экстракта *Centaurii herba* (травы золототысячника), 0,6 г *Levistici radix* (корня любистока лекарственного) и 0,6 г *Rosmarini folia* (листьев розмарина). Одно драже препарата содержит 18 мг *Centaurii herba* (травы золототысячника), 18 мг *Levistici radix* (корня любистока лекарственного) и 18 мг *Rosmarini folia* (листьев розмарина).

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что у всех включенных в обследование женщин не выявлено патологи-

ческих нарушений в показателях крови и по данным УЗИ и ЭКГ. При этом следует отметить, жалобы на легкие дизурические явления в раннем послеродовом периоде имели место у 29 женщин (22,1%) основной группы и 6 обследуемых (18,8%) контрольной группы. Эти жалобы в большей степени были связаны с родами, поскольку проходили самостоятельно и не сопровождались выраженными изменениями воспалительного характера в моче. Каких-либо других жалоб со стороны почек и мочевыделительной системы родильницы не предъявляли. Послеродовой период протекал относительно благоприятно в обеих группах.

Однако при углубленном анализе оценки функционального состояния почек обследуемых женщин была выявлена достоверно сниженная СКФ у родильниц основной группы по сравнению с родильницами контрольной группы, определяемая обеими используемыми методиками (табл. 1). При этом более выраженная разница в полученных показателях отмечена при оценке СКФ по методике FCG, что составило $89,2 \pm 5,0$ мл/мин в группе пациенток с перенесенным гестозом и $109,3 \pm 4,4$ мл/мин в контрольной группе женщин.

При назначении женщинам с гестозом препарата «Канефрон Н» в течение первых 10 дней послеродового периода было выявлено, что СКФ несколько уменьшена по сравнению с показателями контрольной группы, но статистически достоверно больше, чем у родильниц с гестозом, не принимавших препарат (табл. 2).

Таблица 1

Скорость клубочковой фильтрации у родильниц на 10–12-е сутки после родов

Группа	Метод оценки, мл/мин	
	по формуле Кокрофта—Голта (FCG)	по формуле MDRD
Основная группа	$89,2 \pm 5,0^*$	$123,1 \pm 3,6^*$
Контрольная группа	$109,3 \pm 4,4$	$137,6 \pm 5,1$

* $p < 0,05$.

Таблица 2

Сравнительная характеристика скорости клубочковой фильтрации на 10–12-е сутки послеродового периода

Метод оценки (мл/мин)	Основная группа	На фоне терапии
По формуле Кокрофта—Голта (FCG)	$89,2 \pm 5,0^*$	$103,2 \pm 4,6$
По формуле MDRD	$123,1 \pm 3,6^*$	$134,3 \pm 4,2$

* $p < 0,05$.

Заключение. Проведенное исследование свидетельствует о том, что перенесенный гестоз отрицательно влияет на функциональное состояние

почек, что отражается нарушенной их функцией даже в послеродовом периоде. Следовательно, женщины в послеродовом периоде нуждаются

в динамическом контроле функционального состояния почек и проведении нормализующих его лечебно-профилактических мероприятий. Кроме того, оценка СКФ в послеродовом периоде с помощью методик FCG и MDRD достаточно информативна.

Назначение в послеродовом периоде препарата «Канефрон Н» позволяет эффективно быстро

и бережно нормализовать функциональное состояние почек у данного контингента женщин.

Полученные результаты являются ценными как для врачей акушеров-гинекологов, так и для врачей общей практики и семейных врачей в плане выбора правильной тактики оказания помощи и ведения женщин в послеродовом периоде после перенесенного гестоза.

Литература

1. Беккер С. М. Токсикозы второй половины беременности / Руководство по акушерству и гинекологии. Т. III, кн. 1. — М.: Медицина, 1964. — С. 200–249.
2. Беккер С. М. Патология беременности. — Л.: Медицина, 1975. — 504 с.
3. Репина М. А. Гестоз: клинические, диагностические и лечебные аспекты проблемы // Акушерство и гинекология. — 1988. — № 9. — С. 64–67.
4. Кустаров В. Н., Линде В. А. Гестоз: патогенез, симптоматика, лечение. — СПб.: Гиппократ. — 2000. — 160 с.
5. Геддес К. Г., Мактиер Р., Трейнор Д., Фокс Д. Г. Как оценить почечную функцию в клинической практике? // РМЖ. — 2008. — Т. 16, № 20. — С. 1354–1359.
6. Репина М. А. Преэклампсия и материнская смертность. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. — 208 с.
7. Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин С. А. Практическое акушерство. — М.: МИА, 1997. — 424 с.
8. Сидорова И. С. Гестоз. — М.: Мед. энцикл., 2005. — 416 с.
9. Long P. A., Abell D. A., Beisher N. A. Fetal growth retardation and preeclampsia // Br. J. Obstet. Gynecol. — 1980. — Vol. 87. — P. 13–18.
10. Moran P., Lindheimer M. D., Davison J. M. The renal response to preeclampsia // Semin. Nephrol. — 2004. — Vol. 24, № 6. — P. 588–595.
11. Nochy D., Birembaut P., Hinglais N. et al. Renal lesions in the hypertensive syndromes of pregnancy // Clin. Nephrol. — 1980. — Vol. 13, № 4. — P. 155–162.
12. Кулаков В. И., Серов В. Н., Барашнев Ю. И. и др. Отраслевые стандарты объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии. — М.: Триада-Х, 2001. — 246 с.
13. Шехтман М. М. Болезни почек у беременных / Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. — Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. — С. 394–634.

Авторы:

Багаш Сина Касем — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2 СПбМАПО

Черниченко Иван Иванович — ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 СПбМАПО

Линде Виктор Анатольевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 СПбМАПО

Адрес для контакта: seenakb@hotmail.ru

УДК 612.017.1:616.12

О РОЛИ ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

В. И. Шальнев

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

THE ROLE OF GRANULOCYTE MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATHOGENESIS

V. I. Shalnev

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В. И. Шальнев, 2011 г.

В статье анализируются содержание и динамические изменения концентрации гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в плазме крови больных острым коронарным синдромом в различные сроки заболевания и их возможное клиническое и патогенетическое значение.

Выявлено повышение содержания данного цитокина в остром периоде острого коронарного синдрома, наиболее отчетливо выраженное при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ и при осложненном течении заболевания. Через 6 месяцев отмечено значительное снижение уровня ГМ-КСФ по отношению к острой фазе заболевания, достоверно более низкая средняя концентрация ГМ-КСФ в этот период отмечена в группе больных, получавших терапию статинами с первых суток заболевания.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеротромбоз, воспаление.

The article highlights the dynamic changes of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) concentration in blood plasma in broad spectrum of patients with acute coronary syndrome and its role in pathogenesis of disease. In hospital stage in 68 patients STEMI was found, 88 patients presented with non-STEMI and unstable angina. The study revealed the highest level of GM-CSF in the first two weeks of ACS in patients with massive acute myocardial infarction and complicated course of disease. After 6 month follow-up period the plasma levels of GM-CSF declined in all group of patients, more significantly in those receiving statin therapy.

Keywords: acute coronary syndrome, atherothrombosis, inflammation.

Активация цитокинового каскада играет важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки, при атеротромбозе и ремоделировании миокарда [1–4].

В ряде экспериментальных работ установлено, что ряд колониестимулирующих факторов играет ведущую роль в неоангиогенезе, постнекротической регенерации и постинфарктном ремоделировании миокарда, но роль и значение этих факторов в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) практически не изучены.

Целью исследования было изучение динамики содержания в плазме крови гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в различные сроки острого коронарного синдрома, связи с клиническим течением и клинической формой данного синдрома.

Материал и методы. Обследовано 156 больных острым коронарным синдромом. Критериями включения в исследование были признаки

острого коронарного синдрома по определению ВНОК, приведенные в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению острого коронарного синдрома [5]. У 68 больных диагностирован острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST, у 88 больных — ОИМ без подъема сегмента ST и нестабильная стенокардия.

В исследование не включали больных старше 75 лет, имевших длительность болевого синдрома более 48 часов от начала появления симптомов, перенесших в течение месяца перед госпитализацией или имевших на момент госпитализации какие-либо воспалительные заболевания, имевших хронические паренхиматозные заболевания печени или выраженную гепатомегалию, а также больных с выраженной левожелудочковой недостаточностью в дебюте заболевания (3–4-й класс по классификации Killip, то есть признаки развивающегося отека легких или кардиогенного шока), перенесших сердечно-ле-

гочную реанимацию в связи с остановкой сердца или электроимпульсную терапию в связи с угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма в дебюте заболевания.

ГМ-КСФ определяли мультиплексным методом в первые 24 часа, на 14-е сутки заболевания и через 6 месяцев после развития ОКС на анализаторе «Bio-Plex» (США). Помимо ГМ-КСФ определяли широкий спектр Th-1 и Th-2 цитокинов (не анализируются в данном сообщении). Оценку клинического течения проводили в период 12 месяцев от момента госпитализации по комбинированной конечной точке исследования, включавшей развитие ранней постинфарктной стенокардии, повторного ИМ, госпитализации в связи с ОКС, развития сердечной недостаточности и смерти от ИБС. На основании анализа клинического течения были выделены группы больных с осложненным течением (59 человек), у которых отмечалось достижение конечной точки исследования, и группа больных с неосложненным течением (97 человек).

Также анализировали содержание и динамику ГМ-КСФ у больных с различными формами ОКС (ОКС с подъемом сегмента *ST* (ПСТ), ОКС без подъема сегмента *ST* (БПСТ) и нестабильная стенокардия) и динамику ГМ-КСФ у больных, получавших терапию статинами (симвастатин в дозе 40 мг в сутки или аторвастатин в дозе 80 мг) с первого дня госпитализации, и у больных, не получавших статины в стационаре, выделенных в соответствующие подгруппы.

Статистическая обработка. Все количественные данные представлены как $M \pm \delta$. Для оценки нормальности распределения данных использовался критерий Колмогорова—Смирнова. При ненормальном распределении данных они подвергались лог-трансформации. При сопоставлении количественных данных использовался критерий *t* Стьюдента и модуль ANOVA для повторных измерений. Для сравнения категориальных данных использовался критерий χ^2 . Достоверным считалось различие при значении $p < 0,05$.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS for Windows 14-й версии (SPSS Inc., США).

Результаты. У большинства включенных в исследование больных исходно отмечено повышение содержания ГМ-КСФ в плазме крови, среднее значение по всем больным, включенным в исследование, составило $1,25 \pm 1,18$ пкг/мл. Отмечена значительная вариабельность значений ГМ-КСФ в крови больных с различными формами ОКС, индивидуальные значения варьировали от 0 до 5,11 пкг/мл. Через 14 суток отмечено достоверное увеличение среднего значения ГМ-КСФ в целом по всей выборке включенных в анализ больных до $1,68 \pm 1,86$ пкг/мл ($p < 0,001$), с разнонаправленной динамикой данного показателя у отдельных больных. Через 6 месяцев отмечено снижение среднего значения ГМ-КСФ до $0,80 \pm 0,74$ пкг/мл, также статистически достоверное ($p < 0,001$) по отношению к результатам определения на 14-е сутки. При сравнении подгрупп всех больных с осложненным и неосложненным типом течения заболевания выявлены различия в динамике и уровне ГМ-КСФ (табл. 1). Исходные средние значения ГМ-КСФ были выше в подгруппе, объединившей всех больных с осложненным течением, составив соответственно $1,55 \pm 1,11$ и $1,08 \pm 1,18$ пкг/мл, различие было статистически достоверно, $p < 0,05$. Через две недели среднее значение ГМ-КСФ достоверно увеличилось в подгруппе больных с неосложненным течением до $1,51 \pm 1,99$ пкг/мл, в группе больных с осложненным течением содержание ГМ-КСФ также достоверно увеличилось, составив $1,99 \pm 1,57$ пкг/мл. Различие между подгруппами на этом этапе исследования было также статистически достоверно ($p < 0,01$). Через 6 месяцев отмечено снижение содержания ГМ-КСФ в обеих подгруппах, но уровень ГМ-КСФ на этом этапе был также достоверно выше в подгруппе всех больных с осложненным течением, составив соответственно $0,67 \pm 0,79$ и $1,04 \pm 0,73$ пкг/мл ($p < 0,01$).

Таблица 1

Динамика содержания ГМ-КСФ у больных с осложненным и неосложненным течением заболевания

Периоды исследования ГМ-КСФ	Неосложненное течение		Осложненное течение		p
	абс.	среднее (СО)	абс.	среднее (СО)	
При поступлении	99	1,08 (1,18)	59	1,55 (1,11)	0,001
Через 14 суток	98	1,51 (1,99)	55	1,97 (1,57)	0,01
Через 6 месяцев	95	0,67 (0,79)	51	1,04 (0,73)	0,001

Original data

При анализе содержания и динамики ГМ-КСФ у больных с различными формами острого коронарного синдрома также выявлены существенные различия в уровне ГМ-КСФ у больных с крупноочаговым поражением миокарда, имевшим исходно форму ОКС с подъемом сегмента *ST* на ЭКГ и у больных с ОКС без подъема сегмента *ST* на ЭКГ, включавших больных с ОИМ без подъема сегмента *ST* и нестабильной стенокардией. Исходные значения были значительно выше у больных с ОКС ПСТ, составив в среднем соответственно $1,54 \pm 1,26$ и $1,03 \pm 1,06$ пкг/мл, различие высоко достоверно (табл. 2). Через 14 суток отмечено умеренное повышение средних значений содержания ГМ-КСФ в плазме крови как у больных с ОКС БПСТ, так и у больных с ОКС

ПСТ, по отношению к исходным данным уровень ГМ-КСФ несколько более значительно увеличился у больных с крупноочаговым поражением миокарда, имевших исходно ОКС ПСТ. Средние значения ГМ-КСФ на этом этапе исследования составили в этих подгруппах соответственно $1,22 \pm 1,21$ пкг/мл в группе больных ОКС БПСТ и $2,30 \pm 2,34$ пкг/мл в группе больных ОКС ПСТ, различие между группами больных с различными формами ОКС на 14-е сутки было также высокодостоверным ($p < 0,001$). Через 6 месяцев отмечено снижение содержания ГМ-КСФ в указанных подгруппах больных до $0,61 \pm 0,59$ и $1,07 \pm 0,94$ пкг/мл соответственно, различие между подгруппами сохраняло статистическую достоверность ($p < 0,01$).

Таблица 2

Динамика содержания ГМ-КСФ при различных формах ОКС

Периоды исследования ГМ-КСФ	ОКС БПСТ		ОКС ПСТ		p
	абс.	среднее (СО)	абс.	среднее (СО)	
При поступлении	89	1,03 (1,06)	69	1,54 (1,26)	< 0,01
Через 14 суток	88	1,22 (1,21)	65	2,3 (2,34)	< 0,001
Через 6 месяцев	85	0,61 (0,59)	61	1,07 ± 0,94	< 0,01

Исходный уровень ГМ-КСФ был практически идентичным в подгруппах больных, получавших раннюю терапию статинами и стан-

дартную терапию, составив соответственно $1,17 \pm 1,13$ пкг/мл и $1,34 \pm 1,22$ пкг/мл ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика содержания ГМ-КСФ группах больных, получавших и не получавших раннюю терапию статинами

Периоды исследования ГМ-КСФ	Основная группа		Контрольная группа		p
	абс.	среднее (СО)	абс.	среднее (СО)	
При поступлении	79	1,17 (1,13)	79	1,34 (1,22)	> 0,05
Через 14 суток	77	1,58 (2,11)	76	1,78 (1,58)	< 0,05
Через 6 месяцев	73	0,61 (0,72)	73	0,99 (0,81)	< 0,01

Через 14 суток отмечено умеренное, но статистически высокодостоверное ($p < 0,001$) увеличение средних значений ГМ-КСФ в обеих подгруппах, составив соответственно $1,58 \pm 2,11$ пкг/мл в подгруппе больных, получавших статины и $1,78 \pm 1,58$ пкг/мл в группе получавшей стандартную терапию, но различие между группами к 14 суткам не было статистически достоверно ($p < 0,05$). Через 6 месяцев отмечено снижение содержания ГМ-КСФ в обеих группах, также статистически достоверное по отношению к данным на 14-е сутки, составив в среднем соответственно $0,61 \pm 0,72$ пкг/мл в группе

больных, получавших статины и $0,99 \pm 0,81$ пкг/мл в группе стандартной терапии, различие между группами на этом этапе исследования было достоверно ($p < 0,01$).

Обсуждение. Из представленных данных следует, что более высокие средние значения ГМ-КСФ отмечены при осложненном течении заболевания и при ОКС ПСТ, то есть при более обширном ишемическом и некротическом поражении миокарда. Отмечен рост содержания ГМ-КСФ в плазме крови при всех формах ОКС в течение первых двух недель острого коронарного синдрома с последующим значительным снижением к 6-му ме-

сяцу от развития ОКС. Эти данные можно объяснить биологическими свойствами ГМ-КСФ. Данный цитокин относится к семейству колониестимулирующих факторов, основной функцией которых являются размножение, дифференциация и выживание миелоидных клеток-предшественниц. Недавно было выявлено, что эти ростовые факторы секретируются значительно более широким кругом клеток, чем предполагалось ранее, — клетками эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов и кардиомиоцитами. Их роль сегодня представляется значительно шире, чем только гемопоэтическая функция. Обсуждается их участие в атерогенезе, регенерации и ремоделировании миокарда в постинфарктном периоде [6–8]. Данные о возможной роли ГМ-КСФ в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза крайне ограничены и противоречивы. Из единичных экспериментальных исследований известно, что он участвует в атерогенезе, наряду с МСР-1 стимулируя трансформацию моноцитов периферической крови в макрофаги и далее в «пенистые» клетки [1, 8]. Он секретируется клетками эндотелия в ответ на воздействие окисленных ЛПНП и определяется в области атеросклеротических поражений [6, 8, 9]. В нескольких экспериментальных исследованиях показано проатерогенное действие ГМ-КСФ [9, 10]. В другом исследовании авторами отмечен антиатерогенный эффект этого фактора [11]. Ряд исследователей считает, что данный цитокин может проявлять в зависимости от различных воздействий как анти- так и проатерогенные свойства [6, 7]. Установлено, что ГМ-КСФ обладает способностью стимулировать неоангиогенез в ряде органов и тканей, в том числе мозге и миокарде [12]. Нам не удалось найти в отечественной и зарубежной литературе данных о значении содержания гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора при остром коронарном синдроме. Имеется сообщение о значительно более высоком уровне содержания другого фактора этого семейства, М-КСФ в крови у больных с нестабильной стенокардией по сравнению с хронической ИБС и о худшем прогнозе у больных с повышенным уровнем этого фактора [13]. Авторы объясняли это провоспалительными свойствами данного цитокина. Ряд авторов считает, что ГМ-КСФ также является преимущественно прокоагулянтным и провоспалительным цитокином [8, 12]. Исследования последних лет показали, что колониестимулирующие факторы, включая ГМ-КСФ, определяются в зоне инфаркта и активно участвуют в постинфарктном ремоделировании мио-

карда [2, 8]. Эти факторы вызывают усиленное поступление стволовых клеток костного мозга в периферический кровоток — процесс, называемый мобилизацией стволовых клеток. Мобилизация стволовых клеток в зону ИМ является мощным фактором регенерации и восстановления миокарда. Показано, что гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) улучшает сердечную функцию и выживаемость после экспериментального ОИМ [14, 15]. Окончательно механизм этого эффекта не изучен, но показано участие «мобилизованных» из костного мозга стволовых клеток с их последующим «хоумингом» в зоне инфаркта и дифференциацией в клетки миокарда, что приводит к ускорению регенерации миокарда и неоангиогенезу [14–16]. Учитывая сходство и перекрестность биологических эффектов ГМ-КСФ, М-КСФ и Г-КСФ, можно предположить, что повышение содержания ГМ-КСФ в плазме крови к 14-м суткам ОКС в нашем исследовании связано с его участием в репаративных процессах в миокарде. Это предположение, безусловно, требует дальнейшего изучения и подтверждения. Более высокое среднее значение ГМ-КСФ у больных с обширным поражением миокарда можно объяснить более интенсивным синтезом данного цитокина при репаративных процессах и ремоделировании миокарда у этой группы больных, что представляется обоснованным. Выявленный более высокий уровень ГМ-КСФ у больных с осложненным течением требует дальнейшего изучения и может свидетельствовать о прокоагулянтном и провоспалительном эффекте данного цитокина. Последующее снижение активности ГМ-КСФ к 6-му месяцу от развития ОКС объясняется, с нашей точки зрения, естественным течением патологического процесса, завершением воспалительных и регенерационных процессов в миокарде.

Уровень ГМ-КСФ при этом был достоверно выше у больных, получавших статины. Эти различия были достоверны через 6 месяцев от развития ОКС, что может свидетельствовать об отчетливом иммуномодулирующем эффекте статинов на этом этапе исследования. Это может быть объяснено противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом препаратов этого класса, отмеченным в ряде исследований [17, 18].

Выводы

1) В первые 14 суток острого коронарного синдрома отмечается значительное повышение содержания ГМ-КСФ в плазме крови с разнонаправленной динамикой у отдельных больных и увеличением средних значений ГМ-КСФ

к 14-м суткам заболевания с последующим значительным снижением уровня ГМ-КСФ к 6-му месяцу от развития ОКС.

2) Более высокие значения содержания ГМ-КСФ в остром периоде заболевания отмечены у больных с обширным некротическим пораже-

нием миокарда и в группе больных с осложненным течением ОКС.

3) Раннее назначение статинов приводит к снижению уровня ГМ-КСФ в плазме крови, статистически достоверное различие между группами отмечено на 6-м месяце терапии.

Литература

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 115–126.
2. Libby P., Ridker P. M., Hansson G. K. Inflammation in atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 2129–2138.
3. Armstrong E. J., Morrow D. A. and Sabatine M. S. Inflammatory Bio markers in Acute Coronary Syndromes: Part I: Introduction and Cytokines // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. 72–75.
4. Libby P., Simon D. I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 1718–1720.
5. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ // ВНОК. — 2006. — С. 6–32.
6. Kleemann R., Zadelaar S. and Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — Vol. 79. — P. 360–376.
7. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways // *Physiology Review.* — 2006. — Vol. 86. — P. 515–586.
8. Kovacic J. C., Muller D. W., Graham R. M. Actions and therapeutic potential of G-CSF and GM-CSF in cardiovascular disease // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 19–33.
9. Shaposhnik Z., Wang X., Weinstein M. et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor regulates dendritic cell content of atherosclerotic lesions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 621–627.
10. Haghghi A., Weiss D., Whalin M. K., Cowan D. P., Taylor W. R. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte macrophage colony-stimulating factor exacerbate atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 2049–2054.
11. Ditiatkovski M., Toh B.H., Bobik A. GM-CSF deficiency reduces macrophage PPAR-gamma expression and aggravates atherosclerosis in ApoE-deficient mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 2337–2344.
12. Van Oostrem M., Van Oostrem O., Quax P. et al. Insights into mechanisms behind arteriogenesis: what does the future hold? // *J. Leuk. Biology.* — 2008. — Vol. 84. — P. 1379–1391.
13. Saitoh T., Kishida H., Tsukada Y. et al. Clinical significance of increased plasma concentration of macrophage colony-stimulating factor in patients with angina pectoris // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 655–665.
14. Fukuhara S., Tomita S., Nakatani T. et al. G-CSF promotes bone marrow cells to migrate into infarcted mice heart, and differentiate into cardiomyocytes // *Cell. Transplant.* — 2004. — Vol. 13. — P. 741–748.
15. Zohnhofer D., Dibra A., Koppa T. et al. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor for myocardial recovery after acute myocardial infarction: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 1429–1437.
16. Dawn B., Yiru G., Rezazadeh A. et al. Postinfarct Cytokine Therapy Regenerates Cardiac Tissue and Improves Left Ventricular Function // *Circulation Res.* — 2006. — Vol. 98. — P. 1098–1105.
17. Link A., Ayahdi T., Bohm M. et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome // *Europe Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2945–2955.
18. Ray K. K., Cannon C. P. The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent (Pleiotropic) Effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1425–1433.

Автор:

Шальнев Владимир Ильич — доцент кафедры неотложной медицины СПбМАПО

Адрес для контакта: СПбМАПО, Кирочная ул. 41, кафедра неотложной медицины; тел. 588-43-11, vshalnev@gmail.com

УДК 616.72-002.77: 616-008.9

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ — ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

Л. В. Васильева, Д. И. Лахин

Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко,
Центральная городская клиническая больница г. Липецка, Россия

THE RHEUMATOID ARTHRITIS AND THE METABOLIC SYNDROME — PATHOGENETIC INTERRELATIONS

L. V. Vasilyeva, D. I. Lakhin

The Voronezh state medical academy named by N. N. Burdenko,
The Central City Clinical Hospital of Lipetsk, Russia

© Л. В. Васильева, Д. И. Лахин, 2011 г.

Ревматоидный артрит представляет собой серьезное социально-значимое заболевание, приводящее к потере трудоспособности и снижению качества жизни больных. Кроме того, в настоящее время ревматоидный артрит рассматривается в качестве модели атеротромбоза. Метаболический синдром — патология, привлекающая пристальное внимание врачей всего мира в связи с широким распространением и существенным повышением риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Большой интерес представляют появившиеся в последнее время данные о патогенетических взаимосвязях проявлений метаболического синдрома и суставных проявлений ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метаболический синдром.

The arthritis represents the serious socially-significant disease leading to disability and decrease of quality of a life of patients. Besides, now the rheumatoid arthritis is considered as model of atherotrombosis. Metabolic syndrome is pathology, drawing steadfast attention of doctors of all world in connection with a wide circulation and essential increase of risk of development of cardiovascular accidents. The big interest is represented by the data which have appeared recently about pathogenetic interrelations between displays of a metabolic syndrome and articulate displays of the rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, metabolic syndrome.

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Это одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний, частота которого в среднем составляет 1% [2]. При этом женщины болеют РА в 2–8 раз чаще мужчин. РА — хроническое заболевание, являющееся одной из причин нетрудоспособности, не только временной, но и стойкой. Часто пациенты вынуждены сменить место работы или профессию, а более половины больных стойко теряют трудоспособность уже через 5–10 лет от начала заболевания [3].

РА — мультифакторное аутоиммунное заболевание, в развитии которого принимают участие множество факторов: внешней среды, иммунные, генетические, гормональные и др. [2].

Однако, несмотря на многолетние исследования, этиология РА окончательно не выяснена [4]. Высказывается мнение, что РА — это сборная группа заболеваний, объединенная характерным суставным синдромом и общими механизмами своего развития. Доказательством наследственной предрасположенности к РА является семейная агрегация заболевания: при анализе медицинской документации больных РА отмечено десятикратное превышение распространенности РА в семьях по сравнению с популяцией [5]. Роль инфекции в развитии РА широко обсуждалась в 60–70-х годах XX века, однако противoinфекционная терапия, даже на ранних стадиях развития заболевания, не приводила к улучшению состояния [4]. Возможное этиологическое значение имеют вирусы (парвовирус В19, ретровирусы, вирус Эпштейна—Барр) [2]. Однако многие ученые пришли к выводу, что даже элиминация известного инфекционного агента с помощью антибак-

териальных или противовирусных препаратов вряд ли позволит излечить РА, так как иммунопатологический процесс, запущенный инфекционным агентом, развивается уже по своим автономным законам [4]. Серьезным фактором риска развития РА считают курение, которое часто ассоциируется с более тяжелым течением заболевания: серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), появление ревматоидных узелков, быстрое эрозирование суставов. Так, у женщин, выкуривающих более 25 сигарет в день, риск развития РА в течение 20 лет составляет 1,4 [1].

Основу патологического процесса при РА составляет системное аутоиммунное воспаление, которое с максимальной интенсивностью затрагивает синовиальную оболочку суставов. Ранним признаком ревматоидного синовита является образование новых сосудов (ангиогенез и неоваскуляризация), которое сопровождается трансудацией и трансмиграцией лимфоцитов в синовиальную жидкость [1, 2]. Дальнейшее развитие РА связано с генетически детерминированным Th₁-типом иммунного ответа, для которого характерна гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α); интерлейкины: ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-7, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-2; и интерферон- γ , среди них центральное место занимают ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, индуцирующие синтез медиаторов, поддерживающих воспаление и способствующих разрушению суставов [1].

Процесс развития РА условно разделяют на 3 стадии. На ранней стадии развития заболевания отмечают появление неспецифического воспаления и синтез органонеспецифических аутоантител (ревматоидный фактор — РФ и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — анти-ЦЦП). Так, появление этих антител связывают с более активным течением заболевания и более выраженной деструкцией суставов [1]. Развернутую стадию РА сопровождают быстрая хронизация процесса, нарушение ангиогенеза, активация CD4⁺ Т-клеток (именно Т-лимфоциты играют основную роль в развитии РА и составляют более 50% клеточного инфильтрата синовиальной ткани, а их субпопуляция CD4⁺ стимулирует синтез аутоантител, повышает активность натуральных киллерных клеток и коррелирует с развитием эрозий в суставах и повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений), синтез провоспалительных цитокинов, простагландинов, коллагеназы и металлопротеиназ [2]. Для поздней стадии характерно появление соматических мутаций и нарушение апоптоза синовиальных клеток, начи-

нают преобладать автономные («опухолеподобные») процессы, при этом происходит гиперэкспрессия гена опухолевой супрессии p53, мутация H-gas гена (мутации в этих генах приводят к нарушениям нормальной репарации ДНК и нарушают процесс апоптоза — программированной гибели Т-клеток) [1, 2].

Полученные данные объясняют трудности противовоспалительной терапии РА, которая наиболее эффективна в рамках небольшого по времени «терапевтического окна», после чего клетки-мишени начинают терять способность отвечать на физиологические регулирующие «противовоспалительные стимулы» и приобретают устойчивость к фармакологическим воздействиям [2].

Существенное место в последние время отводится дисфункции эндотелия. Так, при РА вазорегулирующая функция эндотелия страдает так же, как и при атеросклерозе, метаболическом синдроме, курении, острых коронарных синдромах, в постменопаузальном периоде, а также у лиц, употребляющих наркотические средства. По ряду показателей эндотелиальная дисфункция у больных РА выражена сильнее, чем у больных ИБС [6].

В начале заболевания клинические проявления РА могут быть выражены умеренно и носят субъективный характер. При этом обычно наблюдается общая повышенная утомляемость, похудание, артралгии, часто связанные с изменением атмосферного давления, снижение аппетита, потливость, субфебрильная температура тела, умеренная анемия, увеличение СОЭ. Варианты начала заболевания разнообразны, обычно заболевание начинается с полиартрита, реже преобладают артралгии.

Условно выделяют следующие варианты дебюта РА [1]:

1) Симметричный полиартрит с постепенным нарастанием боли (в течение нескольких месяцев) и скованности, преимущественно в суставах кистей.

2) Острый полиартрит с преимущественным поражением суставов кистей и стоп, выраженной утренней скованностью более 30 минут, часто сопровождаемой ранним появлением РФ в крови.

3) Моно- или олигоартрит коленных или плечевых суставов с последующим быстрым вовлечением в процесс суставов кистей и стоп.

4) Острый моноартрит крупных суставов, напоминающий септический или микрокристаллический артрит.

5) Острый олиго- или полиартрит с системными проявлениями (фебрильная лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия). Чаще на-

блюдают у молодых пациентов, при этом заболевание напоминает болезнь Стилла взрослых.

6) Палиндромный ревматизм. Характерны рецидивирующие атаки острого симметричного полиартрита суставов кистей, реже — коленных и локтевых суставов, длительностью до нескольких часов или дней с последующим полным выздоровлением.

7) Рецидивирующий бурсит и теносиновит обычно лучезапястных суставов.

8) Острый полиартрит у лиц пожилого возраста с множественным поражением мелких и крупных суставов, выраженными болями, диффузным отеком и ограничением подвижности суставов. Данный вариант заболевания получил название «RS3PE-синдром» (remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema — рецидивирующий серонегативный симметричный синовит с «подушкообразным» отеком).

9) Генерализованная миалгия, скованность, депрессия, двусторонний синдром запястного канала, похудание. Подобная клиническая картина обычно наблюдается у пациентов в пожилом возрасте и напоминает ревматическую полимиалгию, при этом появление характерных клинических признаков РА отмечают позднее.

Классическим признаком РА является поражение суставов, при этом клинические признаки поражения суставов могут быть разделены на 2 категории: потенциально обратимые, обычно ранние (синовит) и необратимые, структурные, более поздние (эрозии, анкилоз). Наиболее характерным для РА является стойкое симметричное полиартикулярное воспаление пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых и лучезапястных суставов обеих кистей. При этом часто наблюдается нарушение функции кисти — пациенту трудно или невозможно сжать руку в кулак. Данная патология является признаком воспаления синовиальной оболочки, и ее длительность обычно коррелирует с выраженностью синовита и составляет не менее часа.

Для РА характерно развитие разнообразных системных проявлений. Иногда они могут преобладать в клинической картине, при этом их наличие считают фактором риска летального исхода, в первую очередь от кардиоваскулярной патологии [1].

Ревматоидные узелки считают типичным проявлением РА, они обычно выявляются через 3–5 лет от начала заболевания приблизительно у 30% больных. Характерными признаками ревматоидных узелков является их плотная консистенция, безболезненность, отсутствие изменений кожи над ними, отсутствие спаянности с под-

лежащими тканями, локализация в области локтей, сухожилий кисти, ахилловых сухожилий, волосистой части головы, крестца.

Васкулит — одно из характерных системных проявлений РА, в основе которого лежит воспаление сосудистого русла — панартериит. Развитие васкулита чаще наблюдают у мужчин, у пациентов с высокими титрами РФ, выраженными эрозивными изменениями в суставах, ревматоидными узелками, высоким уровнем криоглобулинов. Характерными признаками ревматоидного васкулита считают пальцевой артериит, изъязвления кожи, периферическую нейропатию, артериит внутренних органов (сердца, легких, кишечника, почек), пальпируемую пурпуру.

Поражение легких — одно из наиболее частых системных проявлений РА, у 10–20% пациентов развивается в дебюте болезни. Обычно данная патология возникает в первые 5 лет от начала заболевания [1]. В процесс могут быть вовлечены все анатомические отделы легких.

Поражения сердца относительно редко бывают клинически значимыми при РА и включают перикардит, миокардит, эндокардит, очень редко коронарный артериит, гранулематозный аортит. Характерным проявлением РА считают раннее ускоренное развитие атеросклероза и его осложнений: острого инфаркта миокарда и инсульта [1]. В целом смертность при РА на 70% выше, чем в популяции, и у пациентов, страдающих «тяжелым» РА, такая же, как при поражении трех коронарных артерий, лимфопролиферативных опухолях, инсульте и сахарном диабете 2-го типа [7].

Наиболее тяжелым проявлением поражения почек при РА является амилоидоз, при котором суставы «замолкают», а на первый план выступает клиника хронической почечной недостаточности [4], при этом амилоидоз считают одной из основных причин летального исхода [1]. Редко наблюдают мембранозный и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит на фоне, как правило, высокой активности РА. Для этих поражений характерно появление следовой протеинурии, микрогематурии.

Выделяют особые клинические формы РА: синдром Фелти и болезнь Стилла взрослых. Синдром Фелти обнаруживают только у пациентов с длительно текущим серопозитивным РА. Истинная распространенность синдрома Фелти неизвестна. Полагают, что он развивается примерно у 3% пациентов РА. Более 75% пациентов составляют женщины в возрасте 50–70 лет с длительностью заболевания более 10 лет [1]. Синдром Фелти включает нейтропению, гепатоспленомегалию, тяжелое поражение суставов, вне-

суставные проявления (васкулит, нейропатия, легочный фиброз, синдром Шегрена), гиперпигментацию кожи нижних конечностей и высокий риск инфекционных осложнений [4]. Болезнь Стилла взрослых характеризуется рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом, макулопапулезной сыпью, высокой лабораторной активностью, серонегативностью по РФ [4].

Группа европейских и американских ревматологов под эгидой Европейской антиревматической лиги разработала алгоритм, позволяющий более активно выявлять пациентов с ранним РА на поликлиническом этапе. В качестве диа-

гностического признака раннего РА, а также показателя активности заболевания учитывают длительность утренней скованности (более 30 минут), а при осмотре пациентов — «тест бокового сжатия» пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов.

Активность заболевания в клинической практике определяется на основании индекса DAS28, в котором оценивается болезненность и припухлость 28 суставов (2 плечевых, 2 локтевых, 2 лучезапястных, 10 пястно-фаланговых, 10 проксимальных межфаланговых суставов кистей, 2 коленных) [2]:

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{(\text{ЧБС}28)} + 0,28 \times 0,7 \times LN(\text{СОЭ}) + 0,014 \times \text{ОСЗ},$$

где ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов (мм/ч); Ln — натуральный логарифм; ОСЗ — общее состояние здоровья или общая оценка активности заболевания по мнению пациента по шкале ВАШ (100 мл визуальная аналоговая шкала).

Согласно индексу DAS28 рассчитывается активность заболевания и эффективность лечения РА (табл. 1).

Активность заболевания расценивается как низкая при индексе $DAS28 \leq 3,2$, умеренная — при $3,2 < DAS28 \leq 5,1$, высокая — при индексе $DAS > 5,1$ [1].

Таблица 1

Оценка активности и критерии эффективности РА по динамике индекса DAS28

Активность заболевания	Исходное значение DAS28	Изменения DAS28 по сравнению с исходными значениями		
		>1,2	0,6–1,2	<0,6
Низкая	<3,2	Хороший эффект	Умеренный эффект	Нет эффекта
Умеренная	3,2–5,1	Умеренный эффект	Умеренный эффект	Нет эффекта
Высокая	>5,1	Умеренный эффект	Нет эффекта	Нет эффекта

Для определения стадии заболевания проводят рентгенологическое исследование суставов, по данным которого выделяют 4 стадии процесса [1]:

I — околосуставной остеопороз;

II — околосуставной остеопороз + сужение суставных щелей.

По наличию единичных узур предлагается деление: Па — только сужение суставных ще-

лей, Пб — еще и немногочисленные костные эрозии (до 5);

III — то же, что и во II стадии, но с множественной узурацией костей (более 5 узур);

IV — стадия III + костные анкилозы.

Для оценки функциональных возможностей больного РА на конгрессе в Саратове (2003 г.) было рекомендовано пользоваться понятием «функциональный класс» (ФК) (табл. 2) [4]:

Таблица 2

Оценка функционального класса у больных РА

Критерии	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
Самообслуживание (одевание, питание, уход за собой, пользование туалетом и др.)	+	+	+	–
Непрофессиональная деятельность (активный досуг, отдых, развлечения, занятия спортом)	+	+	–	–
Профессиональная деятельность (работа, учеба, ведение домашнего хозяйства и др.)	+	–	–	–

I ФК означает, что при наличии РА больной может неограниченно выполнять все три жизненные функции. II ФК за рубежом включает больных РА с ограничением непрофессиональной деятельности. Отечественная модификация состоит в том, что к этому классу относятся те случаи, когда сохранены самообслуживание и непрофессиональная деятельность и ограничена профессиональная. При III ФК сохранена возможность к самообслуживанию, но ограничена профессиональная и непрофессиональная деятельность. При IV ФК ограничена способность выполнять все три названные функции.

В настоящее время современная диагностика РА основана на диагностических критериях Американской ревматологической ассоциации (1987 г.) [1, 2]:

1) Утренняя скованность в суставах или околоуставных областях длительностью не менее 1 часа до максимального улучшения (чувствительность 68%, специфичность 65%).

2) Артрит трех и более суставных областей — припухлость мягких тканей или выпот (но не костные разрастания), определяемые врачом, в трех или более областях из 14 следующих: проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые, лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные, плюснефаланговые суставы (чувствительность 80%, специфичность 43%).

3) Артрит суставов кистей — припухлость в области проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых или лучезапястных суставов (чувствительность 81%, специфичность 46%).

4) Симметричный артрит — одновременное с обеих сторон поражение одинаковых суставных областей из 14 названных: проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые, лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные, плюснефаланговые суставы (чувствительность 77%, специфичность 37%).

5) Ревматоидные узелки — подкожные узелки, расположенные над костными выступами, разгибательными поверхностями конечностей или околоуставными областями, определяемые врачом (чувствительность 3%, специфичность 100%).

6) РФ — повышенный уровень РФ в сыворотке крови (определение проводят любым методом, дающим положительный результат не более чем у 5% здоровых людей (чувствительность 59%, специфичность 93%).

7) Рентгенологические изменения — изменения, характерные для РА, на рентгенограммах кистей и лучезапястных суставов в прямой про-

екции, включающие костные эрозии или значительную декальцификацию костей в пораженных суставах или околоуставных областях (изолированные изменения, характерные для остеоартроза, не учитывают) (чувствительность 22%, специфичность 98%).

Диагноз РА ставится при наличии не менее 4 из 7 критериев, причем критерии 1–4 должны сохраняться по крайней мере в течение 6 недель. Чувствительность составляет 91,2%, а специфичность — 89,3%.

Метаболический синдром (МС) — сравнительно молодой термин, включающий в себя комплекс гормональных и метаболических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность, представляет собой серьезную медико-социальную проблему современности. МС называют синдромом современного мира в связи с широкой распространенностью последнего в популяции взрослого населения. Впервые в 1988 году G. M. Reaven сформулировал понятие о МС, назвав его «синдромом X», предположив, что гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, повышение в крови концентрации триглицеридов и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности могут быть проявлением нарушения инсулинопосредованной утилизации глюкозы периферическими тканями — инсулинорезистентности [8]. В дальнейшем термин «МС» претерпел некоторую трансформацию, расширив свою практическую значимость. Так уже в 1989 году абдоминальное ожирение было выделено как важнейший этиологический фактор формирования инсулинорезистентности, а также появился термин «смертельный квартет» («deadly quartet»), объединивший ожирение, особенно верхней половины туловища, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию и артериальную гипертензию, тем самым указывая на повышение летальности от сердечно-сосудистых заболеваний при указанном сочетании. В дальнейшем понятие «МС» было дополнено и уточнено. Так, многие авторы в понятие «МС» стали включать и гиперурикемию с учетом экспериментальных исследований, продемонстрировавших прямые диабетогенные, гипертензивные и кофеинподобные эффекты мочевой кислоты. Высказывается мнение о взаимосвязи уровня мочевой кислоты и заболеваемости ИБС, артериальной гипертензии с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка [9]. К термину «МС» также примкнули: микроальбуминурия, гиперандрогенемия у женщин,

гипертрофия миокарда, активация симпатической нервной системы, повышение содержания фибриногена в крови. В последние годы понятие МС предлагают также дополнить синдромом ночного апноэ, эндотелиальной дисфункцией, недостаточным снижением АД в ночные часы [10]. Также выявлено, что МС нередко сопутствуют синдром поликистозных яичников, гепатостеатоз, эректильная дисфункция [11].

Практически все компоненты МС представляют собой независимые факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а сочетание нескольких компонентов существенно увеличивает опасность их развития. Пациенты с МС имеют повышенный риск развития сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, общей и сердечно-сосудистой смертности. По данным исследования West of Scotland clinical trial, риск формирования и развития ИБС у мужчин с 4 и 5 компонентами МС увеличивается в 3,7 раза, а риск СД 2-го типа — в 24,5 раза [12].

Ведущую роль в патогенезе МС отводят инсулинорезистентности и вызванной ею компенсаторной гиперинсулинемии [8]. Инсулинорезистентность представляет собой снижение инсулинзависимой утилизации глюкозы периферическими тканями, в первую очередь мышцами и печенью. Развитию инсулинорезистентности способствуют как генетические факторы (дефект инсулиновых рецепторов или пострецепторный дефект), так и внешние факторы. К внешним факторам, усугубляющим инсулинорезистентность, относятся формирование ожирения, особенно андрогенного, понижение объемного кровотока в капиллярах скелетной мускулатуры в результате вазоконстрикции, которые развиваются в результате гиподинамии, гиперкалорийного питания, повышения активности симпатической нервной системы — всего, что объединяют в литературе под понятием «западного образа жизни». Однако благодаря гиперинсулинемии — компенсаторному повышению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы — нормальный уровень гликемии может сохраняться длительное время. Таким образом, гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки. Компенсаторная гиперинсулинемия вызывает прибавку массы тела за счет снижения гликемии и повышения аппетита, что, в свою очередь, усугубляет инсулинорезистентность жировой ткани. Таким образом, развивается «порочный круг» по типу восходящей спирали, когда каждый новый более

высокий уровень компенсаторной гиперинсулинемии вызывает еще большее усугубление инсулинорезистентности, что приводит к секреции инсулина.

Существенная роль в формировании и развитии гипергликемии отводится резистентности жировой ткани к инсулину. Во многих работах отмечено, что при ожирении развитие и прогрессирование инсулинорезистентности и ее проявлений может быть отражением липотоксических эффектов свободных жирных кислот и дисбаланса адипокинов. Кроме того, известно, что чувствительность тканей к инсулину снижается более чем на 40% при превышении идеальной массы тела на 35–40% [13]. Таким образом, при ожирении возникает «порочный круг» гормональных и метаболических нарушений, способствующих поддержанию и прогрессированию ожирения. Жировая ткань имеет сложную организацию, в которой адипоциты находятся во взаимодействии с кровеносными сосудами и нервами, что определяет их высокую гормональную и метаболическую активность. На сегодняшний день жировая ткань рассматривается как самостоятельный секреторный орган, обладающий ауто-, пара- и эндокринной функцией, и секретирует более 50 адипокинов, активно участвующих в регуляции обмена веществ [14].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее частых проявлений МС и в подавляющем большинстве случаев сопряжена с различными компонентами МС. Длительно не леченная или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и в конечном итоге к относительной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, а инсулинорезистентность вызывает уже известные эффекты со стороны эндотелия, нарушение обменных процессов. Но существенное влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний при МС оказывает и ожирение. Наиболее характерное проявление ожирения — это гипертрофия левого желудочка сердца (ГЛЖ). Вероятность развития ГЛЖ у лиц с нормальной массой тела составляет 5,5%, а у лиц с ожирением — 29,9% [15]. Даже небольшое повышение АД у больных с ожирением вызывает выраженную ГЛЖ. Высокое АД увеличивает постнагрузку на ЛЖ, что приводит к нарастанию толщины его стенок и формированию концентрической гипертрофии ЛЖ.

Ранняя диагностика МС имеет большое практическое значение, так как помогает выявить пациентов с повышенным долгосрочным риском

развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа. Это послужило предпосылкой для создания унифицированных критериев МС, которые могли бы применяться в широкой клинической практике. Впервые критерии МС были сформулированы рабочей группой ВОЗ. Однако вскоре стали обнаруживаться недостатки предложенных ВОЗ критериев МС. Так, выбор уровня АД 160/90 мм рт. ст. не соответствовал в вышедших годом раньше нормам АД для разных групп больных, где при наличии СД 2-го типа АД не должно было превышать 130/85 мм рт. ст. Кроме того, было выявлено, что частота встречаемости микроальбуминурии у лиц с МС не слишком велика, а у лиц с АГ степень выраженности инсулинорезистентности не коррелирует с микроальбуминурией. Поэтому пришли к выводу, что при использовании критериев ВОЗ возможна недооценка распространенности МС в популяции и недостаточное выявление пациентов в ранней фазе заболевания. Все это спровоцировало дальнейший пересмотр критериев МС. Комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP АТР III, 2001 г.) были сформулированы критерии МС при наличии трех и более из нижеперечисленных признаков:

- 1) Абдоминальное ожирение — окружность талии (ОТ) > 102 см у мужчин, > 88 см у женщин.
- 2) Уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл).
- 3) ХС-ЛПВП < 1 ммоль/л (< 40 мг/дл) у мужчин, < 1,3 ммоль/л (< 50 мг/дл) у женщин.
- 4) Артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.).
- 5) Показатели глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л (≥ 110 мг/дл).

В критериях АТР III отражены представления о пограничном АД, в качестве основного показателя абдоминального ожирения использована ОТ, а ИТМ как показатель общего ожирения не фигурирует. Также исключена микроальбуминурия, как достаточно поздний признак МС. Однако по мнению некоторых авторов, использование для диагностики МС только уровня глюкозы натощак не всегда оправдано и в ряде случаев необходимо выполнение глюкозотолерантного теста. В апреле 2005 г. на I Международном конгрессе по предиабету и МС в Берлине Международной Федерацией диабета была определена новая редакция определения МС у лиц белой расы:

Центральное ожирение — ОТ > 94 см у мужчин, ОТ > 80 см у женщин (у других этнических групп другие специфические особенности) и два из следующих четырех факторов:

- 1) Повышение ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) или получение лечения по поводу этого состояния.
- 2) Снижение ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин, ХС-ЛПВП < 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин или получение лечения по поводу этого состояния.
- 3) Повышение АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов.
- 4) Повышение уровня гликемии в плазме натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) или диагностированный ранее СД 2-го типа.

В результате были разработаны более жесткие критерии диагностики МС, предусматривающие более широкое выявление этого синдрома среди населения с учетом специфических особенностей этнических групп и способствующие наиболее раннему выявлению признаков МС в общей популяции.

В последние годы многие ученые отмечают сходство развития механизмов МС и РА, главным образом реализуемых через ФНО- α . Исследования, связанные с изучением механизма воздействия ФНО- α , проведенные в конце прошлого века вскоре после его выделения в 1984 г., показали, что помимо прямого провоспалительного действия ФНО- α обладает широким спектром иммунорегуляторных эффектов и участвует в регуляции обменных процессов. В частности, стало известно, что гиперпродукция ФНО- α приводит к снижению чувствительности к действию инсулина и как следствие изменению метаболизма глюкозы в жировой, мышечной тканях и печени [16]. Изменения гомеостаза глюкозы, ассоциирующиеся с инсулинорезистентностью и гиперпродукцией ФНО- α , наблюдаются при травмах, инфекциях, опухолевых заболеваниях [17]. Кроме того, были получены первые доказательства, подтверждающие тесную взаимосвязь обменных процессов и иммунитета. Было установлено, что при наличии ожирения и инсулинорезистентности обнаруживается синтезируемый в жировой и мышечной ткани в больших количествах ФНО- α , обладающий возможностью проявлять пара- и аутокринные свойства [18].

Экспериментальные данные продемонстрировали, что внедрение рекомбинантного ФНО- α в клеточные культуры и здоровым животным приводит к снижению эффектов эндогенного инсулина, а дефицит функционального ФНО- α или рецепторов к нему у мышей с ожирением, напротив, сочетается с повышенной чувствительностью к инсулину [18]. ФНО- α ингибирует стимулированное инсулином аутофосфорилирование рецепторов к инсулину тирозинкиназой, в результате чувствительность к инсулину сни-

жается, что, в свою очередь, приводит к ИР и нарушению транспорта глюкозы [19]. ФНО- α принимает участие и в регуляции липидного обмена, однако механизмы его липолитического действия и блокирования липогенеза пока полностью не выяснены. Известно, что ФНО- α снижает активность липопротеинлипазы и экспрессию транспортеров свободных жирных кислот (СЖК) в жировой ткани, препятствуя тем самым синтезу и поглощению триглицеридов адипоцитами [20].

Воспаление, как известно, участвует в патогенезе всех стадий развития атеросклероза. Так, было доказано, что интраартериальное введение ФНО- α приводит к эндотелийзависимой вазодилатации и инициирует воспаление в сосудистой стенке [21]. Дисфункция эндотелия развивается и благодаря прямому действию ФНО- α . Проспективное популяционное исследование EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam Study) засвидетельствовало, что повышение сывороточных уровней таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, увеличивает риск развития и является важным фактором в патогенезе сахарного диабета 2-го типа [22]. У больных СД 1-го типа показатели субклинического воспаления, прежде всего уровень ФНО- α , коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина, нарушениями липидного обмена (гипертриглицеридемией и обратно пропорционально — с ХС-ЛПВП), наличием эндотелиальной дисфункции. Кроме того, при ожирении в жировой ткани не только локализуются адипокины, но и скапливаются макрофаги, которые, вероятно, могут провоцировать синтез провоспалительных цитокинов и поддержание хронического системного воспаления [23].

В настоящее время получены данные и о возможном влиянии хронического воспаления на обменные процессы у больных хроническими воспалительными заболеваниями. Известно, что около трети больных хроническим вирусным гепатитом С страдают СД 2-го типа, а высокий риск развития СД 2-го типа при этом заболевании ассоциируется с хроническим воспалением и связан с высоким уровнем ФНО- α [24]. Схожие данные получены и при анализе риска СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких

и астмой [25]. Не являются исключением и большие ревматическими заболеваниями. Наличие системного воспаления при РА предрасполагает к развитию СД 2-го типа и особенно связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Наличием хронического системного воспаления во многом объясняется высокий риск развития СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний у больных подагрой [27]. Еще одним подтверждением важной роли воспаления в развитии нарушений углеводного обмена является засвидетельствованное более 130 лет назад снижение сывороточного уровня глюкозы при применении больным СД 2 высоких доз (5–7,5 г/сут) салицилатов [28]. В 1957 г. эти данные нашли подтверждение у больных ревматической лихорадкой с СД 2-го типа, при назначении которым высоких доз аспирина были возможны снижение дозы инсулина и даже его отмена [29]. При отмене аспирина сывороточный уровень глюкозы вновь повышался. Позже было выяснено, что применение высоких доз аспирина у больных СД 2-го типа способствует коррекции ИР и как следствие лучшему контролю уровня гликемии. Двухнедельный курс высоких доз аспирина приводил к снижению уровня гликемии натощак на 25%, вызывал снижение уровня ТГ на 50% и уровня СРБ на 15%. Авторы объясняют это снижением уровня ингибитора ядерного фактора транскрипции- κ В, стимулирующего выработку провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО- α , ИЛ-6 и других цитокинов [30]. Подводя итог, следует отметить, что ФНО- α , являясь провоспалительным цитокином и занимая центральное место в патогенезе РА, не только оказывает негативное влияние на течение суставного синдрома, но и обладает негативным воздействием на углеводный и липидный обмен, является одним из ключевых основ раннего развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, и РА и МС вызывает интерес в связи со способностью провоцировать развитие атеросклероза, высокой инвалидизацией и повышением сердечно-сосудистых катастроф. А полученные данные о тесной взаимосвязи МС с течением суставного синдрома требуют дальнейшего изучения этих проблем и разработку комплексных методов лечения, оказывающих воздействие как на течение МС и его компонентов, так и на проявления РА.

Литература

1. *Ревматология: национальное руководство* / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. — М.: Гэотар-Медиа, 2008. — 714 с.
2. *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей* / Под ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. — М.: Литтера, 2003. — 507 с.
3. *Кремлева О. В., Колотова Г. Б.* Ревматоидный артрит: влияние болезни на социальные аспекты качества жизни // *Научно-практическая ревматология*. — 2004. — № 2. — С. 14–18.
4. *Мошнина М. А.* Генетика ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология*. — 2005. — № 4. — С. 62–68.
5. *Багирова Г. Г.* Избранные лекции по ревматологии. — М.: Медицина, 2008. — 254 с.
6. *Грунина Е. А., Гальперин Е. В., Юдович Е. А.* Функция эндотелия при ревматоидном артрите и ишемической болезни сердца // *Ревматология*. — 2005, апрель. — С. 12–13.
7. *Pincus T., Sokka T., Wolfe F.* Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1234–1236.
8. *Reaven G.V.* Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* — 1988. — Vol. 37. — P. 1595–1607.
9. *Донсков А. С., Балкаров И. М., Голубь Г. В.* Связь между массой миокарда левого желудочка и нарушением обмена мочевой кислоты у больных артериальной гипертензией // *Терапевтический архив*. — 2001. — № 6. — С. 31–33.
10. *Park J. H., Kwon H. M., Roh J. K.* Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extracranial atherosclerosis // *Eur. J. Neurol.* — 2007. — Vol. 14, № 4. — P. 379–386.
11. *De Aquiar L. G., Bahia L. R., Villela N.* Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29, № 5. — P. 1083–1089.
12. *Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В.* Метаболический синдром: принципы лечения // *Русский медицинский журнал*. — 2005. — Т. 13, № 7. — С. 451–457.
13. *Бирюкова Е. В., Маркина Н. В., Мкртумян А. М.* Коррекция метаболических нарушений при висцеральном ожирении метформином (багомет) // *Русский медицинский журнал*. — 2007. — Т. 15, № 6. — С. 496–500.
14. *Савельева Л. В.* Современная концепция лечения ожирения: клинические рекомендации для практикующих врачей // *Фарматека*. — 2007. — № 12 (146). — С. 33–38.
15. *Gottdiener J. S., Reda D. J., Materson B. J.* Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension // *J. Am. Coll. Card.* — 1994. — Vol. 24. — P. 1492–1498.
16. *Stephens J. M., Pekala P. H.* Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha // *J. Biol. Chem.* — 1991. — Vol. 266. — P. 21839–21845.
17. *Елисеев М. С., Барскова В. Г., Насонов Е. Л.* Роль фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в развитии обменных нарушений и атеросклероза и влияние на них ингибиторов ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями // *Научно-практическая ревматология*. — 2009. — № 2. — С. 67–72
18. *Hotamisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M.* Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance // *Science.* — 1993. — Vol. 259. — P. 87–91.
19. *Kern P. A., Ranganathan S., Li C. et al.* Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 280. — P. 745–751.
20. *Memon R. A., Feingold K. R., Moser A. H. et al.* Regulation of fatty acid transport protein and fatty acid translocase mRNA levels by endotoxin and cytokines // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — P. 210–217.
21. *Chia S., Quadan M., Newton R. et al.* Intra-arterial tumor necrosis factor-alpha impairs endothelial dependent dilatation in humans // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 695–701.
22. *Spranger J., Kroke A., Mohlig M. et al.* Inflammatory Cytokines and the Risk to Develop Type 2 Diabetes. Results of the Prospective Population-Based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52. — P. 812–817.
23. *Weisberg S. P., McCann D., Desai M. et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1796–1808.
24. *Bahtiyar G., Shin J. J., Aytaman A. et al.* Association of diabetes and hepatitis C infection: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights // *Curr. Diab. Rep.* — 2004. — Vol. 4. — P. 194–198.
25. *Rana J. S., Mittleman M. A., Sheikh J. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 2478–2484.

Article

26. *Sattar N., McCarey D. W., Capell H.* Explaining how «highgrade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 2957–2963.

27. *Барскова В. Г., Ильиных Е. В., Елусеев М. С.* и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой // *Ожирение и метаболизм*. — 2006. — Т. 3, № 8. — С. 40–44.

28. *Shoelson S.* Invited comment on W. Ebbstein: on the therapy of diabetes mellitus, in particular on the application of sodium salicylate // *J. Mol. Med.* — 2002. — Vol. 80. — P. 618–619.

29. *Reid J., Macdougall A. I., Andrews M. M.* On the efficacy of salicylate in treating diabetes mellitus // *Br. Med. J.* — 1957. — Vol. 2. — P. 1071–1074.

30. *Hundal R. S., Petersen K. F., Mayerson A. B.* et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 109. — P. 1321–1326.

Авторы:

Васильева Людмила Валентиновна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии Института последипломного медицинского образования Воронежской государственной медицинской академии имени Н. Н. Бурденко

Лахин Дмитрий Иванович — к. м. н., врач-ревматолог ревматологического отделения Центральной городской клинической больницы города Липецка

Адрес для контакта: dmitrylakhin@yandex.ru

УДК 616.831.8-009.17: 616.74-002.1-031.13

МИАСТЕНИЧЕСКИЙ КРИЗ НА ФОНЕ ПСЕВДОМИАСТЕНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ПОЛИМИОЗИТА

В. С. Демешонок, Т. М. Алексеева, Л. А. Сайкова, Н. Ю. Александров, А. А. Кукушкин, С. Л. Бечик
ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

MYASTHENIA LIKE A CRISIS IN PSEUDOMYASTHENIC POLYMYOSITIS

V. S. Demeshonok, T. M. Alexeeva, L. A. Saykova, N. U. Alexandrov, A. A. Kukushkin, S. L. Bechik
St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2011 г.

Псевдомиастеническая форма полимиозита является наиболее сложным вариантом течения этого заболевания. До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о том, представляет ли эта форма сочетание двух болезней (миастении и полимиозита) или особое проявление полимиозита [1]. Заболевание может протекать либо с преобладанием симптомов патологической утомляемости и развитием миастенических кризовых состояний с расстройством дыхания, либо с превалированием признаков миопатии с развитием атрофий, постоянных парезов в мышцах. Нередко встречаются прозеринорезистентные формы, что еще более затрудняет постановку правильного диагноза [2].

Представляем случай псевдомиастенического варианта полимиозита с развитием миастенического криза с нарушением дыхания. Особенностью случая является факт отсутствия установленного диагноза до момента кризового состояния.

Больная Ю., 27 лет, на протяжении ряда лет наблюдалась у психотерапевта по поводу депрессии, получала антидепрессанты и транквилизаторы. С января 2010 г., спустя 6 месяцев после родов, на фоне физической нагрузки впервые появилась слабость в мышцах плечевого пояса и в проксимальных отделах рук. С трудом поднимала ребенка весом 10 кг, не могла поднять руки вверх, постепенно возникли атрофии мышц плечевого пояса и рук. При обращении к врачу был поставлен диагноз функциональное расстройство ЦНС. Спустя 4 месяца отмечаются нарушение дыхания, снижение аппетита, изменение тембра голоса; в связи с этим вновь обратилась к психотерапевту, который расценил состояние как проявление депрессии и назначил прием седативных препаратов. В течение месяца на фоне их приема самочувствие не улучшалось, сохранялись затруднения дыхания, отсутствие аппетита, нарушился сон.

14 июня 2010 г. в связи с резким ухудшением состояния в виде нарастания слабости, одышки после очередного приема препарата, назначенного психотерапевтом, развилась остановка дыхания. Бригадой «скорой медицинской помощи» больную доставили в отделение анестезиологии-реаниматологии СПб ГУЗ «Городская клиническая больница № 15» в состоянии клинической смерти. Через 15 мин после интубации трахеи появились попытки спонтанного дыхания, пациентку перевели на аппарат ИВЛ. Заключение дежурного реаниматолога: острая дыхательная недостаточность III ст. по вентиляционному типу, гипоксическая кома I. Пациентка пришла в сознание через 30 мин, отвечала на вопросы кивком, жестами. Прозериновую пробу оценили как положительную. При осмотре обращала на себя внимание выраженная кахексия. Неврологический статус на момент поступления: легкий птоз слева, нарастающий при фиксации взгляда, движения глазных яблок в полном объеме. Слабость мимической мускулатуры. Сухожильные рефлексы низкие, D > S, мышечная гипотония. Мышечная сила снижена в разгибателях, больше проксимальных отделов до 3–4 баллов. Минимальная нагрузка дает нарастание слабости с генерализацией мышечного утомления. Был установлен диагноз: миастения, генерализованная форма, тяжелое течение; миастенический криз с остановкой дыхания.

На компьютерной томограмме органов грудной клетки определялось уплотнение вилочковой железы. Была проведена стимуляционная электронейромиография: амплитуды M-ответов на границе нормы, скорость проведения в норме. Выявлен умеренный декремент M-ответов до 9–12% лишь с n. spinalis accessorius.

Проводились кортикостероидная, антихолинэстеразная (калимин и прозерин до 7 доз/сут) терапия, три сеанса плазмафереза, вводились

Clinical case

реологические препараты, поляризирующая смесь. Ввиду отсутствия самостоятельного дыхания на 5-й день от момента развития криза была наложена трахеостома. На 12-й день госпитализации пациентка имела возможность дышать самостоятельно через трахеостомическую канюлю. Течение заболевания осложнилось пневмонией, по поводу чего получала антибактериальную терапию. За время пребывания в стационаре масса тела пациентки увеличилась на 5 кг. Спустя 1,5 месяца пациентку Ю. выписали в удовлетворительном состоянии, с улучшением. По рекомендации продолжала принимать метипред 12 мг/сут через день, калимин 3 дозы ежедневно.

В связи с сохраняющейся слабостью проксимальных отделов рук, нарушением глотания, затруднением при дыхании и изменением голоса на фоне приема антихолинэстеразных препаратов пациентка поступила в неврологическое отделение клиник СПбМАПО в сентябре 2010 г.

Состояние при поступлении средней степени тяжести, обусловленное мышечной слабостью. Гипертрихоз в области верхней губы. Глазные щели D = S, легкий энофтальм слева. Движения глазных яблок в полном объеме. Зрачки OD = OS, фотореакции живые. Лицо симметрично. Слабость m. buccalis, элементы «миастенического оскала». Ретракция жевательных мышц. Мягкое нёбо напрягается симметрично, при повторных сокращениях истощается. Uvula по средней линии. Голос тихий, речь внятная. Язык по средней линии. Выраженная гипотрофия мышц плечевого пояса, проксимальных отделов рук, менее выраженные гипотрофии мышц дистальных отделов рук, мышц бедер и голени. Гипотония мышц рук и ног. Пальпация мышц безболезненная. Скрытые ретракции сгибателей пальцев правой руки, сгибателей левой голени, ротаторов плеча с двух сторон. Мышечная сила снижена в проксимальных отделах рук и мышцах плечевого пояса до 2–3 баллов, дельтовидных мышц и верхней порции трапециевидных мышц — до 2 баллов, грудных мышц — до 1,5–2, лопаточных — до 2, трицепсов — до 4, плечелучевых мышц — до 4, разгибателей пальцев — до 3,5, межкостных мышц — до 3, пояснично-подвздошных — до 3, внутренних ротаторов бедра справа — до 4,5, слева — до 3,5 балла. Сила наружных ротаторов бедра справа до 5 баллов, слева — до 4 баллов. Кашлевой толчок ослаблен. Остальные группы мышц показывают полную силу. Рефлексы с рук средней живости, S > D; брюшные рефлексы отсутствуют; коленные — оживлены, S > D; ахилловы — высокие, S > D. Рефлекс Пуссепы положительный слева, рефлекс Россолимо положи-

тельный с двух сторон. Функцию тазовых органов контролирует. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. Поза обычная, походка не изменена. Определяется гиперстезия по корешковому типу в области наружной поверхности левого бедра, гиперстезия по полиневритическому типу в ногах.

Результат повторно проведенной прозерино-вой пробы с 2,0 мл 0,05% раствором — слабо положительный.

Обращают на себя внимание следующие результаты лабораторных исследований крови: ревматоидный фактор 112 МЕ/л (норма < 16 МЕ/л), С-реактивный белок 10 мг/л (норма < 10 мг/л), циркулирующие иммунные комплексы 88 ЕД (норма 10–50 ЕД), CD3 + CD4 + Т-лимфоциты — 11% (норма 16–39), CD3 + CD19 + В-лимфоциты — 38% (норма — 5–22), CD3 + CD4 + /CD3 + CD8 + 3,45 (норма 5–22). Содержание сывороточных ферментов крови повышено (КФК до 1459 U/l, ЛДГ до 1148 U/l).

На компьютерной томографии органов грудной клетки, выполненной с внутривенным контрастированием, вилочковая железа практически полностью замещена жировой тканью с единичными включениями более высокой плотности. Данных за наличие тимомы не было получено.

По результатам игольчатой электромиографии резко выраженный активно текущий декомпенсированный миопатический процесс.

Впервые был установлен диагноз: подострый полимиозит, псевдомиастеническая форма. Диагноз соответствует международным критериям (M. C. Dalakas (2001 г.)): миопатический симптомокомплекс с явлениями прогрессирующей мышечной слабости мышц плечевого пояса, дыхательной мускулатуры, гортани, развитием грубых симметричных атрофий плечевого пояса и проксимальных отделов рук, ретракцией мышц; типичные миопатические изменения на ЭМГ; повышение маркерных ферментов мышечного поражения — креатинкиназы и лактатдегидрогеназы. Нельзя недооценивать также миастенический синдром. Клиническую картину заболевания дополняет двусторонняя пирамидная недостаточность, отнесенная к сопутствующей патологии: последствия перенесенной перинатальной энцефалопатии с легкой рефлекторной двусторонней пирамидной недостаточностью, явлениями гипоталамопатии и нейроэндокринной дисфункции.

В течение 21 дня госпитализации в СПбМАПО, получала метаболическую и нейропротективную терапию. Проводили пульс-терапию метипредом

по 1000 мг в течение 3 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием. К моменту выписки полностью отменили прием антихолинэстеразных препаратов, так как даже на минимальной дозе возникали симптомы передозировки в виде нарастающей мышечной слабости, снижения артериального давления, усиления перистальтики кишечника.

В процессе лечения отмечена устойчивая положительная динамика в виде улучшения самочувствия, уменьшения общей слабости, степени ретракций, увеличения двигательной активности, сила скелетной мускулатуры увеличилась на 1,5–2 балла. Критериями компенсации в том числе явились и показатели исследования крови: КФК снизилась до 530 U/l, ЛДГ — до 596 U/l.

После выписки из неврологического отделения эта пациентка наблюдалась амбулаторно

в СПбМАПО. По данным игольчатой ЭМГ, проведенной через 5 недель после стационарного лечения, — выраженные миопатические изменения в мышцах, однако признаки активности процесса не определяются. Через 3 месяца выполнен контроль содержания ферментов в сыворотке крови: КФК — 392 U/l, ЛДГ — 427 U/l.

К трудностям диагностики подострого полимиозита на раннем этапе следует отнести преобладание миастенического синдрома в виде патологической мышечной утомляемости с генерализацией мышечной слабости, расцененной как функциональное расстройство деятельности ЦНС. Необходимо обращать внимание на уникальные проявления слабости на фоне приема АХП, а также на развитие атрофий и парезов в мышцах, увеличение показателей креатинкиназы крови, которые характерны для полимиозита [3, 4].

Литература

1. Алексеева Т. М., Сайкова Л. А., Жулев Н. М. и др. Идиопатические воспалительные миопатии (патогенез, диагностика, лечение). — СПб.: СПбМАПО, 2008. — 80 с.
2. Мененкова Е. Ю., Капитонова Ю. А., Соколова В. И. Практические подходы к лечению полимиозита // Трудный пациент. — 2009. — Том 7, № 3. — С. 21–24.
3. Команцев В. Н., Архиреев А. Ю. Комплексная электронейромиографическая диагностика дермато- и полимиозитов // Неврологический журнал. — 2008. — № 4. — С. 19.
4. Dalakas M. C., Hoflfeid R. Polymyositis and Dermatomyositis // *Lanset*. — 2003. — Vol. 362. — P. 971–982.

Авторы:

Демешонок Вера Сергеевна — старший лаборант кафедры невропатологии им акад. С. Н. Давиденкова СПбМАПО
Алексеева Татьяна Михайловна — д. м. н., профессор кафедры невропатологии им акад. С. Н. Давиденкова СПбМАПО
Сайкова Людмила Алексеевна — д. м. н., профессор кафедры невропатологии им акад. С. Н. Давиденкова СПбМАПО
Кукушкин Александр Адольфиевич — заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии СПб ГУЗ «Городская клиническая больница № 15»
Бечик Сергей Леонидович — д. м. н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе СПб ГУЗ «Городская клиническая больница № 15»
Александров Николай Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры функциональной диагностики СПбМАПО

Адрес для контакта: vera3009.85@mail.ru

КАФЕДРА СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

Заведующий кафедрой д. м. н. профессор Ольга Юрьевна Кузнецова
Телефоны 598-93-20, 598-52-22, e-mail: fammedmapo@yandex.ru

Адрес: Санкт-Петербург, пр. Просвещения, д. 45.

Клинические базы: Центр семейной медицины СПбМАПО, городская поликлиника № 114, Центр амбулаторной хирургии на базе городской поликлиники № 77, отделения общей врачебной практики городских поликлиник № 17, 43, 73, 95, 102, детская поликлиника № 29.

История кафедры. Кафедра была организована в 1996 г. в рамках программы гранта с Университетом Айовы (США). Одновременно с кафедрой был открыт Центр семейной медицины, оснащенный по европейским стандартам, работающий в рамках обязательного медицинского страхования. В Центре осуществляется помощь всем категориям пациентов, включая беременных и детей раннего возраста, что создает уникальные условия для овладения практическими навыками, необходимыми для семейного врача. На кафедре используются интерактивные методы преподавания, включая тренинги, учебные фильмы, разборы клинических случаев. Имеется собственная библиотека, содержащая литературу на русском и английском языках. С 1997 г. издается научно-практический журнал «Российский семейный врач», имеющий российские и международные индексы цитирования. Кафедра хорошо оснащена компьютерным оборудованием, манекенами для отработки разнообразных мануальных навыков. Реализуются международные проекты, направленные на совершенствование процесса обучения и подготовку научных кадров. В соответствии с договором с Лёвенским университетом (Бельгия) проводятся семинары с участием иностранных преподавателей.

Профессорско-преподавательский состав: заведующий кафедрой, 2 профессора, 5 доцентов, 4 ассистента. Зав. кафедрой профессор д. м. н. О. Ю. Кузнецова является главным специалистом Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга по общей врачебной практике и вице-президентом Всероссийской ассоциации врачей общей практики. Профессор кафедры д. м. н. Е. В. Фролова — национальный представитель РФ в Европейской ассоциации преподавателей семейной медицины. Кандидаты медицинских наук доценты А. К. Лебедев, Т. А. Дубикайтис, ассистент Н. А. Гурина проходили длительную стажировку в Израиле, Финляндии и Норвегии и имеют международные дипломы магистров в области общественного здравоохранения. Доцент Л. Н. Дегтярева и профессор Г. С. Баласанянц проходили длительную стажировку в университетах США, доцент И. Е. Моисеева обучалась в Великобритании.

Программа обучения в клинической ординатуре по специальности общая врачебная практика/семейная медицина — 3456 часов (2 года). Включает обучение по основным разделам специальности (внутренние болезни, хирургия, акушерство и гинекология, педиатрия, офтальмология, оториноларингология, неврология, инфекционные болезни, дерматовенерология и др.), циклы по организации здравоохранения и расширенной сердечно-легочной реанимации, практические стажировки в действующих отделениях общей врачебной практики. Помимо обязательной программы подготовки возможно прохождение обучения на циклах тематического усовершенствования, которые проводятся кафедрой семейной медицины, участие в международных семинарах и программах, реализуемых на кафедре. В качестве элективов возможно обучение на других кафедрах СПбМАПО.

Знание английского языка и желание участвовать в научных международных проектах дает возможность прохождения стажировки в одном из европейских университетов.

Основные направления научной работы:

1. Разработка критериев качества оказания первичной медицинской помощи.
2. Социально-экономические детерминанты репродуктивного здоровья женщин.
3. Сердечно-сосудистый континуум: роль и место семейного врача.
4. Изучение различных вариантов процесса старения организма и особенностей оказания помощи пожилым пациентам.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «РОССИЙСКИЙ СЕМЕЙНЫЙ ВРАЧ»

Уважаемые авторы!

Представляемые для публикации статьи должны соответствовать тематике журнала и вносить вклад в развитие общей врачебной практики в России.

Рукопись представляют в редакцию на электронных и бумажных носителях. Статью также можно прислать только в электронном виде на адрес редакции: fammedmapo@yandex.ru и guri_nat@mail.ru.

В электронном варианте статья должна быть выполнена в редакторе Microsoft Word 97, 2000, Me или XP, набрана шрифтом Times New Roman кегль 12 через 1 или 1,5 интервала с полями. Статья на бумажном носителе прилагается в одном экземпляре.

Объем обзора литературы или лекции не должен превышать 10 стр., проблемной статьи — 5–6 стр., оригинального научного исследования — 4 стр., случая из практики — 2–3 стр., рецензий, хроники — 2 стр. Количество страниц указано с учетом списка использованной литературы.

Рукопись должна иметь следующие разделы на русском и английском языках: название прописными буквами, инициалы и фамилии авторов, какое учреждение они представляют; реферат (не более 200 слов), отражающий основные положения статьи. Далее следует основной текст рукописи. В конце статьи указывается официальный адрес для контакта, который будет опубликован в журнале, а также фактическая контактная информация автора, ответственного за публикацию, с которым редакция будет разрешать вопросы, возникшие при работе с текстом.

Основной текст оригинальных научных исследований должен включать разделы, расположенные в следующем порядке: 1) введение или актуальность; 2) материалы и методы исследования; 3) результаты и их обсуждение; 4) выводы или заключение; 5) библиографический список.

В оригинальных научных исследованиях рекомендуется приводить таблицы, рисунки и схемы только при обоснованной необходимости. При приведении результатов исследования необходимо указывать статистическую достоверность (цифровое значение p) или доверительный интервал (95% ДИ).

Таблицы. Каждая таблица должна иметь номер, название и ссылку в тексте. Таблицы выполняют в редакторе Word с помощью команды «Таблицы».

Рисунки. Рисунки должны иметь подрисуночные подписи без сокращений и быть выполнены в дискетном и бумажном вариантах. Предпочтение отдается рисункам, выполненным в форматах с расширениями eps, wmf, tiff (разрешение 300 dpi).

Схемы. Их выполняют в редакторе Word с помощью команды «Рисование» и снабжают подписью под схемой.

Количество таблиц, рисунков, схем должно быть не более 2.

Библиографический список. Библиографические описания источников располагают в порядке упоминания их в тексте статьи и нумеруют арабскими цифрами. В лекции можно давать список рекомендуемой литературы, и тогда в тексте ссылаться на источники не обязательно. Ссылки на цитируемые работы в тексте дают в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки.

Примеры оформления списка литературы:

Ананьев В. А. Введение в психологию здоровья. — СПб.: СПбМАПО, 1998. — 146 с.

Остапенко В. А. К патогенезу синдрома эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации: Тезисы международного симпозиума 14–16 июня 1994 г. — СПб., 1994. — С. 43.

Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза: Методическое пособие для врачей / Под ред. В. И. Магурова, Е. Г. Зоткина. — СПб.: СПбМАПО, 1998. — 17 с.

Александров А. А., Розанов В. Б. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: подходы, успехи, трудности // Кардиология. — 1995. — № 7. — С. 4–8.

Икоева Г. А. Ранняя диагностика и варианты течения гидроцефалии у детей (клинико-сонографическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — С. 20.

Саччи И., Савельева И. С. Вопросы планирования семьи — неотъемлемый компонент улучшения репродуктивного здоровья женщин. Интегрированный подход проекта «Мать и дитя». — http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology/03_04/136.shtml. — Последний визит на сайт 29.12.03.

Rose G. The strategy of preventive medicine. — New York: Oxford University press, 1999. 138 p.

Heeschen C., Hamm C. W. Difficulties with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — № 9201. — P. 330–331.

Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и др.), названия лекарственных средств — Государственной фармакопее, единицы физических величин — системе единиц (СИ).

Редакция организует рецензирование, научное и литературное редактирование рукописей статей.

ВНИМАНИЮ ЗАКАЗЧИКОВ РЕКЛАМЫ!

Журнал помещает на коммерческой основе информационные и рекламные материалы отечественных и зарубежных фирм.

Стоимость размещения рекламы в одном номере:

Рекламный модуль, черно-белый, размером 6 × 9 (1/8 полосы)	— 20 у. е.
Рекламный модуль, черно-белый, размером 6 × 18 (1/4 полосы)	— 30 у. е.
Рекламный модуль, черно-белый, размером 12 × 18 (1/2 полосы)	— 40 у. е.
Рекламный модуль, черно-белый, размером 24 × 18 (одна полоса)	— 70 у. е.

Рекламный модуль на обложке, цветной:

2-я, 3-я стороны	6 × 9 (1/8 полосы)	— 70 у. е.,
	6 × 18 (1/4 полосы)	— 140 у. е.,
	12 × 18 (1/2 полосы)	— 280 у. е.,
	24 × 18 (одна полоса)	— 560 у. е.,
4-я сторона	6 × 9 (1/8 полосы)	— 80 у. е.,
	6 × 18 (1/4 полосы)	— 160 у. е.,
	12 × 18 (1/2 полосы)	— 320 у. е.,
	24 × 18 (одна полоса)	— 640 у. е.

При размещении рекламы в двух номерах предоставляются скидки 10%,
в трех номерах — 15%, в четырех номерах — 20%.

**По вопросам размещения рекламы обращаться по телефонам:
8 (812) 598-93-20, 598-52-22 (ответственный секретарь Н. А. Гурина).**

**«Российский семейный врач»
Свидетельство о регистрации № 017794 от 22.06.98
Подписной индекс по каталогу «Роспечать» 29950
По вопросам приобретения журнала обращаться по тел. (812) 598-52-22**

Редактор В. П. Медведев

Санкт-Петербург, издательство Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.
Подписано в печать 17.03.2011 г. Формат 60 × 90 1/8. Бумага офсетная, Гарнитура Journal. Печать офсетная.
Усл. печ. л. . Тираж 1000 экз. Заказ № . Цена договорная.
193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
Отпечатано в типографии