

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 88

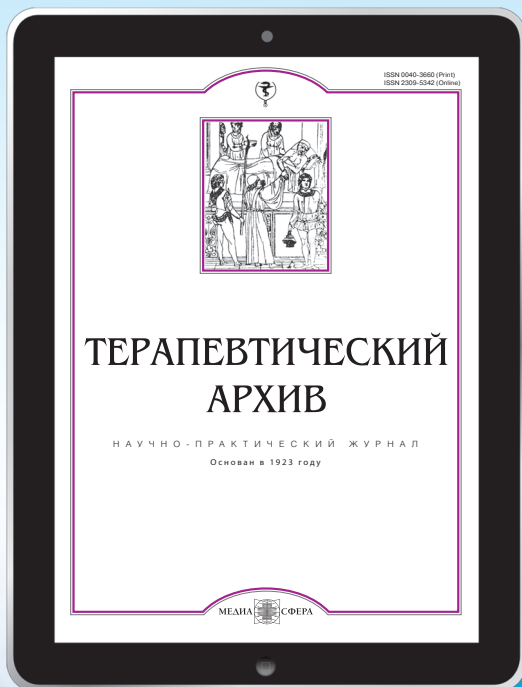
№4. 2016

ВПЕРВЫЕ В РОССИИ

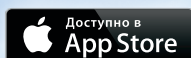
Приложения

для iPad от издательства

Медиа Сфера



Реклама





журнал
«Терапевтический архив»

***На XIII Международной
профессиональной выставке «ПРЕССА»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»***

ООО «Терапевт 92»

«Терапевтический архив» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 12 раз в год. Основан в 1923 году.

«Terapevtičeskij arhiv» (Therapeutic Archive) is a monthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1923.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index — RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), PubMed/Medline, Index Medicus, Scopus/EMBASE, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Терапевтический архив» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство «Медиа Сфера»

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
Отдел рекламы: (495) 482-0604
reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
zakaz@mediasphera.ru

E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Адрес редакции

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-0047, (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312

E-mail: terarkhiv@mediasphera.ru
Зав. редакцией В.М. Кочеткова

Адрес для корреспонденции

127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медиа Сфера»



Индексы в каталоге Агентства «Роспечать»
71472 — для индивидуальных подписчиков
71473 — для предприятий и организаций

Подписано в печать 28.03.16
Формат 60×90 1/8. Тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 15,5. Заказ 7856
Отпечатано в ООО «ТИПОГРАФИЯ КС-ПРИНТ»

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Том 88

4.2016

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН «Терапевтический архив»
награжден медалью С.П. Боткина

Вопросы диагностики внутренних болезней

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **Е.И. ЧАЗОВ**, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, д.м.н., проф.

А.П. ГОЛИКОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. МАЕВ, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

Н.А. МУХИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.И. ПОКРОВСКИЙ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. ФОМИН, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.Е. ЧАЗОВА, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск), А.И. ВОРОБЬЕВ (Москва),
Е.Е. ГОГИН (Москва), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), А.Б. ЗБОРОВСКИЙ
(Волгоград), Р.С. КАРПОВ (Томск), В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев),
Ф.И. КОМАРОВ (Москва), В.В. МАЛЕЕВ (Москва),
А.И. МАРТЫНОВ (Москва), Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Г.Б. ФЕДОСЕЕВ (Санкт-
Петербург), В.В. ЧЕРНИН (Тверь), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Парфенов А.И., Аконова А.О., Щербаков П.Л., Михеева О.М., Хомерики С.Г.

Видеокапсульная эндоскопия — еще один шаг на пути совершенствования диагностики болезней тонкой кишки

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Федорова Н.В., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л.

Диагностическое значение стимулирующего фактора роста ST₂ в госпитальном периоде инфаркта миокарда

Абдыжапарова Э.К., Джишамбаев Э.Д., Усупбаева Д.А.

Показатели электрокардиограммы при различной выраженности вторичного дефекта межпредсердной перегородки

Носов А.Е., Байдина А.С., Ивашова Ю.А., Власова Е.М., Алексеев В.Б.

Жесткость артериального русла у пациентов с различными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Дружилова О.Ю., Дружилев М.А., Отмахов В.В., Андреева Е.С., Кузнецова Т.Ю.

Роль оценки жесткости артериальной стенки при прогнозировании атеросклероза сонной артерии у пациентов с абдоминальным ожирением

Ховаева Я.Б., Баталова А.А., Головской Б.В., Герасимова А.В.
Состояние крупных сосудов при избыточной массе тела и ожирении по данным ультразвукового исследования

Каретникова В.Н., Осокина А.В., Евсеева М.В., Калаева В.В., Груздева О.В., Кашталап В.В., Зыков М.В., Авраменко О.Е., Барбараш О.Л.

Формулы оценки функции почек при прогнозировании отдаленных сердечно-сосудистых исходов у больных инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом

Мухин Н.А., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Добросмыслов И.А., Милованова Л.Ю.

Уровень морфогенетического белка — фактора роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) в сыворотке крови как маркер эффективности терапии гиперфосфатемии связывающими фосфат препаратами при хронической болезни почек

Каракина М.Л., Шершнев В.Н.

Многофакторный анализ «генеалогических маркеров» у взрослых с первичными иммунодефицитами

Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Джулакян У.Л., Данишян К.И., Ковригина А.М., Глебова С.М., Луговская С.А., Дvirnyk В.Н., Хвастунова А.Н., Якутик И.А., Савченко В.Г.

Опыт изучения лимфомы красной пульпы селезенки

Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И.

Дифференциальная диагностика анемического синдрома при истинном железодефицитном состоянии и функциональном дефиците железа у больных с хроническими заболеваниями (злокачественными новообразованиями)

* * *

EDITORIAL

4 *Parfenov A.I., Akopova A.O., Shcherbakov P.L., Mikheeva O.M., Khomeriki S.G.*

Video capsule endoscopy is one more step towards improving the diagnosis of small intestinal diseases

ORIGINAL ARTICLES

9 *Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Uchasova E.G., Dyleva Yu.A., Fedorova N.V., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Barbarash O.L.*

Diagnostic value of the stimulating growth factor ST₂ during hospitalization for myocardial infarction

16 *Abdyzhaparova E.K., Dzhishambaev E.D., Usupbaeva D.A.*

Electrocardiogram readings in different degrees of secondary atrial septal defect

20 *Nosov A.E., Baydina A.S., Ivashova Yu.A., Vlasova E.M., Alekseev V.B.*

Arterial bed stiffness in patients with different cardiovascular risk factors

24 *Druzhilova O.Yu., Druzhilov M.A., Otmakhov V.V., Andreeva E.S., Kuznetsova T.Yu.*

Role of assessment of arterial wall stiffness in predicting carotid artery atherosclerosis in patients with abdominal obesity

29 *Khovaeva Ya.B., Batalova A.A., Golovskoy B.V., Gerasimova A.V.*

The status of large vessels in overweight and obesity according to ultrasound findings

35 *Karetnikova V.N., Osokina A.V., Evseeva M.V., Kalaeva V.V., Gruzdeva O.V., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Avramenko O.E., Barbarash O.L.*

Renal function estimation formulas in predicting long-term cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction concurrent with diabetes mellitus

41 *Mukhin N.A., Milovanov Yu.S., Kozlovskaya L.V., Dobrosmyslov I.A., Milovanova L.Yu.*

The serum level of the morphogenetic protein fibroblast growth factor 23 (FGF-23) as a marker for the efficiency of hyperphosphatemia therapy with phosphate-binding agents in chronic kidney disease

46 *Karakina M.L., Shershnev V.N.*

Multivariate analysis of genealogical markers in adults with primary immunodeficiencies

53 *Al-Radi L.S., Moiseeva T.N., Julhakyan H.L., Ntanishyan K.I., Kovrigina A.M., Glebova S.M., Lugovskaya S.A., Dvirnyk V.N., Khvastunova A.N., Yakutik I.A., Savchenko V.G.*

Experience in investigating splenic red pulp lymphoma

61 *Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Matveeva I.I.*

Differential diagnosis of anemia in true and functional iron deficiency in patients with chronic diseases (malignant tumors)

* * *

Левин М.Д., Коршун З., Мендельсон Г.

Двигательная функция двенадцатиперстной кишки в норме и при некоторых заболеваниях (гипотеза)

Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Парцваниа-Виноградова Е.В.

Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С

Латышева Т.В., Латышева Е.А., Мартынова И.А.

Место иммуноглобулинов для внутривенного введения в современной клинической практике: Привиджен — новый 10% иммуноглобулин

Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Яковенко А.В., Алдиярова М.А., Волошейникова Т.В., Григорьева Ю.В., Солуянова И.П.

Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тараповская А.В.

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения: описание клинического случая

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Перепанова Т.С.

Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов — 2015 г.»

ОБЗОРЫ

Стрижаков Л.А., Карпов С.Ю., Фолин В.В., Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л., Таранова М.В.

Поражение миокарда, ассоциированное с хроническим гепатитом С: клинические варианты и патогенетические звенья

Прохоренко Т.С., Саприна Т.В., Будеева С.В.

Перспективные маркеры риска развития и прогноза течения гестационного сахарного диабета

Воевода М.И., Иванова А.А., Шахтшнейдер Е.В., Овсянникова А.К., Михайлова С.В., Астракова К.С., Воевода С.М., Рымар О.Д.

Молекулярная генетика MODY

68 *Levin M.D., Korshun Z., Mendelson G.*

Duodenal motor function in health and some diseases: A hypothesis

75 *Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavii Yu.A., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V.*

The efficiency and safety of anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C

82 *Latysheva T.V., Latysheva E.A., Martynova I.A.*

A place of intravenous immunoglobulins in current clinical practice: Priven is a novel 10% immunoglobulin

88 *Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Ivanov A.N., Yakovenko A.V., Aldiyarova M.A., Volosheinikova T.V., Grigoryeva Yu.V., Soluyanov I.P.*

The cytoprotective drug rebamipide in therapy for inflammatory and erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract

CLINICAL NOTES

93 *Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O., Tarapovskaya A.V.*

Chronic cerebral circulatory insufficiency: A clinical case report

CLINICAL GUIDELINES

100 *Perepanova T.S.*

The 2015 Federal Clinical Guidelines for Antimicrobial Therapy and Prevention of Infections of the Kidney, Urinary Tract, and Male Genitals

REVIEWS

105 *Strizhakov L.A., Karpov S.Yu., Fomin V.V., Lopatkina T.N., Tanashchuk E.L., Taranova M.V.*

Myocardial injury associated with chronic hepatitis C: Clinical types and pathogenetic components

112 *Prokhorenko T.S., Saprina T.V., Budeeva S.V.*

Promising markers for the risk and prognosis of gestational diabetes mellitus

117 *Voevoda M.I., Ivanova A.A., Shakhshneider E.V., Ovsyannikova A.K., Mikhailova S.V., Astrakova K.S., Voevoda S.M., Ryamar O.D.*

Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young

Читайте в следующем номере:

- Кардиоваскулярная патология при ревматических заболеваниях
- Минеральная плотность костей у больных системной склеродермией
- Риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориатическим артритом

Видеокапсульная эндоскопия — еще один шаг на пути совершенствования диагностики болезней тонкой кишки

А.И. ПАРФЕНОВ, А.О. АКОПОВА, П.Л. ШЕРБАКОВ, О.М. МИХЕЕВА, С.Г. ХОМЕРИКИ

ГБУЗ Москвы «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить значение видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) в диагностике заболеваний тонкой кишки (ТК).

Материалы и методы. Обследовали 134 больных: 72 (53,7%) женщины и 62 (46,3%) мужчины. Средний возраст больных составил 41,48±9,33 года. В 1-ю группу включены 73 больных, обследование которых осуществлялось согласно алгоритму диагностики болезней ТК. Во 2-й группе 61 пациенту ВКЭ выполняли по направлениям из других лечебных учреждений.

Результаты. У больных 1-й группы патологические изменения ТК выявляли с помощью ВКЭ приблизительно в 4 раза чаще, чем у пациентов 2-й группы. ВКЭ дает возможность установить источники кровотечений, болезнь Крона и другие воспалительные заболевания, недоступные другим методам диагностики. Причинами скрытых кровотечений ТК и анемии могут быть артериовенозные мальформации, полипы и дивертикулы ТК, паразитарные инфекции и энтеропатия, ассоциированная с нестероидными противовоспалительными препаратами. При целиакии с помощью ВКЭ можно оценить протяженность атрофии слизистой оболочки ТК и выявлять нарушения ее целостности в форме эрозий и язв, свойственных ее рефрактерной форме.

Заключение. ВКЭ является высокоинформативным методом исследования ТК, но с учетом особенностей методики и высокой стоимости технического обеспечения выполнять ее рекомендуется в соответствии с предлагаемым алгоритмом диагностики.

Ключевые слова: видеокапсульная эндоскопия, алгоритм диагностики болезней тонкой кишки, анемия, болезнь Крона, кишечное кровотечение, целиакия.

Video capsule endoscopy is one more step towards improving the diagnosis of small intestinal diseases

A.I. PARFENOV, A.O. AKOPOVA, P.L. SHCHERBAKOV, O.M. MIKHIEVA, S.G. KHOMERIKI

Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Aim. To estimate the value of video capsule endoscopy (VCE) in the diagnosis of small intestine (SI) diseases.

Subjects and methods. A total of 134 patients, including 72 (53.7%) women and 62 (46.3%) men whose mean age was 41.48±9.33 years. Group 1 included 73 patients who were examined using an algorithm for the diagnosis of SI diseases, 61 patients underwent VCE by the referrals handed in other healthcare facilities. **Results.** In the patients of Group 1, pathological SI changes were revealed by VCE by almost 4 times more frequently than in those of Group 2. VCE provides a possibility of establishing the sources of bleeding, Crohn's disease, and other inflammatory diseases, which are inaccessible to other diagnostic methods. SI arteriovenous malformations, polyps, and diverticula, parasitic infections, and nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated enteropathy may be causes of obscure SI bleeding and anemia. In celiac disease, VCE may estimate the extent of SI mucosal atrophy and reveal its disintegration as erosions and ulcers, which are inherent in its refractory form. **Conclusion.** VCE is a highly informative method for examining the SI, but, in view of the specific features of its performance and the high cost of hardware, VCE is recommended to be performed in accordance with the proposed diagnostic algorithm.

Keywords: video capsule endoscopy, algorithm for the diagnosis of small intestinal diseases, anemia, Crohn's disease, intestinal bleeding, celiac disease.

АВМ — артериовенозная мальформация
БК — болезнь Крона
ВКЭ — видеокапсульная эндоскопия
ЖДА — железодефицитная анемия
КАГ — компьютерная ангиография
КС — колоноскопия
МКНЦ — Московский клинический научно-практический центр

МСКЭГ — мультиспиральная компьютерная энтерография
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
СО — слизистая оболочка
СОТК — СО тонкой кишки
ТК — тонкая кишка
УЗДГ — ультразвуковая доплерография
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

Диагностика болезней тонкой кишки (ТК) считается одной из наиболее сложных в клинике внутренних болез-

ней. Создание эндоскопических капсул сделало доступной визуализации всю ТК и более точно оценивать ее морфоло-

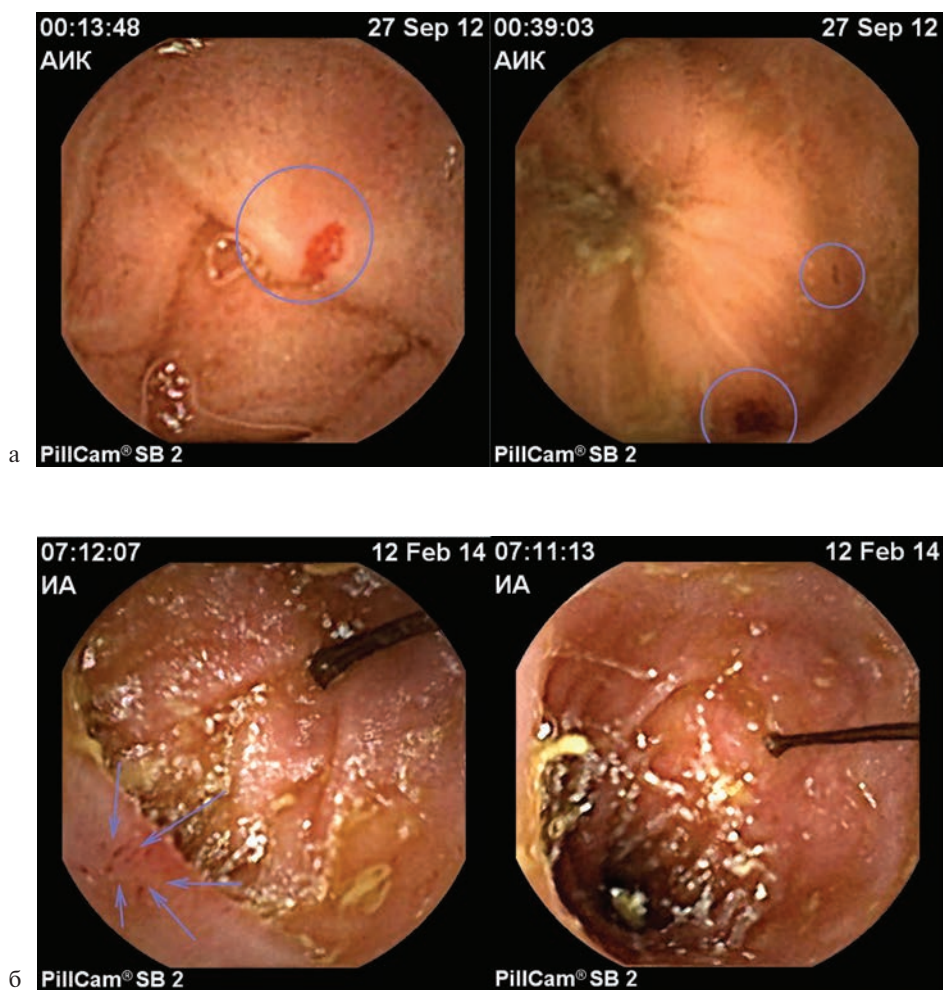


Рис. 2. Результаты ВКЭ при АВМ.

а — ангиодисплазия тощей кишки у больного с анемией неясного генеза; б — гельминтоз: в просвете кишки определяются токсокары, прикрепляющиеся головкой к стенке слизистой оболочки; рядом (показано стрелками) — геморрагические эрозии в месте прикрепления гельминтов.



К статье *А.И. Парфенова и соавт.* «Видеокапсульная эндоскопия — еще один шаг на пути совершенствования диагностики болезней тонкой кишки» (продолжение)

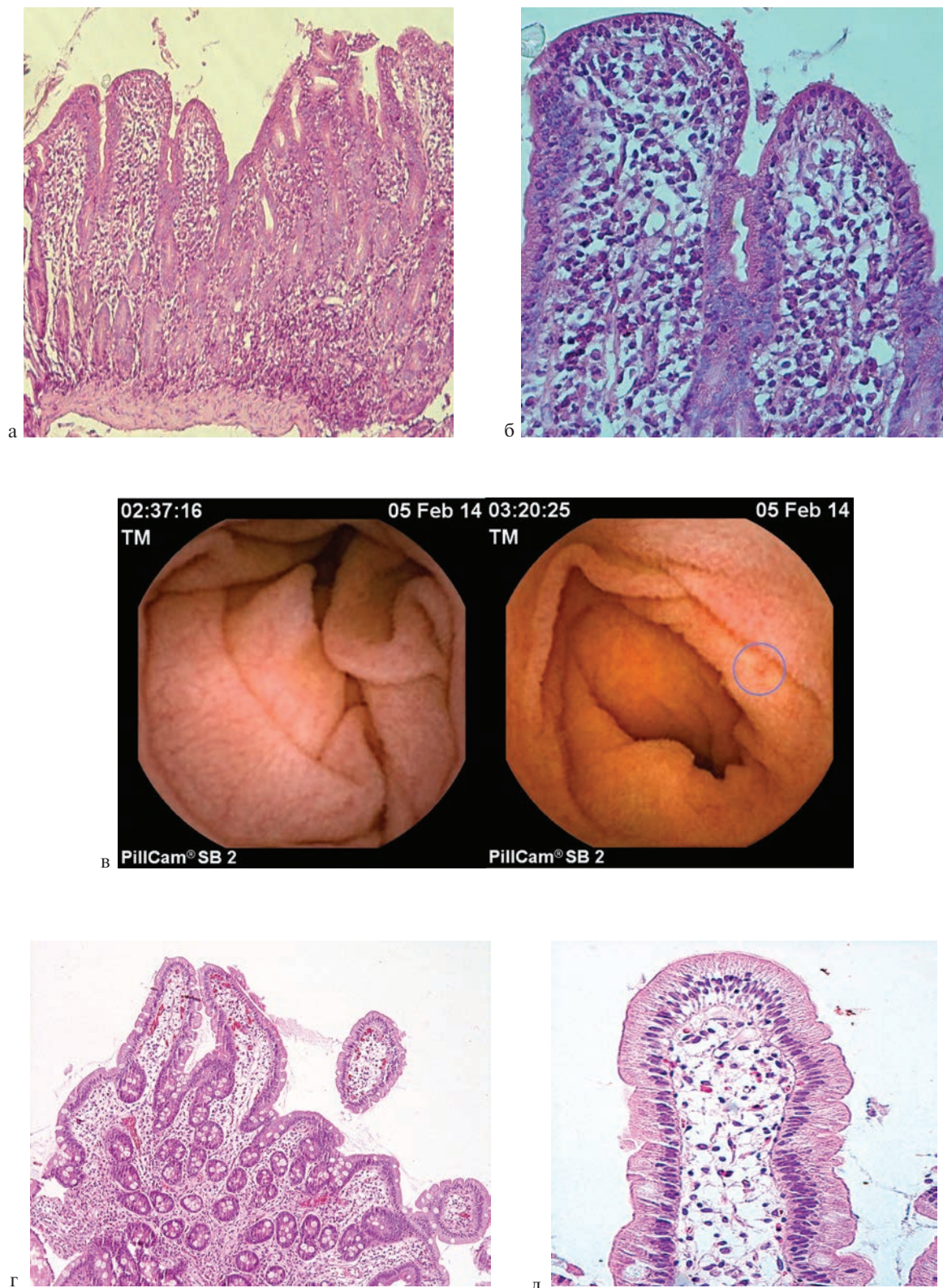


Рис. 3. Данные исследования СОТК больной целиакией.

а, б — микрофотографии до лечения, объяснение в тексте; в — ВКЭ: микроструктура СОТК сглажена, кромка складок неровная с «зазубринами», на стенках эрозии; г, д — микрофотографии через 9 мес после начала лечения: восстановление структуры кишечных ворсин и снижение количества межэпителиальных лимфоцитов, глубина крипт увеличена.



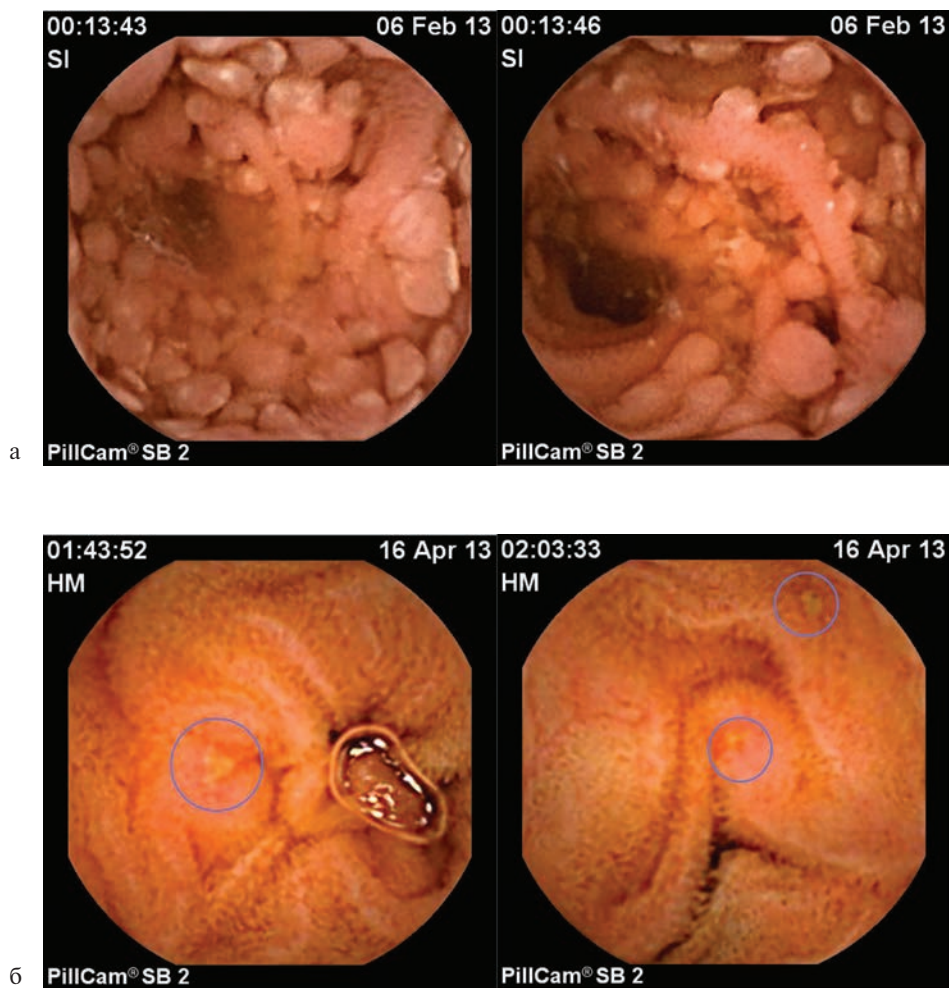
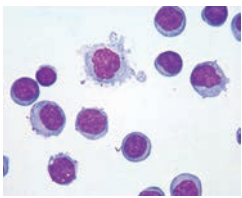
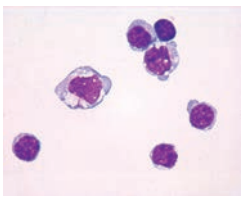
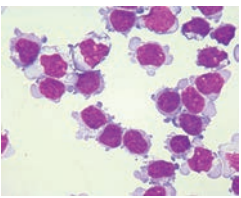
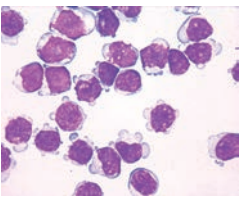
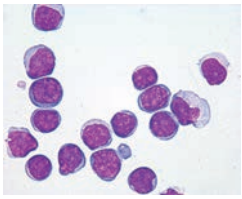
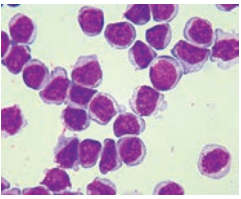
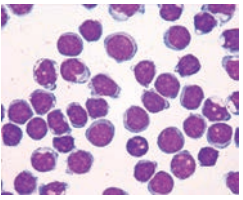
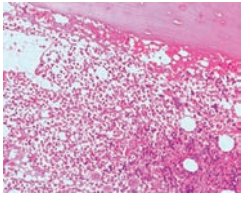
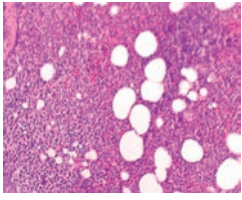
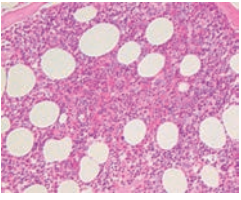
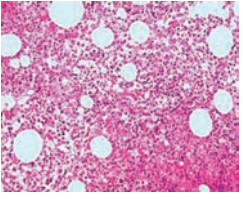
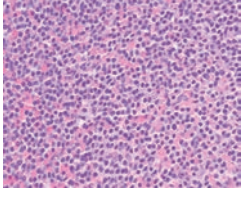
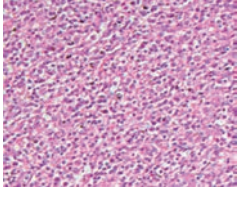
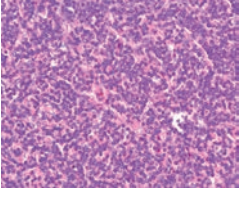
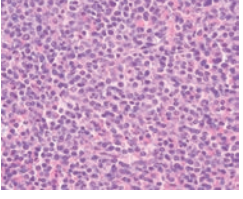


Рис. 4. Результаты ВКЭ при БК.

а — псевдополипоз; б — язвы подвздошной кишки (имеют характерный вид «выгрызенного яблока» вдоль гребня складок).

Материал	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Кровь. Лимфоидные клетки. Биочип, анти-CD19				
Селезенка. Лимфоидные клетки. Биочип, анти-CD19		Не исследовано		
Гистология КМ				
Гистология селезенки				

Морфология лимфоидных клеток

гическую характеристику на разных стадиях воспалительных заболеваний и опухолей, находить источники кровотечения и т.д. [1—3]. Тем не менее остаются диагностические трудности, связанные со сходством и неспецифичностью эндоскопических картин при различных нозологических формах энтеропатий. Кроме того, отсутствует алгоритм использования видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) в клинической практике с учетом особенностей ее выполнения и высокой стоимости технического обеспечения.

Цель нашего исследования заключалась в оценке клинической значимости ВКЭ в диагностике заболеваний ТК.

Материалы и методы

Обследовали 134 больных со свойственными патологии ТК симптомами, находившихся на обследовании и лечении в МКНЦ с января 2008 г. по январь 2015 г. В числе обследованных было 72 (53,7%) женщины и 62 (46,3%) мужчины в возрасте от 22 до 64 лет (в среднем $41,48 \pm 9,33$ года).

ВКЭ выполняли с помощью системы Given Imaging (Yokneam, Израиль) и Olympus (Япония), позволяющей при адекватной подготовке оценить эндоскопическую картину слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК). Исследование проводили после голодания больного в течение 8 ч без предварительного приема слабительных препаратов. После окончания исследования полученные данные анализировали со скоростью 8—10 кадров в секунду с использованием Rapid Reader (версия 5.0).

Объем применявшихся лабораторно-инструментальных исследований представлен на схеме алгоритма диагностики болезней ТК (рис. 1). По показаниям в программу обследования включали эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с биопсией СОТК, полученной из постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки, антеградную энтероскопию, колоноскопию (КС) с ретроградной илеоскопией, МСКЭГ, КАГ, УЗИ органов брюшной полости, УЗДГ.

Лабораторное исследование помимо обычных клинических анализов при наличии показаний предусматривало определение хромогранина А, иммуноглобулинов А, М, G и E, антител к глидину, тканевой трансглутаминазе, иерсиниям, шигеллам и сальмонеллам, а также фекального кальпротектина и панкреатической эластазы.

Результаты и обсуждение

Обследованных больных распределили на 2 группы. В 1-ю группу включили 73 больных, находившихся на стационарном лечении в клинических отделениях МКНЦ. Их обследование осуществлялось согласно алгоритму диагностики болезней ТК, показанному на схеме. Показаниями к выполнению ВКЭ служили оставшиеся диагностические трудности, несмотря на применение указанных в алгоритме методов исследования. Так, у 21 (28,8%) пациента осталась неустановленной причина кишечных кровотечений и железодефицитной анемии (ЖДА), у 24 (32,9%) — причина хронической рецидивирующей диареи с симптомами мальабсорбции, у 28 (38,3%) — причина анемии с диареей и болевым синдромом.

Сведения об авторах:

Акопова Анна Олеговна — м.н.с. отд-ния диагностики и реабилитации

Щербakov Петр Леонидович — д.м.н., проф., зав. отд. эндоскопии
Михеева Ольга Михайловна — д.м.н., проф., зав. отд-нием диагностики и реабилитации

Хомерики Сергей Германович — д.м.н., проф., зав. отд. патоморфологии

Во 2-ю группу включили 61 пациента, которым ВКЭ выполняли в МКНЦ по направлениям из других лечебных учреждений. При необходимости им проводили рентгенологическое исследование ТК, так как ВКЭ противопоказана при нарушениях проходимости ТК из-за высокого риска задержки капсулы в ее просвете.

В табл. 1 отражены патологические изменения ТК, выявленные с помощью ВКЭ. В 1-й группе они обнаружены у 64 (87,7%) больных. У 9 пациентов с анемией неясного генеза выявлены АВМ с признаками перенесенных кровотечений, явившиеся причиной ЖДА средней тяжести. У 2 больных причиной хронической ЖДА явился синдром Пейтца—Егерса с множественными полипами ТК, у 3 — дивертикулы ТК, осложненные воспалением и кровотечением. У 4 больных, принимавших в течение 2 лет нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), причиной ЖДА послужили эрозии (у 3) и эрозивно-язвенные поражения (у 1) ТК.

У 18 больных ЖДА с болями в животе и диареей обнаружены эрозии (у 4) или эрозивно-язвенные поражения (у 14) отдельных участков тощей или подвздошной кишки. С учетом клинических, лабораторных и рентгенологических данных у них установлена люминальная форма болезни Крона (БК) ТК. У 7 пациентов при ВКЭ обнаружены гельминты. У 9 больных наблюдались эндоскопические признаки атрофии СО тощей кишки, из них у 3 с эрозивно-язвенными изменениями. Выполненные в последующем биопсии СОТК подтвердили у них предположение о целиакии. Из 4 пациентов с отечной и гиперемированной СО подвздошной кишки у 1 с эрозиями причину илеита связали с недавно перенесенной иерсиниозной инфекцией, подтвержденной высоким титром антител к иерсиниям. У 2 больных сахарным диабетом 1-го типа, осложнившимся диареей и ЖДА легкой степени, при ВКЭ обнаружены множественные эрозии СОТК. После исключения острых кишечных инфекций, БК и целиакии у них установлена диабетическая энтеропатия.

Анализ клинических, лабораторно-инструментальных и видеоэндоскопических данных исследования ТК позволил установить у наших больных болезни, указанные в табл. 2. Из 73 больных 1-й группы с симптомами, свойственными патологии кишечника, у 64 (87,7%) установлены болезни ТК. Предположения о ее патологии не подтвердились у 3 больных с дивертикулами пищевода, у 2 больных с гастропатией, ассоциированной с НПВП, у 2 с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, у 1 с миелодиспластическим синдромом. У 1 больной с тяжелой гиполактазией СОТК также оказалась на всем протяжении без особенностей. Из 61 пациента 2-й группы СОТК по данным ВКЭ оказалась неизменной у 48 (78,5%). У остальных 13 (21,5%) с учетом клинических и лабораторно-инструментальных данных установлена БК (у 3), гельминтоз (у 3), дивертикулярная болезнь (у 2), АВМ (у 1) и полип (у 1).

Таким образом, у больных, обследование которых проводилось в соответствии с алгоритмом диагностики (1-я группа), патологические изменения ТК выявляли приблизительно в 4 раза чаще, чем у пациентов, направляемых на

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович — д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; 111123 Москва, ш. Энтузиастов, 86; e-mail: asfold@mail.ru

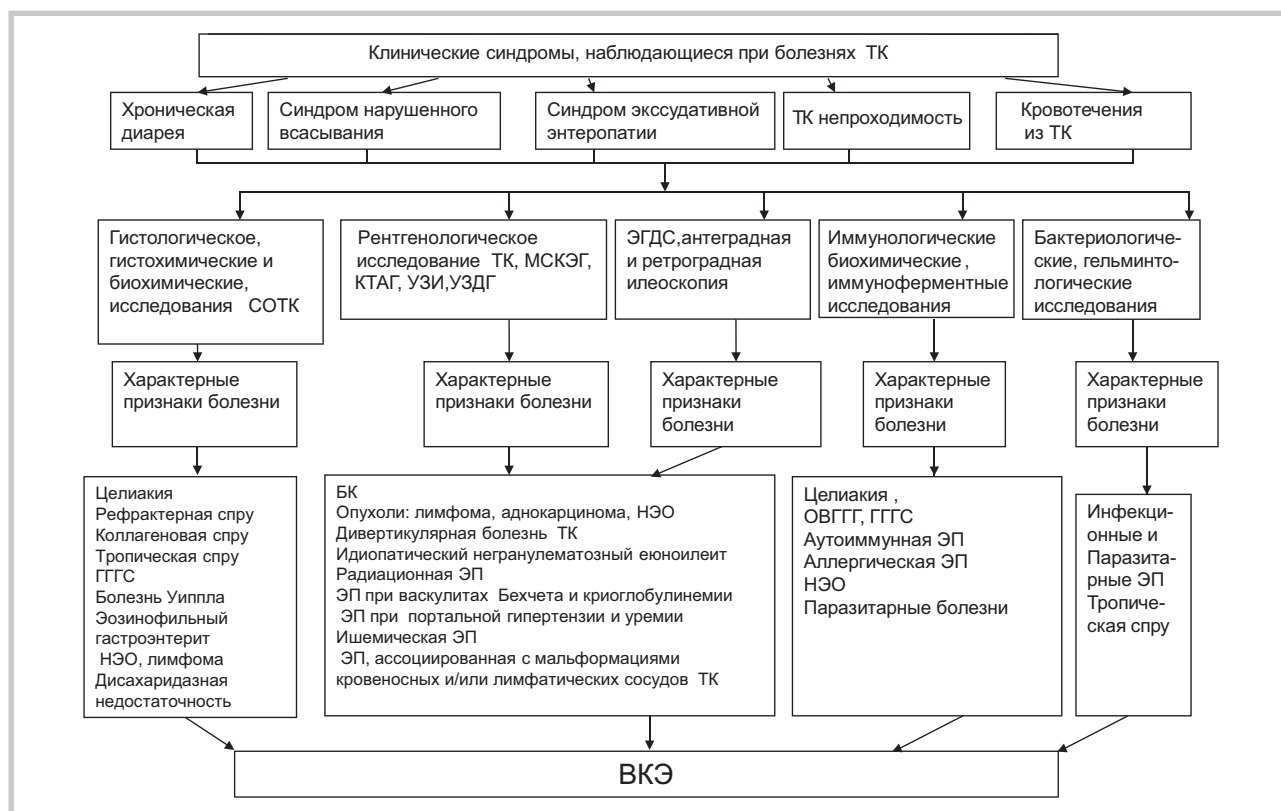


Рис. 1. Алгоритм диагностики болезней ТК.

ГГГС — гипогаммаглобулинемическая спру; КАГ — компьютерная ангиография; МСКЭГ — мультиспиральная компьютерная энтерография; НЭО — нейроэндокринная опухоль; ОВГГГ — переменная гипогаммаглобулинемия; УЗДГ — ультразвуковая доплерография; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЭП — энтеропатия.

Таблица 1. Патологические изменения СОТК, выявленные при ВКЭ

Патологические изменения СОТК	Частота выявления			
	1-я группа (n=73)		2-я группа (n=61)	
	абс.	%	абс.	%
Отек, гиперемия	34	46,7	9	14,8
Эрозии	10	13,7	4	6,5
Эрозии и язвы	14	19,2	1	1,6
Эрозии и язвы, признаки атрофии	3	4,1	0	0
Эндоскопические признаки атрофии	6	8,2	0	0
АВМ	9	12,3	1	1,6
Дивертикулы	7	9,6	2	3,3
Дивертикулит с признаками кровотечения	3	4,1	0	0
Полипоз (синдром Пейтца—Егерса), осложненный кровотечениями	2	2,7		
Полипы	3	4,1	1	1,6
Гельминты	7	9,6	3	5,0
Лимфангиэктазии	1	1,4	2	3,3
Нормальная эндоскопическая картина	9	12,3	44	72,1

Примечание. АВМ — артериовенозные мальформации.

ВКЭ в порядке обычного обследования (2-я группа). Тем не менее у 1/5 из них установлены болезни ТК.

Обсуждение

ВКЭ является высокоинформативным методом исследования ТК и благодаря безопасности и хорошей переносимости может иметь преимущества в определении ис-

точника кровотечений в связи с возможностью визуализации всех ее отделов. Так, в проведенном нами исследовании источниками кровотечения и, следовательно, ЖДА у 9 больных из 21 послужили АВМ, находящиеся за пределами возможностей ЭГДС и КС (см. рис. 2, а и далее на цв. вклейке). Действительно, по данным литературы, именно ангиодисплазия является причиной почти 50% всех кишечных кровотечений [3, 4].

Таблица 2. Болезни ТК, установленные с применением ВКЭ

Болезнь	Частота выявления			
	1-я группа (n=73)		2-я группа (n=61)	
	абс.	%	абс.	%
БК	18	24,7	3	5
Целиакия	9	12,3	0	0
Ассоциированная с НПВП энтеропатия	4	5,5	0	0
АВМ, осложненные кровотечением	9	12,3	1	1,6
Синдром Пейтца—Егерса, осложненный кровотечениями	2	2,7	0	0
Полипы ТК	3	4,1	1	1,6
Дивертикулярная болезнь ТК	7	9,6	2	3,2
Гельминтоз	7	9,6	3	5
Диабетическая энтеропатия	2	2,7	0	0
Иерсиниозный энтерит	3	4,1	3	5
Болезней ТК не выявлено	9	12,3	48	78,6
Всего	73	100	61	100

Результаты проведенного нами исследования указывают еще на две возможные причины анемии — гельминтозы и дивертикулы ТК. Гельминты обнаружены у 7 больных. У 3 пациентов гельминтоз явился причиной ЖДА, у остальных — причиной болей в животе и диареи.

В качестве примера приводим одно из клинических наблюдений.

Больной Г., 65 лет, поступил 04.02.13 с анемией для обследования с целью поиска источника кишечного кровотечения. Болен в течение года. При осмотре обращала внимание бледность кожи и слизистых оболочек. Отмечалось снижение уровня гемоглобина до 76 г/л, эритроцитов до $3 \cdot 10^6$ /л, гематокрита до 23,9% с гипохромией, микроцитозом, анизоцитозом, снижение уровня железа в сыворотке крови до 4 мкмоль/л.

В анализе кала реакция на скрытую кровь отрицательная, яйца глистов не обнаружены. При ЭГДС, УЗИ, МСКТ органов брюшной полости, грудной клетки, малого таза патологии не выявлено. По данным ВКЭ в тощей и подвздошной кишке, выявлены гельминты (см. рис. 2, б). Лабораторное исследование позволило установить токсокароз. Через 3 мес после лечения мебендазолом и препаратами железа увеличился уровень гемоглобина до 120 г/л. При контрольном обследовании в Центральном НИИ паразитологии токсокароз не обнаружен.

«Золотым стандартом» в диагностике целиакии является наличие атрофии ворсинок СО в проксимальном отделе ТК. От протяженности ее поражения зависит тяжесть синдрома нарушенного всасывания и других симптомов целиакии [2]. Как показало наше исследование, с помощью ВКЭ можно оценить протяженность и выявить осложнения, свойственные нелеченой целиакии. Видеокапсула позволяет рассматривать изображения под увеличением. В нашем исследовании у всех больных целиакией выявлены характерные эндоскопические маркеры: гребешковость, мозаичность, микромодулярность и сокращение складок, пальцеподобные ворсинки [5–7].

ВКЭ позволяет визуализировать всю ТК, обеспечивая оценку степени ее вовлечения, облегчая диагностику осложнений целиакии. В нашем исследовании у $1/3$ больных целиакией выявлены эрозии, язвы тощей кишки на фоне атрофии. По данным некоторых авторов, при проведении ВКЭ у 66,6% больных имелись патологические изменения

СОТК дистальнее проксимального отдела тощей кишки и у 11,1% — повреждения всей ТК. Существует связь между тяжестью симптомов целиакии, протяженностью и степенью поражения СОТК [5–9].

Следующее наблюдение подтверждает большое значение ВКЭ в диагностике осложнений у больных целиакией.

Больная М., 60 лет, поступила в МКНЦ 10.03.14 с жалобами на жидкий стул, снижение массы тела до 30 кг за последние 6 мес, схваткообразные боли в животе, уменьшающиеся после дефекации. При обследовании установлена целиакия (гистологическая картина соответствовала стадии Марш 3С). Соблюдение аглютеновой диеты оказалось неэффективным, в связи с чем назначен преднизолон (20 мг/кг). Самочувствие улучшилось, но при плановом снижении преднизолона вновь появились диарея, отеки голеней, стоп, боли в животе, снижение уровня гемоглобина до 10,6 г/дл, гипопропротеинемия (48,4 г/л), гипоальбуминемия (21,2 г/л), гипокалиемия (3 ммоль/л), гипокальциемия (1,8 ммоль/л). По данным ЭГДС признаки гастродуоденита. По данным биопсии СОТК кишечные ворсинки отсутствуют, крипты глубокие, десквамация поверхностного эпителия на большем протяжении, увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов, уменьшение числа бокаловидных клеток, усиление пролиферативной активности клеток, выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки. Заключение: картина соответствует целиакии на стадии Марш ПС (рис. 3, а, б).

Больной выполнена ВКЭ, по данным которой СОТК, начиная с двенадцатиперстной кишки, на всем протяжении атрофирована. В тощей кишке складки тонкие, листовидные, в подвздошной кишке — сильно уплощены, просвет в виде зияющей трубы. Микроструктура СО сильно атрофирована на всем протяжении кишки, содержит единичные эрозии (см. рис. 3, в). На основании полученных результатов установлена целиакия, рефрактерная форма с распространенной атрофией СОТК, синдром нарушенного всасывания III степени.

Улучшение наступило после добавления в программу лечения преднизолона в дозе 30 мг/сут с постепенным снижением до 15 мг и азатиоприна (100 мг/сут). Больная остается под наблюдением специалистов МКНЦ. При

контрольной биопсии СОТК отмечено отчетливое восстановление ее структуры (см. рис. 3, г, д).

ВКЭ принадлежит существенная роль в диагностике БК. Эндоскопическими признаками гранулематозного воспаления являются язвы, эритема, отек, отсутствие ворсинок на отдельных участках СО, стриктуры, трещины, псевдополипы, в редких случаях свищи [4, 10]. Подобные изменения встречались у обследованных нами 18 пациентов (рис. 4).

Приводим одно из клинических наблюдений.

Больная Ш., 24 года, поступила в МКНЦ 15.07.13 с жалобами на схваткообразные боли во всех отделах живота, без четкой связи с приемом пищи, жидкий стул до 8 раз в день, иногда с примесью крови, вздутие живота.

Заболела около 6 мес назад, когда стали беспокоить боли во всех отделах живота, жидкий стул. Обратилась в поликлинику. Состояние расценено как обострение хронического панкреатита, назначены ферментные препараты, спазмолитики. Боли и диарея уменьшились. Больная госпитализирована в МКНЦ. При осмотре обращала внимание болезненность при пальпации правых отделов живота.

Анализ крови без отклонений от нормы. УЗИ органов брюшной полости без патологии. ЭГДС: антральный гастрит, лимфангиоэктазии СО двенадцатиперстной кишки. Биопсия: умеренно выраженный дуоденит. КС: эрозии в правых отделах ободочной кишки. Анализ крови для выявления кишечных инфекций: антитела к лямблиям, сальмонеллам, шигеллам, иерсиниям не выявлены. Реакция кала на скрытую кровь и калпротектин положительная. Рентгенологическое исследование ТК: выраженная спастическая гиперкинезия. ВКЭ: геморрагический дуоденит, эрозии терминального отдела подвздошной кишки, эрозивный правосторонний колит.

Установлен диагноз: БК в форме илеоколита, впервые выявленная.

Следует иметь в виду, что при приеме НПВП могут возникать поражения СОТК, схожие с таковыми при БК [4]. В нашем исследовании ассоциированная с НПВП энтеропатия установлена у 4 (5,5%) больных, причем все они

обследовались по поводу анемии неясного генеза, у 2 из них анемия сочеталась с диареей. Приводим одно из клинических наблюдений.

Больная Ф., 54 года, поступила в МКНЦ 20.03.15 с жалобами на неоформленный стул с примесью крови, общую слабость, появившиеся месяц назад на фоне длительного приема ацетилсалициловой кислоты с целью «профилактики тромбозов». При обследовании в поликлинике выявлены снижение уровня гемоглобина до 100 г/л, железа в сыворотке крови до 5,2 мкмоль/л, эрозивный гастрит. После лечения ингибиторами протонного насоса эрозии СО желудка зажили, но улучшения не наступило. Направлена в МКНЦ для выполнения ВКЭ с целью продолжения поиска источника кровотечения. При ВКЭ во всех отделах ТК обнаружены эрозии с признаками состоявшегося кровотечения. Установлен диагноз: ассоциированная с НПВП энтеропатия. После отмены ацетилсалициловой кислоты, ингибиторов протонного насоса и препаратов железа наступило выздоровление.

Мы имели возможность также определить ценность ВКЭ в диагностике причины синдрома нарушенного всасывания. У 9 больных мальабсорбция объяснялась наличием дивертикулов ТК с развитием синдрома избыточного бактериального роста, у 10 — с гельминтами и у 2 — с диабетической энтеропатией.

Заключение

ВКЭ является хорошо переносимым, ценным методом диагностики и в настоящее время используется для поиска источников кровотечений, воспалительных заболеваний, опухолей, паразитарных инфекций и другой патологии. С учетом особенностей выполнения ВКЭ и высокой стоимости технического обеспечения ее рекомендуется использовать в соответствии с предлагаемым алгоритмом диагностики болезней ТК.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Щербakov П.Л. Успехи эндоскопии в диагностике и лечении болезней тонкой кишки. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):93-95.
2. Парфенов А.И. Современные подходы к диагностике и лечению энтеропатий. *Терапевтический архив*. 2014;86(2):4-12.
3. Uri Kopylov, Ernest G Seidman. Clinical applications of small bowel capsule endoscopy. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013;6:129-137. doi:10.2147/CEG.S48005.
4. Liu K, Kaffes AJ. Review article: the diagnosis and investigation of obscure gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(4):416-423. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04744.x.
5. Simon Bouchard, Mostafa Ibrahim, Andre Van Gossum Video capsule endoscopy: Perspectives of a revolutionary technique. *World J Gastroenterol*. 2014;20(46):17330-17344. doi:10.3748/wjg.v20.i46.17330.
6. Rokkas T, Niv Y. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(3):303-308. doi:10.1097/MEG.0b013e32834fa914.
7. Ciaccio EJ, Tennyson CA, Bhagat G, Lewis SK, Green PH. Quantitative estimates of motility from videocapsule endoscopy are useful to discern celiac patients from controls. *Dig Dis Sci*. 2012;57(11):2936-2943. doi:10.1007/s10620-012-2225-1.
8. Chang MS, Rubin M, Lewis SK, Green PH. Diagnosing celiac disease by video capsule endoscopy (VCE) when esophagogastroduodenoscopy (EGD) and biopsy is unable to provide a diagnosis: a case series. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:90. doi:10.1186/1471-230X-12-90.
9. Spada C, Riccioni ME, Urgesi R, Costamagna G. Capsule endoscopy in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(26):4146-4151. doi:10.3748/wjg.14.4146.
10. Kopylov U, Seidman EG. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(5):1155-1164. doi:10.3748/wjg.v20.i5.1155.

Поступила 21.12.2015

Диагностическое значение стимулирующего фактора роста ST_2 в госпитальном периоде инфаркта миокарда

О.В. ГРУЗДЕВА¹, О.Е. АКБАШЕВА², Е.Г. УЧАСОВА¹, Ю.А. ДЫЛЕВА¹, Н.В. ФЕДОРОВА¹,
В.Н. КАРЕТНИКОВА^{1,3}, В.В. КАШТАЛАП^{1,3}, О.А. БАРБАРАШ^{1,3}

¹ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия; ²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия; ³ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить содержание стимулирующего фактора роста (ST_2) и его взаимосвязь с клиническим течением инфаркта миокарда (ИМ) в динамике госпитального периода.

Материалы и методы. Обследовали 88 пациентов с ИМ, средний возраст которых составил $59 \pm 8,36$ года. На 1-е и 12-е сутки ИМ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом содержание ST_2 и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP). Контрольную группу составили 30 человек.

Результаты. На 1-е сутки госпитального периода ИМ концентрация ST_2 и NT-pro-BNP увеличивалась по сравнению с контролем в 2,4 и 4,5 раза соответственно, к 12-м суткам выявлено статистически значимое снижение уровня ST_2 , в то время как уровень NT-pro-BNP не изменился. В течение госпитального периода фиксировали осложнения ИМ, по наличию которых пациентов распределили на группы благоприятного и неблагоприятного течения ИМ. Содержание ST_2 при неблагоприятном исходе госпитального периода в 1-е сутки было в 2 раза выше, чем у больных с благоприятным течением ИМ, и 3,7 раза выше, чем в контрольной группе. На 12-е сутки в группах благоприятного и неблагоприятного течения ИМ наблюдалось снижение уровня маркера. В 1-е сутки ИМ уровень NT-pro-BNP у пациентов с неблагоприятным прогнозом был в 6,8 раза выше, чем в контроле, и 1,8 раза, чем в группе благоприятного течения. На 12-е сутки уровень NT-pro-BNP оставался повышенным в обеих группах. С помощью логистического регрессионного анализа выявлено, что определение ST_2 в комбинации с NT-pro-BNP увеличивает их диагностическую значимость (отношение шансов 1,92 при 95% доверительном интервале от 1,7 до 3,2; площадь под характеристической кривой 0,89; $p=0,004$).

Заключение. Более чувствительным показателем течения госпитального периода ИМ является уровень ST_2 по сравнению с NT-pro-BNP. Выявлена высокая диагностическая чувствительность и специфичность комбинированного использования ST_2 и NT-pro-BNP.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, госпитальный период, стимулирующий фактор роста ST_2 , N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP).

Diagnostic value of the stimulating growth factor ST_2 during hospitalization for myocardial infarction

O.V. GRUZDEVA¹, O.E. AKBASHEVA², E.G. UCHASOVA¹, YU.A. DYLEVA¹, N.V. FEDOROVA¹, V.N. KARETNIKOVA^{1,3},
V.V. KASH TALAP^{1,3}, O.L. BARBARASH^{1,3}

¹Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; ²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; ³Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia

Aim. To determine the concentration of the stimulating growth factor ST_2 and its relationship to the clinical course of myocardial infarction (MI) over time during hospitalization.

Subjects and methods. Eighty-eight MI patients whose mean age was 59 ± 8.36 years were examined. On days 1 and 12 of MI, the serum levels of ST_2 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were determined by ELISA. A control group consisted of 30 people.

Results. On day 1 of hospitalization for MI, the concentrations of ST_2 and NT-proBNP were higher 2.4 and 4.5 times, respectively, than those in the controls; by day 12, there was a statistically significant decrease in the level of ST_2 while that of NT-proBNP was unchanged. During hospitalization, the investigators recorded MI complications, according to which the patients were divided into favorable and unfavorable MI groups. On day 1 of hospitalization, the level of ST_2 in the patients with unfavorable MI was twice higher than in those with favorable MI and 3.7 times higher than in the control group. On day 12, both favorable and unfavorable MI groups showed a reduction in the level of the marker. On day 1 of MI, the concentration of NT-proBNP in the patients with a poor prognosis was 6.8 times greater than in the controls and 1.8 times more than in the patients with a good prognosis. On day 12, NT-proBNP levels remained elevated in both groups. Logistic regression analysis revealed that the determination of ST_2 in combination with NT-proBNP increased their diagnostic significance (odds ratio, 1.92; 95% CI, 1.7—3.2; area under characteristic curve, 0.89; $p=0.004$).

Conclusion. The level of ST_2 was a more sensitive indicator of hospitalization for MI than that of NT-proBNP. The combined use of ST_2 and NT-proBNP was found to have a high diagnostic sensitivity and specificity.

Keywords: myocardial infarction; hospitalization; stimulating growth factor ST_2 ; N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP).

АГ — артериальная гипертония
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 АСК — ацетилсалициловая кислота
 ДИ — доверительный интервал
 ИЛ — интерлейкин
 ИМ — инфаркт миокарда
 КМЦ — кардиомиоциты
 ЛЖ — левый желудочек
 ОСН — острая сердечная недостаточность
 ОШ — отношение шансов
 РПИС — ранняя постинфарктная стенокардия

СН — сердечная недостаточность
 СРБ — С-реактивный белок
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
 АУС — площадь под характеристической кривой
 NT-pro-BNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида
 ROC — характеристическая кривая
 ST₂ — стимулирующий фактор роста

Инфаркт миокарда (ИМ) сопровождается структурными и геометрическими изменениями сердца [1]. Раннее ремоделирование характеризуется растяжением и истончением миокарда, дилатацией левого желудочка (ЛЖ) и приобретением им сферической формы. Резкое растяжение жизнеспособного миокарда поддерживает насосную функцию в условиях уменьшения сокращающейся части миокарда [1]. При поражении более 20% массы ЛЖ компенсация неадекватна. Традиционным показателем растяжения кардиомиоцитов (КМЦ) и развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) является N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) [2–4]. Однако его широкое применение ограничивают биологическая вариация показателя, зависимость от пола, возраста, индекса массы тела. Содержание NT-pro-BNP может изменяться и при других патологиях, например, при инфекционных заболеваниях, болезнях почек [5].

Более перспективным маркером раннего ремоделирования миокарда может быть новый, еще малоизученный стимулирующий фактор роста ST₂, экспрессирующийся на КМЦ [3], которые испытывают биомеханическое напряжение [6]. ST₂ является представителем семейства рецепторов интерлейкина (ИЛ) 1. Главная функция ST₂ — потенцирование ИЛ-33, оказывающего антигипертрофическое и антифиброзирующее влияние на КМЦ в

условиях биомеханического растяжения [7, 8]. Однако резкое увеличение уровня ST₂ при повреждении сопровождается ингибированием благоприятных антигипертрофических эффектов ИЛ-33. Изучение роли ST₂ в госпитальном периоде при ИМ может иметь существенное значение для прогнозирования течения госпитального периода и развития осложнений [3, 8, 9].

Цель исследования: определить содержание ST₂, его взаимосвязь с уровнем NT-pro-BNP и клиническим течением ИМ в динамике госпитального периода.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Обязательным условием включения пациента в исследование явилось подписанное им информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: наличие ИМ с подъемом сегмента ST в пределах 24 ч до поступления в клинику без возрастных ограничений.

Критерии исключения: ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование, терминальная стадия почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин), сахарный диабет и диабетические комы в анамнезе, известная онкологическая патология, а также наличие других заболеваний, значительно сокращающих продолжительность жизни (в том числе системные заболевания соединительной ткани).

Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST устанавливали согласно рекомендациям ВНОК (РКО) от 2007 г.: наличие болевого синдрома ангинозного характера за грудиной продолжительностью 20 мин и более; подъем сегмента ST на 0,1 мВт в двух смежных отведениях и более или появление полной блокады левой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме; повышение уровня тропонина Т более 0,1 нг/мл.

Для верификации диагноза достаточным считали наличие как минимум 2 критериев, обязательным из которых являлось повышение биохимических маркеров некроза миокарда. Класс тяжести ИМ определяли по классификации Killip (1967).

В исследование включили 88 больных ИМ с подъемом сегмента ST, поступивших в стационар в течение 24 ч от начала клинических проявлений в период одного календарного года. Клинико-анамнестическая характеристика представлена в табл. 1.

Среди пациентов преобладали мужчины, в анамнезе больных чаще фиксировали АГ, курение, стенокардию, отягощенную

Сведения об авторах

Акбашева Ольга Евгеньевна — д.м.н., проф. каф. биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО СибГМУ

Учасова Евгения Геннадьевна — к.м.н., с.н.с. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ

Дылева Юлия Александровна — м.н.с. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ

Федорова Наталья Васильевна — аспирант НИИ КПССЗ, н.с. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

Каретникова Виктория Николаевна — д.м.н., зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА

Капиталов Василий Васильевич — к.м.н., зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

Барбараш Ольга Леонидовна — д.м.н., проф., директор НИИ КПССЗ, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА

Контактная информация:

Груздева Ольга Викторовна — д.м.н., зав. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ; 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(384)264-0553; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Абс. число	%
Пол (мужской)	64	72,72
АГ в анамнезе	68	77,3
Курение	60	68,2
Отягощенный по ишемической болезни сердца семейный анамнез	22	25
Гиперхолестеринемия	26	29,5
Клинические проявления стенокардии до развития ИМ	38	43,2
ИМ в анамнезе	12	13,6
Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторные ишемические атаки в анамнезе	8	9,1
Характеристики ИМ:		
Q-образующий	72	81,8
Q-необразующий	16	18,2
Локализация ИМ:		
задняя стенка ЛЖ	35	39,8
задняя стенка ЛЖ с захватом правого желудочка	19	21,6
передняя стенка ЛЖ	34	38,6
Осложнения в госпитальный период ИМ		
ОСН (по Killip):		
I класс	66	75
II класс	16	18,2
III класс	2	2,3
IV класс	2	2,3
Нарушения ритма сердца	2	2,3
Ранняя постинфарктная стенокардия	8	9,1
Сопутствующая патология:		
хронический бронхит	20	22,7
язвенная болезнь в стадии ремиссии	18	20,5
хронический пиелонефрит	22	25
Терапевтическое и хирургическое лечение пациентов:		
β-адреноблокаторы	68	77,3
ингибиторы АПФ	76	86,4
блокаторы кальциевых каналов	75	85,2
диуретики	30	34,1
нитраты	13	14,7
АСК	87	98,9
гепарин	87	98,9
клопидогрел	81	92,1
статины	88	100
тромболитическая терапия	8	9,1
ЧКВ	80	90,9

Примечание. ОСН — острая сердечная недостаточность; АСК — ацетилсалициловая кислота; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АГ — артериальная гипертензия; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) наследственность. У обследованных пациентов чаще регистрировали случаи появления Q-образующего ИМ передней и задней стенки ЛЖ. В структуре осложнений ИМ в госпитальном периоде более чем у 50% пациентов не выявлены признаки ОСН (I класс по Killip), реже встречались II и III классы ОСН по Killip. Кардиогенный шок (ОСН IV класс) за время госпитализации развился у 2 больных. У 2 пациентов регистрировали нарушения ритма сердца и проводимости; ранняя постинфарктная стенокардия (РПИС) встречалась у 8 пациентов.

Лечение больных ИМ проводили с учетом рекомендаций ВНОК (РКО) 2007 г. Пациентам в отсутствие противопоказаний в период пребывания в стационаре назначали комбинированную коронароактивную, антитромботическую терапию, включающую АСК, клопидогрел, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антиангинальные препараты в соответствии со стандартной практикой (см. табл. 1). Статины принимали 88 человек.

В качестве реперфузионной терапии у пациентов применяли первичное ЧКВ на артерии, определяющий развитие ИМ, и системный тромболитизис стрептокиназой в дозе 1,5 млн МЕ.

На 1-е и 12-е сутки ИМ в сыворотке крови определяли концентрацию ST₂ и NT-pro-BNP иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм Presage ST₂ assay (Critical Diagnostics, США) и Biomedica (Словакия) соответственно. Контрольную группу составили 30 человек, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. и SPSS 17.0 for Windows. Результаты представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей. Использовали непараметрические критерии Манна—Уитни и Вилкоксона для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной

вероятностью. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Выявление наиболее информативных показателей в оценке развития ИМ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) проводили методом пошагового логистического регрессионного анализа и построением характеристической (ROC) кривой с определением ее площади (AUC).

Результаты

На 1-е сутки госпитального периода ИМ концентрация ST_2 и NT-pro-BNP увеличивалась по сравнению с контрольной группой в 2,4 раза: 44,75 (24,90; 93,56) нг/мл ($p=0,002$) и 18,81 (15,12; 21,03) нг/мл, в 4,5 раза: 36,84 (24,09; 89,26) фмоль/мл ($p=0,000$) и 8,23 (5,61; 11,12) фмоль/мл соответственно.

К 12-м суткам выявлено статистически значимое снижение уровня ST_2 в 2,5 раза: 17,82 (15,30; 23,25) нг/мл; $p=0,001$, в то время как уровень NT-pro-BNP статистически значимо не изменялся (рис. 1).

При корреляционном анализе выявлена прямая зависимость между уровнем ST_2 и NT-pro-BNP в целом по группе на 1-е ($R=0,50$; $p=0,001$) и 12-е ($R=0,55$; $p=0,0002$) сутки ИМ (рис. 2).

Структура госпитальных осложнений при ИМ представлена в табл. 1 и характеризовалась наличием ранней постинфарктной стенокардии, нарушением ритма сердца и клиническими проявлениями ОН (II–IV класс по Killip). В зависимости от течения госпитального периода всех пациентов распределили на группы благоприятного ($n=58$) и неблагоприятного ($n=30$) течения заболевания, в которых провели сравнительный анализ уровней ST_2 и NT-pro-BNP (табл. 2).

Концентрация ST_2 при неблагоприятном течении госпитального периода в 1-е сутки была в 2 раза выше, чем у больных с благоприятным течением заболевания. При благоприятном течении ИМ содержание ST_2 увеличивалось в 1,9 раза, а при неблагоприятном — в 3,7 раза по сравнению с контролем (см. табл. 2). На 12-е сутки от начала ИМ уровень ST_2 статистически значимо снижался у пациентов обеих групп до контрольных значений.

В отличие от ST_2 концентрация NT-pro-BNP оказалась одинаково высокой как при благоприятном, так и при неблагоприятном течении госпитального периода до 12-х суток исследования. Максимальное увеличение содержания NT-pro-BNP в 6,8 раза выявлено у пациентов с неблагоприятным течением в 1-е сутки заболевания.

В зарубежной научной литературе рекомендуется использовать концентрацию ST_2 выше 35 нг/мл как индикаторный показатель развития неблагоприятных исходов при ССЗ. В связи с этим на следующем этапе нашего исследования проанализированы клиничко-анамнестические особенности пациентов с уровнем ST_2 меньше (1-я группа) и больше (2-я группа) критического значения 35 нг/мл. В группе пациентов с концентрацией ST_2 выше 35 нг/мл согласно клиничко-анамнестической характеристике чаще встречались осложнения в госпитальном периоде — ИМ (44,6%), сахарный диабет (23%). Среди больных с уровнем ST_2 меньше 35 нг/мл число неблагоприятных факторов и госпитальных осложнений было существенно меньше.

Однако при индивидуальном анализе данных наших пациентов выявлено, что у 5 (15,6%) больных с неблаго-

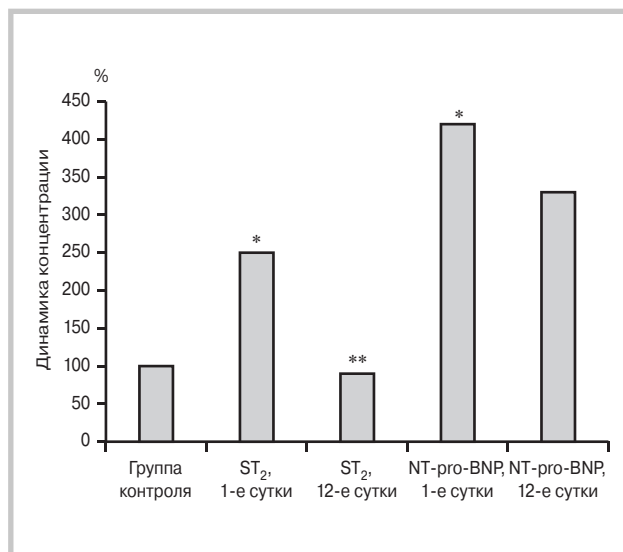


Рис. 1. Концентрация ST_2 и NT-pro-BNP в плазме крови у пациентов на 1-е и 12-е сутки ИМ.

Различия * — с группой контроля; ** — параметров на 12-е сутки статистически значимы ($p < 0,05$).

приятным прогнозом концентрация ST_2 меньше 35 нг/мл, в то время как у 31 (55,4%) пациента с благоприятным прогнозом уровень ST_2 , напротив, больше 35 нг/мл. Вероятно, данное несоответствие может быть связано с изменением других факторов, связанных с повышением растяжимости миокарда, внутрисердечного объема и давления, в частности с NT-pro-BNP.

Результаты определения концентрации NT-pro-BNP в зависимости от уровня ST_2 представлены в табл. 3. Показано, что в 1-е сутки концентрация NT-pro-BNP максимально (в 6,7 раза по сравнению с контролем) увеличивалась у больных с концентрацией ST_2 выше 35 нг/мл. Вместе с тем при умеренном увеличении концентрации ST_2 (менее 35 нг/мл) наблюдалось также повышение уровня NT-pro-BNP, хотя и в меньшей степени — в 4,6 раза по сравнению с контролем. К 12-му дню уровень NT-pro-BNP оставался повышенным в обеих группах и существенно не различался между ними (см. табл. 3).

С помощью логистического регрессионного анализа выявлено, что увеличение концентрации ST_2 повышало риск развития осложнений в госпитальный период в 1,7 раза (ОШ 1,7 при 95% ДИ от 1,6 до 2,8; AUC 0,78; $p=0,003$), чувствительность 76,9%, специфичность 69,4%. В то же время повышение уровня NT-pro-BNP сопровождалось увеличением риска развития неблагоприятного исхода лишь в 1,2 раза (ОШ 1,2 при 95% ДИ от 1,1 до 1,6; AUC 0,69; $p=0,034$), при этом не отличаясь высокой диагностической чувствительностью (69,6%) и специфичностью (65,3%).

Определение уровня ST_2 в комбинации с NT-pro-BNP увеличивает их диагностическую значимость (ОШ 1,92 при 95% ДИ от 1,7 до 3,2). При сочетанном использовании этих показателей, определенных в ранние сроки развития ИМ, повышается качество модели: чувствительность 81%, специфичность 72%, AUC 0,86.

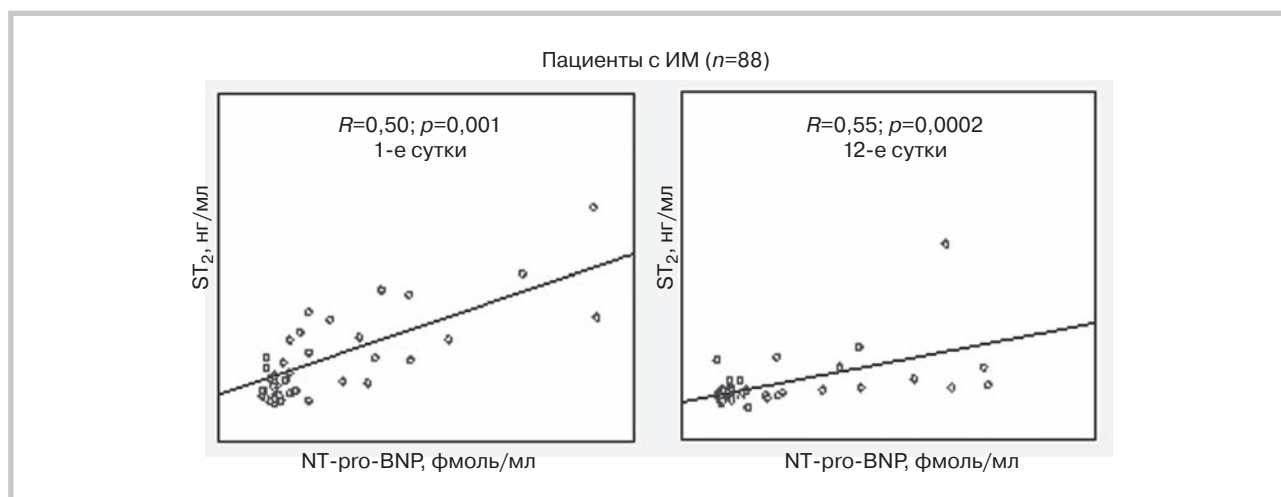


Рис. 2. Корреляция между концентрацией ST₂ и NT-pro-BNP у пациентов с ИМ.

Таблица 2. Концентрация ST₂ и NT-pro-BNP в плазме крови у пациентов с ИМ в динамике госпитального периода

Параметр	Группа контроля (n=30)	Благоприятный исход ИМ (n=58)		Неблагоприятный исход ИМ (n=30)	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
ST ₂ , нг/мл	18,81 (15,12; 21,03)	35,45 (24,44; 53,79)*	17,00 (14,78; 20,84)**	69,99 (45,87; 216,20)*.#	20,20 (16,47; 39,78)**
NT-pro-BNP, фмоль/мл	8,23 (5,61; 11,12)	33,45 (24,34; 55,38)*	26,35 (16,68; 67,76)	56,14 (19,03; 187,90)***	41,66 (17,65; 161,65)

Примечание. Различия * — с группой контроля; ** — параметров на 12-е сутки; # — параметров между пациентами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом статистически значимы (p<0,05).

Таблица 3. Концентрация NT-pro-BNP у пациентов с ИМ в динамике госпитального периода

Параметр	Группа контроля (n=30)	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=56)	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
NT-pro-BNP, фмоль/мл	8,23 (5,61; 11,12)	38,17 (17,14; 38,30)	44,77 (14,78; 39,09)	55,96 (24,34; 56,90)*	51,65 (18,50; 67,76)

Примечание. * — статистически значимые (p<0,05) различия параметров между пациентами 1-й и 2-й групп.

Обсуждение

ИМ сопровождается механической деформацией КМЦ, которая может иметь адаптивный и дезадаптивный характер, приводя к ХСН [1]. В ответ на увеличение напряжения стенок желудочков сердца, повышение внутрисердечного объема и давления КМЦ начинают синтезировать такие факторы, как NT-pro-BNP и ST₂ — показатели растяжения миокарда [3].

В нашем исследовании показано, что в 1-е сутки манифестации ИМ у больных концентрация NT-pro-BNP возрастает в 4,5 раза (см. рис. 1) и остается повышенной до 12-х суток исследования. Эти результаты согласуются с экспериментальными данными. Показано, что при искусственно вызванном инфаркте у мышей уровень транскрипции гена *BNP* в области инфаркта увеличивается примерно в 5 раз в течение последующих 48 ч и остается таковым в течение последующих 3—4 нед [10]. Способность КМЦ вырабатывать NT-pro-BNP рассматривается

как адаптивная реакция на повреждение. NT-pro-BNP является антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышает натрийурез и диурез, вызывает вазодилатацию, снижает пред- и посленагрузку на сердце, артериальное давление, оказывает антиишемическое действие [11]. NT-pro-BNP является чувствительным к ишемии биологическим маркером, который секретируется при повреждении миокарда до появления в крови тропонинов и отражает нарушение структуры и функции миокарда [2, 4]. При неблагоприятном течении заболевания (РПИС, нарушении ритма, рецидивы ИМ и ОСН IIIV класса по Killip) концентрация NT-pro-BNP возрастала еще больше — в 6,8 раза относительно контрольных значений. Помимо механического растяжения желудочков предполагается наличие других механизмов, стимулирующих выработку NT-pro-BNP: эпизодов ишемии различной локализации, нарушений ритма, гипертрофии миокарда, дисфункции эндотелия [11]. Однако как показатель неблагоприятного течения ИМ NT-pro-BNP имел низкую

диагностическую чувствительность и специфичность, повышая риск развития осложнений лишь в 1,2 раза.

Более высокую чувствительность к развитию неблагоприятных прогнозов имел ST_2 . При его повышении в 1-е сутки риск развития неблагоприятного течения ИМ возрастал в 1,7 раза. При благоприятном течении ИМ содержание ST_2 увеличивалось в 1,9 раза, а при неблагоприятном — в 3,7 раза относительно контроля (см. табл. 2). Повышенные уровни ST_2 могут быть связаны с увеличением синтеза ST_2 в КМЦ и фибробластах вследствие биомеханического напряжения [3, 12, 13].

ST_2 — член суперсемейства рецепторов интерлейкина-1 — существует в двух формах — трансмембранный рецептор (ST_2L) и растворимый рецептор-ловушка (sST_2). Лигандом ST_2 является ИЛ-33, который способствует уменьшению процессов фиброобразования и гипертрофии в тканях, испытывающих механическую нагрузку. Умеренное увеличение концентрации ST_2 носит, вероятно, защитный характер, что проявляется у больных с благоприятным течением заболевания [3, 8]. Однако при выраженном повышении уровня ST_2 развиваются неблагоприятные эффекты. Известно, что трансмембранная форма защищает миокард от перегрузки, в то время как растворимая форма ST_2 препятствует этому защитному механизму, связывая ИЛ-33, и блокирует его кардиопротекторное действие [3, 14]. Вероятно, увеличение концентрации ST_2 при неблагоприятном течении ИМ связано с повышением содержания растворимой формы маркера, образующейся при повреждении КМЦ. В то же время при ИМ происходит активация гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа, являющегося необходимым условием для рубцевания зоны некроза и способствующего увеличению уровня ST_2 [8, 15]. Увеличение концентрации стимулирующего фактора, по-видимому, обусловлено выраженной декомпенсацией гемодинамики и активацией провоспалительного статуса в условиях ишемии/реперфузии [7].

К 12-м суткам ИМ концентрация ST_2 снижалась до контрольных значений, при этом стирались различия между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом ИМ. Динамика изменений ST_2 отчасти похожа на динамику С-реактивного белка (СРБ): ранее показано, что в остром периоде ИМ уровень СРБ резко повышается, к 12-м суткам наблюдается снижение данного маркера. Это указывает на их общую воспалительную природу. Эти результаты согласуются с данными исследования Е. Weinberg и соавт. [16], выполненного на экспериментальной модели ИМ (*in vivo*) у мышей линии

C57/BL6J. Путем перевязки коронарной артерии показано, что максимальная индукция транскрипции ST_2 в КМЦ происходит через 2 ч, сохраняется в течение 9 ч и затем через 15 ч снижается.

По данным зарубежных исследований, пороговый уровень ST_2 у пациентов с ХСН составляет 35 нг/мл, выше которого резко повышается риск смерти в течение 1 года [8, 9, 13]. Эти результаты аналогичны данным Р. Kohli и соавт. [9], которые показали, что высокий уровень ST_2 (>35 нг/мл) у пациентов с острым коронарным синдромом прогнозировал в 3 раза более высокий риск смерти от ССЗ и развития сердечной недостаточности (СН) в течение 30 дней и 1 года. Представляло интерес изучение подобной закономерности на когорте пациентов с ИМ. В нашей работе неблагоприятные исходы раннего периода ИМ не ассоциировались с уровнем ST_2 выше 35 нг/мл, поскольку осложнения имелись в группе пациентов с концентрацией маркера как ниже (15,5%), так и выше (55,4%) этой границы. Вероятно, определяющее значение имеет не только уровень ST_2 , но и наличие других факторов, в частности увеличение концентрации NT-про-BNP. Действительно, сочетанное использование этих двух маркеров существенно повышало диагностическую чувствительность и специфичность прогнозирования риска развития неблагоприятного течения. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования М. Sabatine и соавт. [13], в котором неблагоприятный исход в течение 30 сут наблюдения отмечался при высоких уровнях обоих маркеров (риск смерти или развития СН в 6,5 раза выше). При построении ROC-кривой, в которой использовали уровни NT-про-BNP и ST_2 , прогнозирование сочетанной смертности от ССЗ или СН значительно улучшилось (AUC 0,78 при 95% ДИ от 0,74 до 0,83; $p=0,0025$).

Заключение

Таким образом, более чувствительным показателем течения госпитального периода ИМ является концентрация ST_2 по сравнению с традиционным NT-про-BNP. Увеличение концентрации ST_2 в 1-е сутки сопровождается неблагоприятным течением госпитального периода ИМ: прогрессирующей стенокардией, нарушениями ритма сердца, рецидивами ИМ и клиническими проявлениями ОСН (II—IV класс по Killip). Диагностическая чувствительность ST_2 возрастает при комбинировании с NT-про-BNP.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Opie L, Commerford P, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodeling. *Controvers. Cardiol.* 2006;367:33-44. doi:10.1016/s0140-6736(06)68074-4.
- Gravning J, Smedsrud MK, Omland T, Eek C, Skulstad H, Aaberge L, Bendz B, Kjekshus J, Morkrid L, Edvardsen T. Sensitive troponin assays and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis. *Am Heart J.* 2013;165(5):716-724. doi:10.1016/j.ahj.2013.02.008.
- Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Di Nunzio D, Moncelli M, Iacoviello M, Scicchitano PA. Novel Cardiac Biomarker: ST_2 : A Review. *Molecules.* 2013;18:15314-15328. doi:10.3390/molecules181215314.
- Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Шафранская К.С., Зыков М.В., Груздева О.В., Поликутина О.М., Кашталап В.В. Воз-

- возможность использования п-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пропептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2012;3(95):12-18.
5. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(7):286-289.
doi:10.5830/CVJA-2013-055.
 6. Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastelein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol*. 2007;179(4):2551-2555.
doi:10.4049/jimmunol.179.4.2551.
 7. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, Shaw LK, Neely ML, Adams KF, Whellan DJ, Donahue MP, Ahmad T, Kitzman DW, Pina IL, Zannad F, Kraus WE, O'Connor CM. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure association with functional capacity and long-term outcomes. *Circulation: Heart Fail*. 2013;6:1172-1179.
doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207.
 8. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, Lee RT. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:2186-2190.
doi:10.1161/01.cir.0000127958.21003.5a.
 9. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS, Murphy SA, Braunwald E, Lee RT, Morrow DA. Role of ST2 in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome in the MERLIN-TIMI 36 Trial. *Clin Chem*. 2012;58(1):257-266.
doi:10.1373/clinchem.2011.173369.
 10. He Q, Wang D, Yang X, Carretero OA, LaPointe MC. Inducible regulation of human brain natriuretic peptide promoter in transgenic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:368-376.
 11. Mathewkutty S, Sethi SS, Aneja A, Shah K, Iyengar RL, Hermann L, Khakimov S, Razzouk L, Esquitin R, Vedanthan R, Benjamin TA, Grace M, Nisenbaum R, Ramanathan K, Ramanathan L, Chesebro J, Farkouh ME. Biomarkers after risk stratification in acute chest pain (from the BRIC Study). *Am J Cardiol*. 2013;111(4):493-498.
doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.032.
 12. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:827-840.
doi:10.1038/nrd2660.
 13. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, Rifai N, Cannon CP, Gerszten RE, Lee RT. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:1936-1944.
doi:10.1161/circulationaha.107.728022.
 14. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117:1538-1549.
doi:10.1172/jci30634
 15. Каретникова В.Н., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Роль маркеров воспаления в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента st в сочетании с нарушениями углеводного обмена. *Кардиология*. 2012;52(8):20-26.
 16. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, Rouleau JL, Lee RT. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:2961-2966.
doi:10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9.

Поступила 13.05.2015

Показатели электрокардиограммы при различной выраженности вторичного дефекта межпредсердной перегородки

Э.К. АБДЫЖАПАРОВА, Э.Д. ДЖИШАМБАЕВ, Д.А. УСУПБАЕВА

Национальный центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Киргизской Республики, Бишкек, Киргизская Республика

Резюме

Цель исследования. Изучение электрокардиографических особенностей вторичного дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) в зависимости от размеров дефекта.

Материалы и методы. Обследовали 80 пациентов (32 мужчин и 48 женщин, средний возраст которых $23,5 \pm 2,7$ года) с данным пороком. Больных разделили на 3 группы в зависимости от размера ДМПП, отнесенного к площади поверхности тела.

Результаты. Степень изменений электрокардиографических показателей при вторичном ДМПП зависит от его размера: установлена достоверная положительная корреляция ($r=0,8$; $p<0,005$) между размером дефекта и амплитудой зубца P , а также его продолжительностью ($r=0,5$; $p<0,001$). Отмечена положительная корреляция ($r=0,6$; $p<0,04$) между размером дефекта и амплитудой зубца R в отведении V_1 , амплитудой зубца S в отведении V_5 ($r=0,3$; $p<0,02$), между размером дефекта ($r=0,7$; $p<0,02$) и степенью увеличения суммарного показателя RV_1+SV_{5-6} , между размером дефекта ($r=0,3$; $p<0,03$) и степенью отклонения электрической оси сердца (ЭОС) вправо.

Заключение. Степень изменений электрокардиографических показателей при вторичном ДМПП зависит от его размера. Большие дефекты характеризуются частым отклонением ЭОС вправо, выраженными признаками гипертрофии правого желудочка, более высокой распространенностью блокады правой ножки пучка Гиса.

Ключевые слова: вторичный дефект межпредсердной перегородки, электрокардиограмма, электрическая ось сердца, гипертрофия правого желудочка, блокада правой ножки пучка Гиса.

Electrocardiogram readings in different degrees of secondary atrial septal defect

E.K. ABDYZHAPAROVA, E.D. DZHISHAMBAEV, D.A. USUPBAEVA

M.M. Mirрахимов National Center of Cardiology and Therapy, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic

Aim. To study the electrocardiographic characteristics of secondary atrial septal defect (ASD) depending on its size.

Subjects and methods. A total of 80 patients (32 men and 48 women; mean age 23.5 ± 2.7 years) with this defect were examined and divided into three groups according to its size relative to body surface area.

Results. The degree of electrocardiographic changes in secondary ASD depended on its size: a significant positive correlation was established between defect size and P wave amplitude ($r=0.8$; $p<0.005$), as well as its duration ($r=0.5$; $p<0.001$). A positive correlation was noted between defect size and R wave amplitude in lead V_1 ($r=0.6$; $p<0.04$), that and S wave amplitude in lead V_5 ($r=0.3$; $p<0.02$); between the size of the defect and the degree of an increase in the total index RV_1+SV_5, V_6 ($r=0.7$; $p<0.02$); and that and the degree of electrical heart axis (EHA) deviation to the right ($r=0.3$; $p<0.03$).

Conclusion. The degree of electrocardiographic changes in secondary ASD depends on its size. Giant defects are characterized by a frequent EHA deviation to the right, pronounced signs of right ventricular hypertrophy, and a higher prevalence of right bundle branch block.

Keywords: secondary atrial septal defect, electrocardiogram, electrical heart axis, right ventricular hypertrophy, right bundle branch block.

ГПЖ — гипертрофия правого желудочка
ГПП — гипертрофия правого предсердия
ДМПП — дефект межпредсердной перегородки

ЛАД — легочное артериальное давление
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭОС — электрическая ось сердца

Вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) — наиболее распространенная форма порока сердца, которая, по данным разных авторов, составляет 85—98% от общего числа изолированных ДМПП [1, 2]. Данный порок продолжает оставаться одной из основных причин снижения трудоспособности и уменьшения про-

должительности жизни больных с врожденными аномалиями сердца [3].

Изменения электрокардиограммы (ЭКГ) при вторичных ДМПП отражают перегрузку правых отделов сердца и характеризуются значительным постоянством [1, 2]. Электрокардиографическая картина при ДМПП включа-

Сведения об авторах:

Джишамбаев Эрнест Джумакадырович — д.м.н., зам. директора по научной работе

Усупбаева Динара Абулмеизовна — д.м.н., зав. отд.-нием функциональной диагностики

Контактная информация:

Абдыжапарова Эльмира Кенешбековна — врач отд.-ния функциональной диагностики; 720040 Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; тел.: 996(312)661556, факс: 996(312)660387; e-mail: elmira-0111@mail.ru

ет гипертрофию правого предсердия (ГПП) и гипертрофию правого желудочка (ГПЖ), нарушения проводимости в системе правой ножки пучка Гиса, нарушения атриоventрикулярной проводимости и различные предсердные аритмии [5].

В проведенных ранее исследованиях изучали ЭКГ при различных локализациях дефекта, а также зависимость этих изменений от степени повышения давления в легочной артерии [6]. Мало известным остается вопрос о характере изменений ЭКГ в зависимости от размеров ДМПП.

Целью исследования явилось изучение электрокардиографических особенностей вторичного ДМПП в зависимости от размеров дефекта.

Материалы и методы

Обследовали 80 пациентов (32 мужчин и 48 женщин, средний возраст которых $23,5 \pm 2,7$ года) с вторичным ДМПП. Больных разделили на 3 группы в зависимости от размера ДМПП, отнесенного к площади поверхности тела: 1-я группа (отношение диаметра ДМПП к поверхности тела от 0 до $1 \text{ см}/\text{м}^2$) — 30 больных (средний возраст $27,8 \pm 2,5$ года); 2-я группа (отношение диаметра ДМПП к поверхности тела от 1 до $2 \text{ см}/\text{м}^2$) — 30 больных (средний возраст $31,2 \pm 2,8$ года); 3-я группа (отношение диаметра ДМПП к поверхности тела больше $2 \text{ см}/\text{м}^2$) — 20 больных (средний возраст $33,3 \pm 3,7$ года).

ЭКГ в 12 общепринятых отведениях регистрировали на приборе Fukuda («Fukuda», Япония) при скорости 50 мм/с.

Анализировали ряд качественных и количественных параметров ЭКГ: источник водителя ритма, значение угла альфа (угол α), характер атриоventрикулярной проводимости, продолжительность и амплитуда зубца P , продолжительность интервала $P-Q$, индекс Макруза (отношение продолжительности зубца P к продолжительности сегмента PQ), продолжительность комплекса QRS , продолжительность интервала $Q-T$, характер изменений конечной части желудочкового комплекса.

Оценивали наличие электрокардиографических признаков ГПП и ГПЖ:

1. Амплитуда зубца P (II, III, AVF) $> 2,5 \text{ мм}$.
2. Продолжительность зубца $P > 0,10 \text{ с}$.

3. Отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо (угол $\alpha \geq 90^\circ$), амплитуда зубца R в отведении $V_{5,6}$ и зубца S в отведении V_1 , амплитуда зубца R (R') в отведении V_1 и зубца S в отведении V_{5-6} , суммарный показатель $RV_1 + SV_{5,6}$, отношение R/S в отведении V_{1-2} .

4. Отклонение ЭОС (угол α от 0 до 30°), отношение R/S в отведении V_{5-6} , суммарный показатель $RV_{5,6} + SV_1$, отношение RV_{5-6}/RV_1 .

Результаты и обсуждение

Результаты изучения показателей ЭКГ в зависимости от размера дефекта у наших пациентов представлены в таблице.

Электрокардиографические признаки ГПП (амплитуда зубца $P > 2,5 \text{ мм}$) по нашим данным наблюдались в 4 (5%) случаях. С увеличением степени дефекта амплитуда зубца P возрастала и в 3-й группе ($1,85 \pm 0,08 \text{ мм}$) была достоверно больше, чем в 2-й ($1,65 \pm 0,07 \text{ мм}$) и 1-й ($1,23 \pm 0,2 \text{ мм}$) группах (рис. 1). При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляция ($r=0,8$; $p < 0,005$) между размером дефекта и амплитудой зубца P .

Малое число пациентов с признаками увеличения правого предсердия, вероятно, связано с тем, что чувствительность ЭКГ в выявлении небольшой и умеренной ГПП, наблюдаемой у большинства наших больных, невелика, что отмечается некоторыми авторами [4]. Вместе с тем полученные нами данные свидетельствуют, что степень гемодинамических нарушений, зависящая от размеров дефекта, влияет на выраженность амплитудных изменений зубца P .

Продолжительность зубца P в 1-й ($0,08 \pm 0,001 \text{ с}$) и 2-й ($0,09 \pm 0,002 \text{ с}$) группах существенно не различалась, но достоверные различия этого показателя наблюдались между 1-й и 3-й группами ($0,10 \pm 0,004 \text{ с}$; $p < 0,001$). Зубцы P продолжительностью более $0,12 \text{ с}$ встречались у 3 (15%) пациентов 3-й группы. При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляция ($r=0,5$; $p < 0,001$) между размером дефекта и длительностью зубца P .

Данные ЭКГ у больных по группам в зависимости от размера ДМПП

Признак	1-я группа $< 1 \text{ см}/\text{м}^2$ ($n=30$)	2-я группа $1-2 \text{ см}/\text{м}^2$ ($n=30$)	3-я группа $> 2 \text{ см}/\text{м}^2$ ($n=20$)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
ЧСС, уд/мин	$78,3 \pm 2,7$	$80,5 \pm 2,2$	$86,5 \pm 5,4$	0,55	0,03	0,09
ЭОС, угол α , °	$78,2 \pm 5,8$	$81,2 \pm 5,5$	$94,6 \pm 4,3$	0,64	0,02	0,15
P , мм	$1,2 \pm 0,2$	$1,65 \pm 0,07$	$1,85 \pm 0,08$	0,0006	0,15	0,85
P , с	$0,08 \pm 0,001$	$0,09 \pm 0,002$	$0,10 \pm 0,004$	0,05	0,001	0,002
$P-Q$, с	$0,15 \pm 0,1$	$0,17 \pm 0,003$	$0,18 \pm 0,006$	0,001	0,002	0,007
QRS , с	$0,1 \pm 0,001$	$0,09 \pm 0,003$	$0,11 \pm 0,002$	0,002	0,003	0,008
RV_1 , мм	$3,15 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,8$	0,02	0,001	0,002
RV_{5-6} , мм	$14,4 \pm 0,9$	$11,9 \pm 0,9$	$11,4 \pm 0,9$	0,03	0,04	0,75
SV_5	$5,35 \pm 0,6$	$5,65 \pm 0,5$	$7,4 \pm 0,6$	0,35	0,007	0,04
SV_{1-2}	$4,65 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,4$	0,12	0,06	0,85
$RV_1 + SV_{5-6}$	$7,85 \pm 0,9$	$9,5 \pm 0,8$	$15,4 \pm 1,0$	0,05	0,001	0,001
R/SV_{1-2}	$1,32 \pm 0,2$	$1,65 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,07$	0,15	0,04	0,07
R/SV_{5-6}	$3,6 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,4$	0,45	0,15	0,45
$RV_{5-6} + SV_1$	$19,2 \pm 1,2$	$15,9 \pm 1,0$	$15,4 \pm 1,2$	0,03	0,02	0,65
$Q-T$ мс	$0,39 \pm 0,001$	$0,39 \pm 0,003$	$0,40 \pm 0,01$	0,46	0,07	0,05
$Q-T_{\text{корр}}$, мс	$0,44 \pm 0,007$	$0,45 \pm 0,006$	$0,47 \pm 0,01$	0,45	0,02	0,006
Среднее ЛАД, мм рт.ст.	$20,3 \pm 0,5$	$23,0 \pm 0,9$	$26,4 \pm 1,7$	0,01	0,004	0,15

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm t$. ЧСС — частота сердечных сокращений; ЛАД — легочное артериальное давление.

Отмечались достоверные различия продолжительности интервала $P-Q$ в 1-й ($0,15 \pm 0,01$), 2-й ($0,17 \pm 0,003$) и 3-й ($0,18 \pm 0,006$) группах ($p < 0,001$). Выявлена корреляция между размером дефекта и длительностью интервала $P-Q$ ($r=0,3$; $p < 0,02$).

Нарушения предсердно-желудочковой проводимости в виде атриовентрикулярной блокады I степени наблюдались в 4 случаях: у 2 (2,5%) пациентов 2-й группы и у 2 (2,5%) 3-й группы.

Отклонение ЭОС вправо и конфигурация комплексов QRS в V_1-V_2 типа rSr' , rSR или rsr являются характерными электрокардиографическими признаками вторичных ДМПП [6].

Достоверных различий отклонения ЭОС вправо в зависимости от размера ДМПП не выявлено, хотя прослеживалась отчетливая тенденция к более высокой распространенности данного параметра у пациентов с большими дефектами. Так, отклонение ЭОС вправо в целом отмечалось у 33 (41,3%) пациентов: у 10 (33,3%) больных 1-й группы, 11 (36,6%) пациентов 2-й и 12 (60%) 3-й группы. При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляция ($r=0,3$; $p < 0,03$) между размером дефекта и степенью отклонения ЭОС вправо.

У 20 (25%) больных имелось нормальное положение ЭОС (угол α от 30 до 70°): у 10 (12,5%) из 1-й, у 8 (10%) из 2-й группы и у 2 (2,5%) из 3-й.

У 22 (27,5%) пациентов угол α составил от 70 до 90°, в том числе у 7 (8,7%) пациентов 1-й, у 10 (12,5%) 2-й и у 5 (6,2%) 3-й.

У 7 (8,7%) больных угол α был меньше 30°, в том числе у 3 (3,7%) из 1-й, у 3 (3,7%) 2-й и 1 (1,2%) 3-й группы.

Наиболее распространенной конфигурацией комплекса QRS в отведении V_1 , встречавшейся в 58 (72,5%) случаях, оказались rSr' и rSR . С увеличением степени дефекта распространенность подобной морфологии желудочкового комплекса возрастала с 56,7% (17 пациентов) в 1-й группе, 73,3% (22 больных) во 2-й группе и до 95% (19 больных) в 3-й группе. Выявлена положительная корреляция ($r=0,5$; $p < 0,003$) между размером дефекта и наличием желудочкового комплекса типа rSr' и rSR .

Блокада правой ножки пучка Гиса отмечалась в 47 (58,8%) случаях: у 11 (36,6%) больных 1-й группы, у 20 (66,7%) больных 2-й и у 16 (80%) 3-й группы. По сравнению с 1-й ($3,15 \pm 0,4$ мм) и 2-й ($4,8 \pm 0,6$ мм) группами в 3-й выявлена достоверно большая амплитуда зубца R в отведении V_1 ($7,9 \pm 0,8$ мм, $p < 0,02$). Значения данного показателя больше 7 мм в отведении V_1 отмечалась у 1 (3,3%) пациента 1-й группы, у 4 (13,3%) пациентов 2-й и у 10 (50%) 3-й группы. Выявлена положительная корреляция ($r=0,6$; $p < 0,04$) между размером дефекта и амплитудой зубца R .

У всех больных в отведениях $V_{5,6}$ регистрировались зубцы S : у пациентов 1-й и 2-й группы их амплитуда не превышала 7 мм (в среднем $5,4 \pm 0,6$ мм в 1-й и $5,7 \pm 0,5$ мм во 2-й группе). В 3-й группе амплитуда зубцов S в отведении V_5 была достоверно больше — в среднем $7,4 \pm 0,6$ мм ($p < 0,04$). Выявлена положительная корреляция ($r=0,3$; $p < 0,02$) между размером дефекта и амплитудой зубца S в отведении V_5 .

Суммарный показатель ($RV_1 + SV_{5,6}$) составил в среднем в 1-й группе $7,9 \pm 0,9$ мм, во 2-й группе $9,5 \pm 0,8$ мм и в 3-й $15,4 \pm 1,0$ мм ($p < 0,0002$ относительно первых 2 групп) (рис. 2).

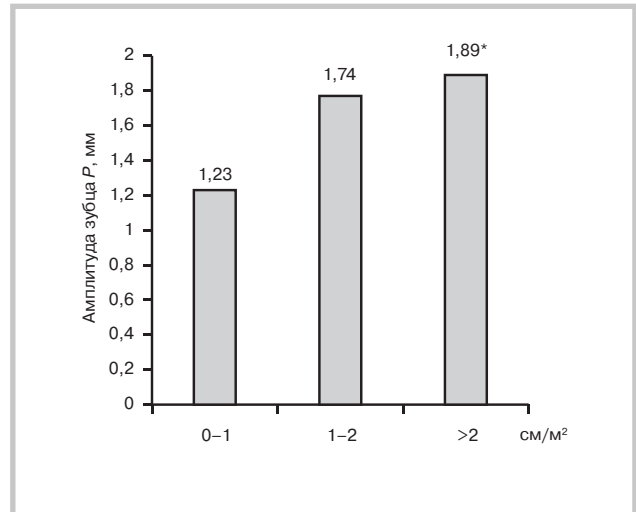


Рис. 1. Амплитуда зубца P при различных степенях ДМПП.

Здесь и на рис. 2: * — $p < 0,01$ — достоверность различий между 1-й и 3-й группами.

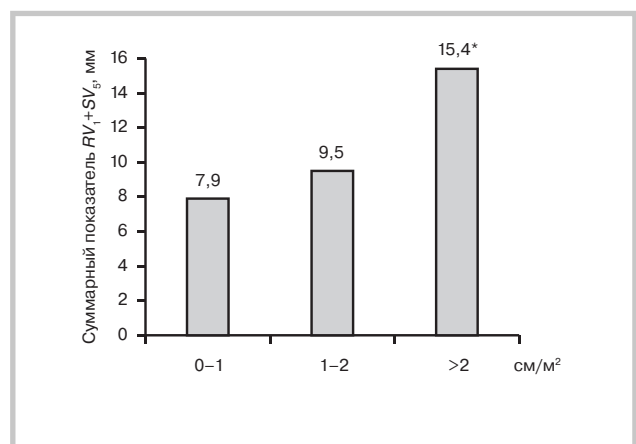


Рис. 2. Суммарный показатель $RV_1 + SV_5$ при различных степенях ДМПП.

Признаки ГПЖ ($RV_1 + SV_{5,6} > 10,5$ мм) отмечались у 36 (45%) пациентов. Наиболее часто они встречались в 3-й группе — у 16 (80%) из 20 больных ($p < 0,02$ по отношению к 1-й и 2-й группам), но наблюдались также у 9 (30%) больных 1-й и у 11 (36,7%) 2-й групп. Конфигурация комплекса QRS в отведении V_1 , характерная для выраженной ГПЖ (qR, R, Rs), встречались у 2 (6,7%) больных 1-й группы, у 6 (20%) больных 2-й и 8 (40%) 3-й группы. Выявлена положительная корреляционная зависимость ($r=0,7$; $p < 0,02$) между размером дефекта и степенью увеличения суммарного показателя $RV_1 + SV_{5,6}$.

Суммарный показатель $RV_{5,6} + SV_1$ в группах статистически значимо не различался, составив в среднем $19,2 \pm 1,2$ мм у пациентов 1-й группы, $15,9 \pm 1,0$ мм во 2-й и $15,4 \pm 1,2$ мм в 3-й группе. Признаков гипертрофии левого желудочка ни в одной группе не выявлено.

Наблюдалось статистически значимое различие продолжительности скорректированного интервала $Q-T$ между

1-й ($0,43 \pm 0,01$ с) и 3-й группами ($0,47 \pm 0,02$ с; $p < 0,03$). По нашему мнению, это связано с большей степенью ГПЖ у больных с большими размерами ДМПП. Такое заключение основывается на том, что у больных с артериальной гипертензией наличие гипертрофии левого желудочка ассоциируется с большими значениями интервала $Q-T$ [7].

Изменения конечной части желудочкового комплекса в виде отрицательных или двухфазных зубцов T встречались у 6 (20%) больных 1-й группы, у 5 (17%) больных 2-й и 4 (20%) пациентов 3-й группы. В 24% случаев они отмечались в отведениях V_{1-3} .

Среднее ЛАД во 2-й ($23,0 \pm 0,9$ мм рт.ст.) и 3-й ($26,4 \pm 1,7$ мм рт.ст.) группах статистически значимо не отличалось, достоверные различия данного показателя наблюдались у пациентов 1-й ($20,3 \pm 0,5$ мм рт.ст.) и 3-й групп ($p < 0,004$).

Заключение

Таким образом, степень изменений электрокардиографических показателей при вторичном ДМПП зависит

от его размера. Большие ДМПП характеризуются частым отклонением ЭОС сердца вправо, выраженными признаками ГПЖ, более высокой распространенностью блокады правой ножки пучка Гиса что, вероятно, связано с более высокими уровнями ЛАД у больных данной категории. Установлена достоверная положительная корреляция ($r=0,8$; $p < 0,005$) между размером дефекта и амплитудой зубца P , а также его продолжительностью ($r=0,5$; $p < 0,001$). Достоверные корреляции выявлены между размером дефекта и длительностью интервала $P-Q$ ($r=0,3$; $p < 0,02$), продолжительностью комплекса QRS ($r=0,6$; $p < 0,003$). Отмечалась положительная корреляция ($r=0,6$; $p < 0,04$) между размером дефекта и амплитудой зубца R в отведении V_1 , амплитудой зубца S в отведении V_5 ($r=0,3$; $p < 0,02$), между размером дефекта ($r=0,7$; $p < 0,02$) и степенью увеличения суммарного показателя $RV_1 + SV_{5,6}$, между размером дефекта ($r=0,3$; $p < 0,03$) и степенью отклонения ЭОС вправо.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бураковский В.И., Бухарин В.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. В кн.: Бураковского В.И., Бокерия Л.А. *Сердечно-сосудистая хирургия*. М.: Медицина; 1996.
2. Вольнский Ю.Д., Затикин Е.П. Возможности эхокардиографии в оценке нарушений гемодинамики у больных с дефектом межпредсердной перегородки. *Кардиология*. 1983;8:55-59.
3. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Нарушение ритма и проводимости сердца. В кн.: *Высокогорная кардиология*. Фрунзе: Кыргызстан; 1984.
4. Де Луна А.Б. Гипертрофия правого желудочка. В кн.: *Руководство по клинической электрокардиографии*. Пер. с англ. М.: Медицина; 1993.
5. Амбатьелло Л.Г., Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Чазова И.Е. Электрокардиографическая картина у больных с врожденным дефектом межпредсердной перегородки, оперированных во взрослом возрасте. *Кардиология*. 2003;2:60-64.
6. Coburn J, Porter RHF, William D. *Moss and Adams heart disease in infants, children and adolescents: including the fetus and young adult*. 6th ed. Lippincot: Williams & Wilkins; 2001.
7. Ural D, Komsuoğlu B, Ağaçdiken A. Significance of QTc prolongation on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension. *Int J Cardiol*. 1998;64(2):179-184.

Поступила 18.04.2015

Жесткость артериального русла у пациентов с различными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

А.Е. НОСОВ, А.С. БАЙДИНА, Ю.А. ИВАШОВА, Е.М. ВЛАСОВА, В.Б. АЛЕКСЕЕВ

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Центр медицины труда и профпатологии, Пермь, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить особенности изменения параметров жесткости артериальной стенки (ЖАС), полученных методом сфигмоманометрии, у пациентов с различными факторами риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Материалы и методы. Обследовали 208 работников предприятия горнодобывающей промышленности, которые имели ФР развития ССО: артериальная гипертония, абдоминальное ожирение и курение. Группу сравнения составили 75 работников данного предприятия, у которых эти ФР отсутствовали. ЖАС исследовали на аппарате Fukuda denshi VS-1500 VaSera с определением CAVI, ABI, UT, %MAP, AI, tb, tba.

Результаты. В группе пациентов с сочетанием ФР установлено статистически значимое превалирование по отношению к группе сравнения практически всех индексов сфигмоманометрии, характеризующих ЖАС, что свидетельствует о менее благоприятном долгосрочном прогнозе у пациентов данной категории.

Заключение. Пациенты, имеющие отклонения параметров ЖАС, должны включаться в группу риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ССО с дальнейшей детальной оценкой имеющихся ФР с целью профилактики. Целесообразно включение объемной сфигмоманометрии в программы скрининговых обследований.

Ключевые слова: жесткость артериальной стенки, факторы риска, первичная профилактика, объемная сфигмоманометрия.

Arterial bed stiffness in patients with different cardiovascular risk factors

A.E. NOSOV, A.S. BAYDINA, YU.A. IVASHOVA, E.M. VLASOVA, V.B. ALEKSEEV

Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Center for Occupational Medicine and Pathology, Perm, Russia

Aim. To investigate the specific features of changes in the arterial wall stiffness (AWS) parameters obtained by sphygmomanometry in patients with different risk factors (RFs) for cardiovascular events (CVEs).

Subjects and methods. A total of 208 mining enterprise workers who had cardiovascular RFs, such as hypertension, abdominal obesity, and smoking, were examined. A comparison group consisted of 75 workers of this enterprise who had no these RFs. AWS was examined using a VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Japan) to determine CAVI, ABI, UT, %MAP, AI, tb, and tba.

Results. The group of patients with a combination of RFs versus the comparison group showed a statistically significant prevalence of virtually all sphygmomanometric indices characterizing AWS, which is suggestive of a less favorable long-term prognosis in this category of patients.

Conclusion. The patients having abnormal AWS parameters should be included in a group at risk for cardiovascular diseases and CVEs and their existing RFs be further assessed in detail for a preventive purpose. It is appropriate to incorporate volumetric sphygmomanometry in screening examination programs.

Keywords: arterial wall stiffness, risk factors, primary prevention, volumetric sphygmomanometry.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АО — абдоминальное ожирение
ЖАС — жесткость артериальной стенки
ПВ — пульсовая волна
ПД — пульсовое давление
СРПВ — скорость распространения ПВ
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФР — фактор риска

%MAP — степень «сглаженности» АД
ABI — лодыжечно-плечевой индекс
AI — индекс прироста
CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
tb — время между прекомпонентами II тона сердца и инцидурой на ПВ плеча
tba — время между началом подъема ПВ плеча и началом подъема ПВ голени
UT — время подъема волны

Сохраняющиеся высокие заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обуславливают актуальность поиска новых информативных и доступных методов диагностики для скрининговых обследований пациентов с повышенным риском развития ССЗ и их осложнений с целью первичной и вторичной профилактики. Одним из интенсивно исследуемых на-

правлений в этой области является изучение роли сосудистой стенки в патогенезе ССЗ. По данным множества эпидемиологических исследований, повышение жесткости артериального русла является независимым фактором риска (ФР) развития ССЗ, маркирующим повышенный риск развития инсульта, ишемической болезни сердца, расслаивающей аневризмы аорты, смерти от ССЗ [1].

В последние годы проводятся исследования по апробации различных методик изучения жесткости сосудистого русла, что связано с необходимостью получить надежные критерии стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2].

К настоящему времени идентифицировано множество факторов и маркеров риска развития ССО, которые независимо влияют на частоту их развития. Однако величина ряда отдельных факторов у одного человека изменчива или не поддается точному учету. Можно предположить, что многие известные ФР реализуются именно через изменения свойств сосудистой стенки. Таким образом, жесткость артериальной стенки (ЖАС) может являться интегральным фактором, определяющим риск развития ССЗ [2, 3]. Для оценки клинической значимости методов определения ЖАС в 2000 г. в Париже проведена Первая Международная конференция по клиническому применению жесткости артерий, а в 2006 г. опубликован экспертный согласительный документ по ЖАС [4]. По мнению экспертов, измерение ЖАС должно являться дополнительным тестом в тех случаях, когда поражение органов-мишеней не выявлено в результате обычного обследования [5]. Предложено множество методов оценки ЖАС, но до настоящего времени только определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в отрезке сонная артерия — бедренная артерия вошло в клиническую практику [6]. СРПВ является независимым предиктором смерти от ССЗ, инсультов и других тяжелых ССО. Однако СРПВ зависит не только от ЖАС, но и от уровня артериального давления (АД) у пациента на момент обследования [3]. Кроме того, метод регистрации СРПВ достаточно трудоемкий и требует дополнительного обучения специалистов. Японскими учеными предложен новый метод определения ЖАС — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (САVI), который основан на расчете параметра жесткости β , не зависящего от текущего уровня АД у обследуемого. Кроме индекса САVI аппараты, реализующие этот метод, позволяют получить ряд дополнительных параметров ЖАС, имеющих клиническое значение: лодыжечно-плечевой индекс (АВI), индекс прироста (АI), время подъема волны (УТ), степень «сглаженности» АД (%МАР).

В обзоре К. Shirai и соавт. [7] приводятся накопленные к настоящему времени данные о клинической значимости индекса САVI при различных заболеваниях. Список этих заболеваний обширен и включает ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные болезни, сахарный диабет, артериальную гипертонию (АГ), хроническую болезнь почек, а также такие ФР, как курение, дислипидемия, увеличение толщины комплекса интима—медиа [7, 8]. Нормативные значения САVI для каждого пациента рассчитываются по формулам, включающим пол и возраст, но патологическим значением САVI, свидетельству-

ющим о высоком риске развития коронарного атеросклероза, принято считать 9 и выше. Однако в обзоре Cheuk-Kwan Sun указывается, что нормальным является САVI менее 8 [8]. Прогностическое значение САVI в настоящее время продолжает исследоваться.

Определение АВI, являющегося маркером стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, включено в обязательный перечень диагностических мероприятий при АГ [9]. АВI является независимым ФР и предиктором развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта [6].

АI рассчитывается при помощи контурного анализа пульсовой волны (ПВ) и характеризует силу отраженной ПВ, приводящей к приросту АД в проксимальных отделах артериальной системы. Повышение АI ассоциировано с повышенным риском развития ССО и поражением органов-мишеней при АГ [10]. По данным В.А. Милягина и соавт. [3], у здоровых людей АI варьирует от 0,75 в возрасте моложе 20 лет до 0,98 у лиц старше 70 лет.

Данные об УТ, %МАР в литературе ограничены. В.А. Милягин и соавт. [3] приводят данные о том, что R(L) В-УТ более 180 мс и %МАР более 40% являются дополнительными признаками стеноза или окклюзии артерий.

Таким образом, в настоящее время диагностическая и прогностическая роль указанных параметров ЖАС исследована недостаточно, а поиск новых и информативных скрининговых методов для выявления пациентов из группы высокого риска является актуальным.

Цель работы: изучить особенности изменения параметров ЖАС, полученных методом сфигмоманометрии, у пациентов с различными ФР развития ССЗ.

Материалы и методы

Обследовали 283 работников предприятия горнодобывающей промышленности. Все обследованные мужчины, средний возраст $36,8 \pm 7,9$ годы. Группу наблюдения составили 208 работников, которые имели хотя бы один из ФР риска развития ССО: АГ, абдоминальное ожирение (АО) и курение. В группе наблюдения у 106 (37,5%) пациентов имелась АГ, у 110 (38,9%) — АО (окружность талии более 94 см), критерии метаболического синдрома отмечены у 59 (20,9%) человек. В обследованной выборке курили 118 (41,7%) работников. Группу сравнения составили 75 работников данного предприятия, у которых отсутствовали АГ, АО и фактор курения. В исследование не включали лиц с подтвержденным атеросклеротическим заболеванием. Средний возраст лиц в группах наблюдения и сравнения составил $37,2 \pm 8,0$ и $35,9 \pm 7,8$ года соответственно ($p=0,24$).

ЖАС исследовали с использованием аппарата Fukuda denshi VS-1500 VaSera. Определяли следующие показатели:

АВ — отношение систолического АД на голени к систолическому АД на плече; индекс используется для оценки степени атеросклеротического стеноза или окклюзии артерий нижних конечностей; АВI менее 0,9 считается диагностически значимым;

САVI — показатель артериосклероза, основанный на параметре жесткости β , не зависящий от уровня АД и отражающий истинную ЖАС; рассчитывается R и L-САVI — САVI между клапаном аорты и артериями правой/левой голени;

tb — время между прекомпонентами II тона сердца и инцизурой на ПВ плеча;

Сведения об авторах:

Байдина Анастасия Сергеевна — врач-кардиолог

Ивашова Юлия Анатольевна — зав. отд-нием функциональной диагностики

Власова Елена Михайловна — зав. Центром медицины труда и профпатологии

Алексеев Вадим Борисович — зам. директора по организационно-методической работе

Контактная информация:

Носов Александр Евгеньевич — зав. отд-нием профпатологии; 614045 Пермь, ул. Монастырская, 82; тел.: +7(342)236-8780; e-mail: nosov@fcrisk.ru

tb_a — время между началом подъема ПВ плеча и началом подъема ПВ голени;

UT — показатель, отражающий риск стеноза в результате атеросклероза; при стенозе или окклюзии артерий подъем ПВ становится более отлогим, что ведет к увеличению UT; измеряется время между точкой начала подъема ПВ, регистрируемой на плечах и голени, до пика этой волны: RB-UT — UT на правом плече, RA-UT — UT на правой голени, LB-UT — UT на левом плече, LA-UT — UT на левой голени);

%MAP — показатель, вычисляемый как отношение среднего пульсового давления (ПД), оцениваемого по ПВ, индуцируемой манжетой, к ПД, и выраженный в процентах; среднее ПД — это отношение площади давления ПВ под кривой ко времени; %MAP — индекс, отображающий остроту ПВ, и этот показатель становится выше при стенозе или окклюзии;

AI — отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отраженной волне, регистрируемой на сонной артерии и плечах во время систолы; AI — показатель мощности отраженной волны, позитивно коррелирует с жесткостью аорты и увеличивается с возрастом и прогрессированием атеросклероза.

Сравнительную оценку показателей ЖАС проводили при последовательном сопоставлении подгрупп пациентов в зависимости от наличия и сочетания ФР развития ССЗ: 1-я группа — 34 пациента с АГ (некурящие и без АО), средний возраст 36,1±6,5 года; 2-я группа — 46 курящих пациентов (без АГ и АО), средний возраст 32,1±6,8 года; 3-я группа — 26 пациентов с АО (некурящие, без АГ), средний возраст 37,1±6,5 года; 4-я группа — 207 пациентов, имеющие любые сочетания из данных ФР (АГ, курение, АО), средний возраст 37,0±7,9 года; 5-я группа (группа сравнения) — 75 пациентов без ССЗ, АО, некурящие, средний возраст 35,9±7,8 года.

При каждом последующем подразделении выборки группы были сопоставимы по возрасту.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 («StatSoft», США) методами непараметрической статистики. Для количественных показателей рассчитывали стандартные описательные статистики — медиану (Me), интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовали критерий U Манна—Уитни. При использовании статистических процедур межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ сфигмоманометрических параметров обследованной выборки пациентов показал (см. таблицу), что при наличии одного ФР развития ССЗ наиболее выраженные изменения ЖАС наблюдались в группе пациентов с АГ (1-я группа). Индекс R-CaVI в данной группе составил 7,05 (6,8; 7,4), а в группе сравнения — 6,6 (5,8; 7,3; $p=0,042$). Увеличение ЖАС в данной группе характеризует увеличение AI, который в 1-й группе достигал 0,94 (0,86; 0,99), а в группе сравнения — 0,84 (0,76; 0,91; $p=0,001$). В группе пациентов с АГ выявлено увеличение индексов RB-%MAP и LB-%MAP, которые составили 50,5 (47; 53) и 51,5 (47; 54) % против 46 (43; 49) и 48 (44; 50) % в группе сравнения соответственно ($p=0,0001-0,001$). Данные изменения могут свидетельствовать об уменьшении пропускной способности плечевых артерий вследствие гипертрофии их стенок при АГ. Снижение индексов R-tb и L-tb свидетельствует об уменьшении времени прохождения ПВ по контрольным участкам сосудистого русла, что также характеризует изменения эластических свойств крупных артерий. Данные индексы в 1-й группе составили 82 (77; 88) и 86,5 (77; 94) мс против 90 (84; 98) и 89 (83; 100) мс в группе сравнения ($p=0,04-0,0004$).

Параметры объемной сфигмоманометрии у пациентов с различными ФР

Параметр	АГ (1-я группа)	Курение (2-я группа)	АО (3-я группа)	Сочетание ФР (4-я группа)	Группа сравнения (5-я)	p_{1-5}	p_{2-5}	p_{3-5}	p_{4-5}
R-CaVI	7,05 (6,8; 7,4)	6,85 (6,0; 7,4)	6,85 (6,3; 7,2)	7,1 (6,5; 7,6)	6,6 (5,8; 7,3)	0,042	0,40	0,46	0,003
L-CaVI	7,0 (6,8; 7,5)	6,8 (6,1; 7,3)	6,7 (6,2; 7,1)	6,9 (6,3; 7,5)	6,5 (6,0; 7,3)	0,013	0,53	0,63	0,007
R-ABI	1,09 (1,05; 1,15)	1,08 (1,04; 1,13)	1,06 (0,97; 1,13)	1,09 (1,03; 1,14)	1,1 (1,05; 1,15)	0,73	0,23	0,07	0,41
L-ABI	1,1 (1,06; 1,14)	1,1 (1,04; 1,15)	1,09 (1,01; 1,13)	1,09 (1,04; 1,14)	1,1 (1,07; 1,15)	0,41	0,63	0,19	0,24
RB-UT, мс	103,5 (93; 124)	104,5 (98; 114)	114,5 (101; 167)	152 (105; 205)	104 (100; 114)	0,85	0,91	0,11	0,0007
LB-UT, мс	117 (96; 178)	109 (103; 121)	128 (103; 170)	150 (107; 196)	109 (102; 151)	0,39	0,97	0,12	0,006
RA-UT, мс	132 (126; 144)	135 (125; 151)	139 (131; 152)	141 (128; 152)	134 (126; 143)	0,92	0,38	0,03	0,01
LA-UT, мс	137,5 (126; 144)	136 (128; 146)	143 (136; 152)	140 (130; 150)	134 (126; 142)	0,45	0,40	0,001	0,004
RB-%MAP	50,5 (47; 53)	46,5 (43; 49)	47,5 (45; 53)	48 (45; 52)	46 (43; 49)	0,0001	0,77	0,21	0,0009
LB-%MAP	51,5 (47; 54)	46 (44; 50)	48 (46; 52)	49 (46; 53)	48 (44; 50)	0,001	0,73	0,23	0,01
RA-%MAP	40 (38; 42)	40 (38; 42)	38 (35; 40)	39 (37; 41)	39 (38; 42)	0,71	0,63	0,08	0,25
LA-%MAP	41 (37; 42)	40 (38; 42)	38 (35; 39)	39 (36; 41)	40 (37; 42)	0,35	0,99	0,09	0,09
AI	0,94 (0,86; 0,99)	0,85 (0,73; 0,96)	0,90 (0,77; 0,99)	0,92 (0,82; 1,04)	0,84 (0,76; 0,91)	0,001	0,79	0,11	0,00002
R-tb, мс	82 (77; 88)	91 (84; 99)	88,5 (72; 98)	85 (77; 94)	90 (84; 98)	0,0004	0,44	0,71	0,004
L-tb, мс	86,5 (77; 94)	93,5 (85; 99)	91 (81; 101)	86 (77; 97)	89 (83; 100)	0,04	0,28	0,94	0,046
R-tb _a , мс	104 (98; 109)	103,5 (95; 110)	103 (95; 109)	99,5 (91; 106)	100,5 (94; 110)	0,58	0,55	0,99	0,055
L-tb _a , мс	104,5 (97; 109)	103 (97; 110)	102 (97; 109)	101 (93; 108)	102 (95; 109)	0,49	0,29	0,46	0,32

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й процентиль; 75-й процентиль).

Пациенты 2-й и 3-й групп (с изолированными факторами курения и АО) по индексам CAVI, ABI статистически значимых различий с группой сравнения не имели. Однако в 3-й группе выявлено увеличение индексов RA-UT и LA-UT. Данные изменения свидетельствуют о наличии ремоделирования артерий нижних конечностей. В 3-й группе эти индексы составили 141 (128; 152) и 140 (130; 150) мс, а в группе сравнения 134 (126; 143) и 134 (126; 142) мс соответственно ($p=0,001-0,03$).

В 4-й группе, которая включала пациентов с сочетанием ФР (АГ, курение, АО), выявлены наиболее выраженные изменения артериального русла по данным сфигмоманометрии. Так, индекс жесткости R-CAVI достигал 7,1 (6,5; 7,6) против 6,6 (5,8; 7,3) в группе сравнения ($p=0,003$). AI в данной группе составил 0,92 (0,82; 1,04) при его значении 0,84 (0,76; 0,91) в группе сравнения ($p=0,00002$). Индексы UT на верхних и нижних конечностях и %MAP на верхних конечностях статистически значимо преобладали в 4-й группе. Наиболее выраженное повышение UT установлено на плечевых артериях, где его значение составило 152 (105; 205) и 150 (107; 196) мс против 104 (100; 114) и 109 (102; 151) мс в группе сравнения ($p=0,0007-0,006$). UT на артериях голени у пациентов с сочетанием ФР также статистически значимо превышало данный индекс в группе сравнения и составило 141 (128; 152) и 140 (130; 150) мс против 134 (126; 143) и 134 (126; 142) мс ($p=0,004-0,01$). RB-%MAP и LB-%MAP в 4-й группе составили 48 (45; 52) и 49 (46; 53) % против 46 (43; 49) и 48 (44; 50) % в группе сравнения ($p=0,0009-0,01$).

В 4-й группе также выявлено сокращение времени распространения ПВ (R-tb и L-tb) от аортального клапана до плечевой артерии — 85 (77; 94) и 86 (77; 97) мс против 90 (84; 98) и 89 (83; 100) мс в группе сравнения ($p=0,046-0,004$).

В нашем исследовании в группе пациентов с сочетанием ФР установлено статистически значимое преобладание по отношению к группе сравнения индексов сфигмоманометрии, характеризующих ЖАС (CAVI, tb), индексов отраженной волны (AI), а также показателей, характеризующих риск стеноза артерий (UT, %MAP), что свидетельствует о менее благоприятном долгосрочном прогнозе у пациентов данной категории. Представляется обоснованным предположение, что именно изменение ЖАС является суммарным результатом воздействия комплекса ФР на артериальную стенку.

Заключение

Пациенты, имеющие отклонения по параметрам жесткости, должны включаться в группу риска развития ССЗ с дальнейшей детальной оценкой имеющихся ФР с целью профилактики.

Метод объемной сфигмоманометрии мало затратен по времени, не требует специального обучения, аппаратура мобильна, поэтому имеются хорошие перспективы его применения для скрининговых обследований.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-1241. doi:10.1161/01.HYP.37.5.1236.
- Orlova I, Ageev F, Nuraliev E. Arterial Stiffness is Predictor Cardiovascular Events in Men with Coronary Artery Disease. *Artery Res*. 2007;1(2):59-60. doi:10.1016/j.artres.2007.07.087.
- Милягин В.А., Милягина И.В., Абраменкова Н.Ю., Отрохова Е.В., Грекова М.В., Коптева В.В., Лексина Ю.Н., Макарова И.В., Пурьгина М.А., Шпынев К.В., Шпынева З.М., Филличкин Д.Е. *Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов*. Смоленск; 2012.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.
- Рогоза А.Н. Неинвазивные методы определения ригидности магистральных артерий. *Функциональная диагностика*. 2007; 3:17-32.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр)*. М.; 2010.
- Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, Miyashita Y, Saiki A, Takahashi M, Suzuki K, Takata M. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924-938. doi:10.5551/jat.7716.
- Cheuk-Kwan Sun. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integrated Blood Pressure Control*. 2013;6:27-38. doi:10.2147/IBPC.S34423.
- Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. *Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией*. М.; 2008.
- Shimizu M, Kario K. Role of the augmentation index in hypertension. *Ther Advanc Cardiovasc Dis*. 2008;2:25-35. doi:10.1177/1753944707086935.

Поступила 29.04.2015

Роль оценки жесткости артериальной стенки при прогнозировании атеросклероза сонной артерии у пациентов с абдоминальным ожирением

О.Ю. ДРУЖИЛОВА, М.А. ДРУЖИЛОВ, В.В. ОТМАХОВ, Е.С. АНДРЕЕВА, Т.Ю. КУЗНЕЦОВА

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка возможности использования показателей жесткости артериальной стенки (ЖАС) в качестве предикторов наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях у пациентов с абдоминальным ожирением (АО).

Материалы и методы. Обследовали 132 пациентов с нормальным артериальным давлением (АД), с АО, без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), с риском по шкале SCORE <5% (72% мужчины, средний возраст 45±5,3 года). Анализировали липидный состав крови, уровень в крови глюкозы, мочевой кислоты, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации, выполняли суточное мониторирование АД с оценкой показателей ЖАС, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

Результаты. АСБ в сонных артериях выявлены у 20 (15,2%) пациентов. Подгруппа лиц со скоростью пульсовой волны (СПВ) в аорте ≥75-го перцентилля (8 м/с для лиц в возрасте 31—45 лет, 8,3 м/с для лиц в возрасте 46—55 лет) отличалась более высокой частотой атеросклероза сонных артерий — СА (44,1% против 15,2%; $p < 0,01$). Предикторами наличия АСБ в СА являлись СПВ в аорте, среднесуточное систолическое АД в аорте, уровни глюкозы крови натощак и мочевой кислоты крови.

Заключение. Анализ показателей ЖАС у пациентов с АО, без ССЗ и «невысоким» риском по шкале SCORE может стать потенциальным методом оценки вероятности наличия АСБ в СА. В случае выявления СПВ в аорте, равной или превышающей 8 м/с для лиц в возрасте 31—45 лет и 8,3 м/с для лиц в возрасте 46—55 лет, целесообразен скрининг атеросклероза СА с целью возможной последующей реклассификации риска.

Ключевые слова: скорость пульсовой волны, атеросклероз сонной артерии, абдоминальное ожирение, риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Role of assessment of arterial wall stiffness in predicting carotid artery atherosclerosis in patients with abdominal obesity

O.YU. DRUZHILOVA, M.A. DRUZHILOV, V.V. OTMAKHOV, E.S. ANDREEVA, T.YU. KUZNETSOVA

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Aim. To estimate the possibility of using arterial wall stiffness (AWS) parameters as predictors for carotid artery atherosclerotic plaques (CAAPs) in patients with abdominal obesity (AO).

Subjects and methods. A total of 132 patients (72% men; mean age, 45.0±5.3 years) with normal blood pressure (BP) and AO, and no cardiovascular diseases (CVD) at a SCORE risk of <5% were examined. The investigators analyzed lipid composition of blood, its levels of glucose, uric acid, and creatinine, by calculating glomerular filtration rate and performed 24-hour BP monitoring, by estimating AWS parameters, and triplex scanning of the brachiocephalic arteries.

Results. CAAPs were detected in 20 (15.2%) patients. A subgroup of persons with an aortic pulse wave velocity (PWV) of ≥75th percentile (8.0 m/sec for persons aged 31—45 years; 8.3 m/sec for those aged 46—55 years) showed higher rates of carotid atherosclerosis (CA) (44.1% versus 15.2%; $p < 0.01$). The predictors of CAAPs were aortic PWV, average daily aortic systolic BP, and the blood levels of glucose on an empty stomach and uric acid.

Conclusion. The analysis of AWS parameters in patients with AO and no CVD at a low SCORE risk may become a potential tool to estimate the likelihood of CAAPs. When the aortic PWV equal or greater than 8.0 m/sec for persons aged 31—45 years and 8.3 m/sec for those aged 46—55 years, CA screening is appropriate for possible further risk reclassification.

Keywords: pulse wave velocity, carotid artery atherosclerosis, abdominal obesity, cardiovascular risk.

АСБ — атеросклеротическая бляшка
АД — артериальное давление
АО — абдоминальное ожирение
ВЖТ — висцеральная жировая ткань
ВО — висцеральное ожирение
ИМТ — индекс массы тела
ОТ — окружность талии
СА — сонная артерия

СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СМАД — суточное мониторирование АД
СПВ — скорость пульсовой волны
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТИМ — толщина комплекса интима—медиа
ТС БЦА — триплексное сканирование брахиоцефальных артерий

Ожирение, приобретающее в настоящее время характер мировой пандемии, является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Дисфункциональная висцеральная жировая ткань (ВЖТ) ассоциирована с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, а ее адипокины рассматриваются в качестве фактора ремоделирования сердечно-сосудистой системы и развития обусловленного ожирением ССЗ [2].

Необходимость проведения и объем профилактических мероприятий определяются величиной риска развития ССЗ, однако результаты его оценки, основанные на шкалах, предназначены для оценки риска, зачастую не позволяя прогнозировать исходы у пациентов, отнесенных к группам низкого и умеренного риска [3]. В связи с этим рекомендации по профилактике ССЗ указывают состояния, в том числе абдоминальное ожирение (АО), когда риск развития ССЗ является, вероятно, более высоким по сравнению с исходно определенным [4].

Однако в недавно проведенных исследованиях не отмечено достоверных различий по уровням метаболических факторов риска и адипокинов ВЖТ, а также частоты органических поражений и критериев высокого риска в зависимости от наличия пороговых величин окружности талии (ОТ) [5, 6]. Роль косвенного показателя оценки ВЖТ может быть как переоценена, что приводит к гипердиагностике висцерального ожирения (ВО) и связанного с ним высокого риска, так и ограничена вследствие повышенного содержания ВЖТ у лиц с ее нормальными величинами.

На основании данных проспективных исследований, в том числе выполненного Т. Sehestedt и соавт. [4, 7], показано, что органические поражения имеют самостоятельное прогностическое значение независимо от величины риска развития ССЗ по шкале SCORE. Следовательно, у пациентов с АО и исходно «невысоким» риском по шкале SCORE выявление последних могло бы улучшить стратификацию риска. Более того, атеросклероз сонных артерий (СА) и сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (менее 60 мл/мин/1,73 м²) отводится роль самостоятельных факторов высокого риска развития ССЗ [4].

В многочисленных обсервационных исследованиях продемонстрирована прогностическая роль выявления атеросклеротических бляшек (АСБ) в СА как в отношении мозговых, так и коронарных осложнений [8]. Как показали данные метаанализа Y. Inaba и соавт. [9], она существенно превосходит таковую показателя толщины комплекса интима—медиа (ТИМ) СА.

В свою очередь предикторы высокой вероятности наличия атеросклероза АС могли бы занять основное место

при скрининговом обследовании лиц из группы высокого риска среди пациентов с ожирением без клинических признаков ССЗ.

Ранее нами продемонстрировано наличие ассоциации показателей жесткости артериальной стенки (ЖАС) с параметрами ремоделирования ССЗ у пациентов с АО [10]. ЖАС рассматривается как критерий сосудистого старения и один из недостающих факторов в общей стратификации риска развития ССЗ [11]. Среди различных методов оценки ЖАС скорость пульсовой волны (СПВ) на отрезке между сонной и бедренной артериями (каротидно-фemorальная) является «золотым стандартом» в силу предполагаемой надежности и большой доказательной базы, свидетельствующей о ее ассоциации с развитием ССЗ [12]. Для упрощения процедуры измерения предложены альтернативные показатели, которые коррелируют с традиционно измеренной СПВ, но легче в использовании. К ним относится СПВ в аорте, определяемая по времени распространения волны, отраженной от бифуркации аорты [13]. Систолическое артериальное давление (АД) в аорте и индекс аугментации также являются суррогатными маркерами ЖАС, но их прогностические уровни пока не определены [12].

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности использования показателей ЖАС в качестве предикторов наличия АСБ в СА у пациентов с АО.

Материалы и методы

Обследовали 132 пациентов с нормальным АД без клинических признаков ССЗ, с риском по шкале SCORE <5%, в возрасте от 31 года до 55 лет (72% мужчины, средний возраст 45±5,3 года) с АО, которое диагностировали по ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин [4]. Артериальную гипертензию исключали по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) в отсутствие гипотензивной терапии [14].

Лабораторные методы включали оценку липидного состава крови и уровня в крови глюкозы, мочевой кислоты, креатинина с расчетом СКФ (формула СКД-ЕРІ).

Всем обследованным выполняли бифункциональное СМАД с оценкой ригидности артерий (монитор ВРІаb «МнСДП-3», ООО «Петр Телегин», Россия) и триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ТС БЦА) (аппарат Logiq 5, «General Electric», Германия).

Анализ ригидности артерий выполняли с использованием технологии Vasotens [13], оценивали среднюю, минимальную и максимальную СПВ в аорте за сутки, день и ночь соответственно, а также среднесуточные индекс аугментации и систолическое АД в аорте.

ТС БЦА выполняли линейным датчиком 10 МГц. Измеряли ТИМ билатерально в дистальной трети общей СА, в области бифуркации общей СА и в проксимальной трети внутренней СА. За максимальную ТИМ СА принимали наибольшую среди указанных локализаций, пороговым значением считали 0,9 мм. Критериями наличия АСБ в СА служили локальное утолщение участка артерии более чем на 0,5 мм или на 50% по сравнению с окружающими участками или утолщение участка артерии более 1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [14].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 7.0. Сопоставимость сформированных

Сведения об авторах:

Дружилова Ольга Юрьевна — врач-статистик Медико-санитарной части Управления ФСБ России по Республике Карелия

Отмахов Владимир Вячеславович — нач. диагностического отделения стационара Медико-санитарной части Управления ФСБ России по Республике Карелия

Андреева Елена Сергеевна — врач-терапевт Центра медицинской профилактики Республики Карелия

Кузнецова Татьяна Юрьевна — зав. каф. факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии Медицинского института Петрозаводского государственного университета

Контактная информация:

Дружилов Марк Андреевич — нач. терапевтического отделения стационара Медико-санитарной части Управления ФСБ России по Республике Карелия; тел.: +7(814)273-8848; e-mail: drmark1982@mail.ru

групп по количественным показателям оценивали с помощью двустороннего критерия *t*, по качественным показателям — с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Анализ взаимосвязи качественных признаков и подмножеством изучаемых количественных признаков проводили с использованием бинарной логистической регрессии с пошаговым включением предикторов. Согласие модели и реальных данных оценивали с помощью теста Хосмера—Лемешова, для оценки качества полученных моделей использовал ROC-анализ. Проверку статистических гипотез осуществляли при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 отражены основные характеристики исследованной группы пациентов. Выделены 2 возрастных диапазона: 31—45 лет (49,2% пациентов) и 46—55 лет (50,8% пациентов). Индекс массы тела (ИМТ) у 81 (61,4%) пациента составил 30 кг/м^2 и более, у 51 (38,6%) — от 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$. Нарушения углеводного обмена выявлены у 25 (18,9%) обследованных, из них нарушение толерантности к глюкозе — в 24% случаев, повышение уровня глюкозы в крови натощак — в 40% случаев, сахарный диабет 2-го типа — в 36% случаев. У 113 (85,6%) пациентов диагностирована дислипидемия [4]. Лиц со стойким снижением СКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ не было. ТИМ СА, превышающая $0,9 \text{ мм}$, выявлена у 43 (32,6%) пациентов, атеросклероз АС — у 20 (15,2%).

Среднесуточная СВП в аорте составила $7,6 \pm 0,6 \text{ м/с}$, средняя дневная — $7,7 \pm 0,7 \text{ м/с}$, средняя ночная — $7,3 \pm 0,7 \text{ м/с}$, минимальная СПВ в аорте за сутки, день и ночь — $6,2 \pm 0,5$, $6,3 \pm 0,5$ и $6,6 \pm 0,6 \text{ м/с}$ соответственно, максимальная СПВ в аорте за сутки, день и ночь — $10,4 \pm 1,9$, $10,3 \pm 1,9$ и $8,2 \pm 0,9 \text{ м/с}$ соответственно. Для всех перечисленных показателей являлось характерным отсутствие по-

ловых различий средних величин и наличие статистически значимых различий по каждому показателю в выделенных возрастных подгруппах. Так, средняя дневная СПВ в аорте у лиц в возрасте 31—45 лет составила $7,6 \pm 0,7 \text{ м/с}$, в возрасте 46—55 лет — $7,8 \pm 0,6 \text{ м/с}$ ($p < 0,05$).

С учетом выявленных возрастных различий рассчитаны значения 75-го перцентиля всех изучаемых показателей СПВ в аорте (средняя, минимальная и максимальная за сутки, день и ночь соответственно) для каждого возрастного диапазона пациентов с АО, которые в последующем взяты в качестве пороговых величин для выделения подгрупп лиц с «высокими» значениями данных показателей.

В каждой из выделенных подгрупп определен процент лиц с атеросклерозом АС от общего числа пациентов в исследовании с атеросклерозом АС, который оказался максимальным (75%) в подгруппе лиц с «высокими» значениями средней дневной СПВ в аорте ($n=34$). Пороговые величины средней дневной СПВ в аорте составили 8 м/с для лиц в возрасте 31—45 лет и $8,3 \text{ м/с}$ в возрасте 46—55 лет.

Затем был проведен анализ параметров ремоделирования сосудов у пациентов с «высокой» средней дневной СПВ в аорте по сравнению со всей группой лиц с АО (табл. 2). Анализируемые группы не различались по возрасту, ОТ и ИМТ, уровням среднесуточного систолического и диастолического АД.

Группа пациентов, выделенная на основании пороговой средней дневной СПВ в аорте, характеризовалась более высокой частотой развития атеросклероза СА (44,1% против 15,2%; $p < 0,01$), большей максимальной ТИМ СА ($0,97 \pm 0,25 \text{ мм}$ против $0,86 \pm 0,23 \text{ мм}$; $p < 0,05$) и индексом аугментации ($-30,3 \pm 19,9\%$ против $-38,1 \pm 18,6\%$; $p < 0,05$).

Для оценки возможности использования показателей сосудистой жесткости в совокупности с другими факторами при прогнозировании атеросклероза СА проведен многофакторный регрессионный анализ с использованием модели логистической регрессии с пошаговым включением предикторов. Всего получено несколько уравнений логистической регрессии, из которых проводился отбор уравнения, имеющего самые высокие значения процента верного прогнозирования. Пошаговый порядок включения отобранных предикторов в уравнение с указанием процента верного прогнозирования на каждом шаге и коэффициентов регрессии отражен в табл. 3.

Наиболее прогностически значимой для атеросклероза СА оказалась комбинация следующих факторов: средней дневной СПВ в аорте, среднесуточного систолического АД в аорте, уровней в крови глюкозы натощак и мочевой кислоты. Для полученного уравнения уровень значимости теста согласия оказался равным $0,82$, т.е. соз-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Параметр	Значение
Возраст, годы	$45 \pm 5,3$
Возраст 31—45 лет	49,2
Возраст 46—55 лет	50,8
Мужской пол	72,0
ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$	61,4
Нарушение углеводного обмена	18,9
Дислипидемия	85,6
ТИМ СА $> 0,9 \text{ мм}$	32,6
АСБ в СА	15,2
СПВ в аорте среднесуточная, м/с	$7,6 \pm 0,6$
СПВ в аорте средняя дневная, м/с	$7,7 \pm 0,7$
СПВ в аорте средняя ночная, м/с	$7,3 \pm 0,7$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: данные представлены в виде числа больных в процентах или $M \pm SD$.

Таблица 2. Параметры ремоделирования сосудов в зависимости от наличия «высокой» средней дневной СПВ в аорте

Параметр	Средняя дневная СПВ в аорте ≥ 75 -го перцентиля ($n=34$)	Пациенты с АО ($n=132$)
АСБ в СА	44,1**	15,2**
ТИМ СА $> 0,9 \text{ мм}$	50,0	32,6
максимальная ТИМ СА, мм	$0,97 \pm 0,25^*$	$0,86 \pm 0,23^*$
Aix	$-30,3 \pm 19,9^*$	$-38,1 \pm 18,6^*$
Среднесуточное САД аорты, мм рт.ст.	$109,9 \pm 5,7$	$108,4 \pm 5,1$

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; Aix — индекс аугментации. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 3. Результаты пошаговой процедуры логистического регрессионного анализа

Шаг	Предиктор	Коэффициент регрессии	Статистика Вальда χ^2	Уровень значимости предиктора	Общий процент верного прогнозирования
1	СПВао	2,292	16,745	<0,001	84,8
	Константа	-19,968	19,148	<0,001	
2	СПВао	2,115	14,085	<0,001	90,2
	САДао	0,183	7,252	<0,01	
3	Константа	-38,822	18,177	<0,001	90,9
	МК	5,609	3,743	<0,05	
	СПВао	2,32	15,745	<0,001	
	САДао	0,214	8,661	<0,01	
4	Константа	-45,909	19,304	<0,001	91,7
	Уровень глюкозы в крови натощак	0,79	5,302	<0,05	
	МК	5,794	4,471	<0,05	
	СПВао	1,994	12,758	<0,001	
	САДао	0,248	9,889	<0,01	
	Константа	-51,173	19,074	<0,001	

Примечание. МК — мочевая кислота; САДао — среднесуточное систолическое АД в аорте; СПВао — средняя дневная скорость пульсовой волны в аорте.

данная модель является адекватной, а общий процент верных классификаций 91,7 свидетельствует о ее высокой прогностической способности. При выполнении ROC-анализа площадь под ROC-кривой составила 0,87, что указывает на высокое качество данной математической модели. При выбранной точке отсечения величины средней дневной СПВ в аорте в 8,1 м/с по данным ROC-анализа чувствительность и специфичность метода прогнозирования атеросклероза СА составили 85 и 76% соответственно.

Обсуждение

Ввиду несовершенства существующих в настоящее время систем стратификации риска одной из основных задач профилактической кардиологии является выделение среди больных ССЗ без клинических проявлений с исходно «невысоким» по шкалам риска развития ССО пациентов, нуждающихся в проведении профилактических мероприятий. Визуализация у данных лиц субклинического атеросклероза, в первую очередь СА, с учетом возможности доступной неинвазивной оценки — один из немногих веских аргументов отнесения их к пациентам высокого риска развития ССЗ [3, 4]. Поэтому определение предикторов высокой вероятности его наличия и оптимизация показаний к скрининговому обследованию представляются основными методами решения указанной проблемы.

АО в силу низкой специфичности показателя ОТ при оценке выраженности ВЖТ и ВО еще не может служить основанием для скрининга атеросклероза СА. Так, в нашем исследовании только у 15,2% лиц с АО выявлены АСБ в СА. Верификация ВО с помощью прямых методов оценки ВЖТ, в том числе с помощью эхокардиографически определяемой толщины эпикардального жира, как показано в недавних исследованиях, позволяет выделять группу лиц с высокой вероятностью наличия органических поражений и субклинического атеросклероза [5, 6].

В свою очередь ухудшение высокоэластических свойств сосудов также может выступать в роли фактора, способного обеспечить более точное прогнозирование [11]. В Консенсусе европейских экспертов по ЖАС от 2012 г. отмечается, что измерение каротидно-фemorальной СПВ имеет существенные преимущества перед оценкой классических факторов риска развития ССЗ, поскольку она напрямую отражает реально существующее поражение сосудистой стенки [12]. Данные метаанализа Y. Ben-Shlomo и соавт. [15] показали, что СПВ является самостоятельным фактором риска смерти от всех причин и ССЗ и позволяет повысить точность прогнозирования, в первую очередь, при исходном «невысоком» риске развития ССЗ [15].

Поскольку основными детерминантами СПВ для больных ССЗ без клинических проявлений, по результатам самого крупного исследования определены возраст и уровень АД [16], в данном исследовании выделены 2 возрастных диапазона пациентов (31—45 и 46—55 лет). Среди всех изучаемых показателей СПВ в аорте средняя дневная СПВ в аорте, равная или превышающая 75-й процентиль для соответствующего возрастного диапазона, позволила выделить группу лиц с достоверно большей частотой развития атеросклероза СА (44,1% против 15,2%; $p < 0,01$), включившую 75% пациентов с АСБ в СА.

В ходе логистического регрессионного анализа в качестве предикторов атеросклероза СА определена совокупность средней дневной СПВ в аорте (основной предиктор) и других показателей: среднесуточного систолического АД в аорте, уровней в крови глюкозы натощак и мочевой кислоты, что позволило повысить общий процент верных классификаций с 84,8 до 91,7.

Заключение

Таким образом, оценка показателей ЖАС у больных ССЗ без клинических проявлений с АО с исходно «невы-

соким» риском по шкале SCORE может стать потенциально простым и воспроизводимым методом оценки вероятности наличия АСБ в СА и следовательно, высокого риска развития ССЗ. В будущем, вполне вероятно, результаты проспективных исследований, посвященных анализу ассоциации параметров ЖАС и ССЗ, повысят их роль в существующей системе стратификации до независимых факторов высокого риска развития ССЗ.

При наличии показаний к проведению СМАД бифункциональное СМАД с оценкой показателей ЖАС явля-

ется более предпочтительным методом. При этом в случае выявления СПВ в аорте, равной или превышающей 8 м/с для лиц 31—45 лет и 8,3 м/с для лиц 46—55 лет, целесообразно выполнение ТС БЦА с целью возможной последующей реклассификации риска развития ССЗ и пересмотра объема необходимых профилактических мероприятий.

Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет».

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359:2105-2120.
doi:10.1056/NEJMoa0801891.
2. Najer G, Haeflten T, Visseren F. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:2959-2971.
doi:10.1093/eurheartj/ehn387.
3. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2010;1(1):8-14. Доступно по: <http://noatero.ru/ru/noa/jurnal/2010-g-no1-1>. Ссылка активна на 31.01.2013.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2012;33:1635-1701.
doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
5. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и др. Эпикардиальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома. *Кардиосоматика*. 2012;4:51-54. Доступно по: <http://con-med.ru/magazines/cardiosomatika/cardiosomatika-04-2012>. Ссылка активна на 26.07.2015.
6. Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. Толщина эпикардиального жира — альтернатива окружности талии как самостоятельный или второй основной критерий для диагностики метаболического синдрома? *Российский кардиологический журнал*. 2014;3(107):76-81.
doi:10.15829/1560-4071-2014-03-76-81.
7. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen T et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31:883-891.
doi:10.1093/eurheartj/ehp546.
8. Pende A, Artom N, Pistocchi G et al. Carotid ultrasonography in the assessment of cardiovascular risk. *Cardiovascular Medicine*. 2015;18(2):61-67. Available at: <http://www.cardiovascmed.ch/docs/cvm/2015/02/en/cvm-00309.pdf>. Accessed February 1, 2015.
9. Inaba Y, Chen J, Bergmann S. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts — coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-133.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
10. Дружилов М.А., Отмахов В.В., Бетелева Ю.Е. и др. Субклиническое поражение сосудов у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением: фокус на артериальную жесткость. *Системные гипертензии*. 2013;10(2):46-52. Доступно по: <http://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-02-2013>. Ссылка активна на 26.07.2015.
11. Nilsson P, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension*. 2009;54:3-10.
doi:10.1161/hypertensionaha.109.129114.
12. Van Bortel L, Laurent S, Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Hypertension*. 2012;30:445-448.
doi:10.1097/hjh.0b013e32834fa8b0.
13. Posokhov I. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2013;6:11-15.
doi:10.2147/MDER.S42082.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Hypertension*. 2013;31:1281-1357.
doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
15. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;25(63):636-646.
doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063.
16. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J*. 2010;31:2338-2350.
doi:10.1093/eurheartj/ehq165.

Поступила 30.05.2015

Состояние крупных сосудов при избыточной массе тела и ожирении по данным ультразвукового исследования

Я.Б. ХОВАЕВА, А.А. БАТАЛОВА, Б.В. ГОЛОВСКОЙ, А.В. ГЕРАСИМОВА

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние избыточной массы тела и ожирения на структурно-функциональное состояние крупных артерий у практически здоровых лиц. Оценить выраженность атеросклеротического поражения сосудов.

Материалы и методы. Обследовали 61 практически здорового человека с различной массой тела методом случайной выборки. Всех испытуемых разделили на 3 группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и величины артериального давления (АД). Всем обследованным проводили ультразвуковое исследование плечеголовных (брахиоцефальных) артерий на экстракраниальном уровне, а также брюшного отдела аорты, бедренных артерий.

Результаты. У лиц с избыточной массой тела и ожирением увеличены диаметры и толщина комплекса интима—медиа (ТИМ) общих сонных артерий и аорты. Эти изменения максимально выражены при ожирении в сочетании с высоким нормальным АД (систолическое АД 130—139 мм рт.ст., диастолическое АД 85—89 мм рт.ст.). Одновременно с этим наблюдается снижение скоростей кровотока, увеличивается жесткость артериальной стенки. Более выраженные структурно-функциональные изменения наблюдались у лиц с абдоминальным типом ожирения. В бедренной артерии, относящейся к артериям мышечного типа, структурные изменения не выявлены, имеется снижение скоростей кровотока при сочетании ожирения и высокого нормального АД. Распространенность атеросклеротических бляшек во всех группах одинакова, бляшки регистрировались у $\frac{1}{3}$ обследованных. Однако при сочетании избыточной массы тела и ожирения с высоким нормальным АД выраженность и распространенность атеросклероза сосудов больше.

Заключение. У лиц с избыточной массой тела и ожирением, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, выявлено эксцентрическое ремоделирование сосудов эластического и мышечно-эластического типов: сонных артерий и аорты в сочетании с увеличением ТИМ, снижением скоростей кровотока и атеросклеротическими изменениями сосудов. У лиц с высоким нормальным АД и ожирением эти изменения наиболее выражены. Атеросклеротические изменения встречаются во всех группах, преимущественно в брахиоцефальных артериях на экстракраниальном уровне.

Ключевые слова: артерии, ультразвуковое исследование сосудов, ожирение, избыточная масса тела, атеросклероз, высокое нормальное давление, жесткость артерий.

The status of large vessels in overweight and obesity according to ultrasound findings

YA.B. KHOVAEVA, A.A. BATALOVA, B.V. GOLOVSKOY, A.V. GERASIMOVA

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia

Aim. To investigate the impact of overweight and obesity on the structure and function of large arteries in apparently healthy individuals; to estimate the magnitude of atherosclerotic lesions of the vessels.

Subjects and methods. Sixty-one apparently healthy individuals with varying weights were randomly examined. All the examinees were divided into 3 groups according to their body mass index (BMI) and blood pressure (BP). They all underwent ultrasonography of the brachiocephalic arteries at the extracranial level, as well as the abdominal aorta and femoral arteries.

Results. The overweight and obese persons have increased diameters and thickness of the intima-media complex of the common carotid arteries and aorta. These changes are maximally pronounced in obesity in conjunction with high normal BP (systolic BP, 130—139 mm Hg; diastolic BP, 85—89 mm Hg). At the same time, there is a reduction in blood flow velocities and an increase in arterial wall stiffness. More marked structural and functional changes are observed in persons with abdominal obesity. The femoral artery belonging to muscular ones exhibited no structural changes, but displayed reduced blood flow velocities in obesity concurrent with high normal BP. In all the groups, the spread of atherosclerotic plaques is equal; the latter are recorded in one third of the examinees. However, the degree and incidence of vascular atherosclerosis are higher in overweight and obesity concurrent with high normal BP.

Conclusion. The overweight and obese persons without cardiovascular diseases were found to have eccentric remodeling of elastic and muscular-and-elastic vessels: the carotid arteries and aorta in conjunction with increased intima-media thickness, reduced blood flow velocities, and atherosclerotic vascular changes. These changes are most pronounced in the obese persons with high normal BP. In all the groups, atherosclerotic changes are encountered mainly in the brachiocephalic arteries at the extracranial level.

Keywords: arteries, vascular ultrasonography, obesity, overweight, atherosclerosis, high normal pressure, arterial stiffness.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АСБ — атеросклеротические бляшки
БОА — брюшной отдел аорты
ВСА — внутренние сонные артерии
ДАД — диастолическое АД
ИМТ — индекс массы тела
ОБ — окружность бедра

ОГ — окружность талии
ОСА — общие сонные артерии
ОХС — общий холестерин
ПГА — плечеголовые (брахиоцефальные) артерии
ПГС — плечеголовный ствол
САД — систолическое АД
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТГ — триглицериды

ТИМ — толщина комплекса интима—медиа
 ФР — фактор риска
 Vd — диастолическая скорость кровотока

Ved — максимальная конечная диастолическая скорость
 Vps — максимальная систолическая скорость

В настоящее время повышенная масса тела и ожирение представляют собой существенную медико-социальную проблему, что связано с непрерывным увеличением числа лиц с избыточной массой тела [1, 2]. Считается, что ожирение имеет причинную связь с артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [3–5]. Наиболее неблагоприятным типом ожирения признается андронидный (абдоминальный) [6]. Установлено, что в жировой ткани синтезируются различные биологически активные вещества (адипокины), которые регулируют аппетит, иммунитет, метаболизм глюкозы и липидов, сосудистый тонус, ангиогенез и др. [1, 7–9]. Известны изменения сердца при ожирении [10]. В то же время в доступной литературе нет описания изменений в крупных сосудах у лиц с повышенной массой тела или ожирением I степени, но без АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Обычно описываются структурные и функциональные изменения сосудов при сочетании ожирения с АГ и иными заболеваниями [11, 12]. Поэтому представляло интерес оценить состояние артерий у практически здоровых лиц без ССЗ, но имеющих такой фактор риска (ФР), как избыточная масса тела и ожирение в сочетании с нормальным или высоким нормальным артериальным давлением (АД).

Цель исследования — изучить влияние избыточной массы тела и ожирения на ремоделирование крупных артерий у практически здоровых лиц с разным уровнем нормального АД; оценить влияние типа ожирения на ремоделирование сосудов; охарактеризовать распространенность атеросклеротического процесса в сосудах.

Материалы и методы

Обследовали практически здоровых лиц ($n=61$) в возрасте от 42 до 64 лет, не имеющих ССЗ. Испытуемых отбирали методом случайной выборки. Всех разделили на 3 группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и уровня АД. К 1-й группе отнесены 17 человек (7 мужчин, 10 женщин, средний возраст $49,6 \pm 1,6$ года, ИМТ менее 25 кг/м^2 , АД менее $130/85 \text{ мм рт.ст.}$). Во 2-ю группу вошел 21 человек (11 мужчин и 10 женщин, средний возраст $51,1 \pm 1,9$ года, АД менее $130/85 \text{ мм рт.ст.}$) с избыточной массой тела (ИМТ $25\text{—}29,9 \text{ кг/м}^2$, 13 человек) или ожирением I степени (ИМТ $30\text{—}34,9 \text{ кг/м}^2$, 8 человек). В 3-ю группу вошли 23 человека (10 мужчин, 13 женщин, средний возраст $51,4 \pm 1,5$ года), у которых ожирение I степени сочеталось с высоким нормальным АД: систолическое АД (САД) $130\text{—}139 \text{ мм рт.ст.}$, диастолическое АД (ДАД) $85\text{—}89 \text{ мм рт.ст.}$ [13].

Во 2-й группе андронидный тип распределения жировой ткани выявлялся в 56,1%, в 3-й группе — в 83% случаев ($p=0001$).

Сведения об авторах:

Хомаева Ярослава Борисовна — проф., зав. каф. терапии и семейной медицины

Головской Борис Васильевич — проф. каф. терапии и семейной медицины

Герасимова А.В. — аспирант каф. терапии и семейной медицины

Всем испытуемым проводили ультразвуковое исследование плечеголовных (брахиоцефальных) артерий (ПГА) на экстракраниальном уровне — плечеголового ствола (ПГС), общих сонных артерий (ОСА), внутренних сонных артерий (ВСА) на всем протяжении, наружных сонных артерий в проксимальных отделах. Кроме того, исследовали брюшной отдел аорты (БОА) в дистальном отделе, бедренные артерии в стандартных диагностических точках на аппарате Vivid 7 («General Electric», США) линейным датчиком с частотой 7–10 МГц. Измеряли внутренний и наружный систолический и диастолический диаметры артерий, толщину стенки, оценивали толщину комплекса интима—медиа (ТИМ), рассчитывали отношение ТИМ/просвет сосуда. При исследовании ПГС датчик располагали на 1 см выше грудино-ключичного сочленения, латеральнее яремной вырезки, осматривали дистальную часть плечеголового ствола, устья общей сонной и подключичной артерий. ТИМ ПГС измеряли по задней стенке в дистальном отделе, ТИМ ОСА — на 1 см проксимальнее бифуркации по задней стенке по стандартной методике, здесь же определяли диаметр. ТИМ ВСА измеряли в устье, по задней стенке на 1 см выше бифуркации ОСА. Диаметр БОА измеряли в дистальном отделе за 1,5–2 см до бифуркации. При измерении ТИМ и диаметра артерий ультразвуковой луч направляли строго перпендикулярно длинной оси сосуда. Измерение ТИМ и толщины стенки осуществляли, используя курсоры ультразвуковой системы [14–16]. Толщину стенки измеряли вместе с адвентицией сосуда. Анализировали доплеровский спектр: максимальную систолическую скорость (Vps), максимальную конечную диастолическую скорость (Ved), диастолическую скорость кровотока (Vd) в сосудах с высоким периферическим сопротивлением, усредненную по времени среднюю скорость, индекс резистентности, пульсационный индекс, систолодиастолическое отношение. Рассчитывали следующие показатели жесткости артериальной стенки: модуль эластичности Петерсона (Er) и эластичный модуль упругости — модуль Юнга (Es) [17, 18].

Исследование парных сосудов проводили справа и слева. Поскольку различий между сосудами правой и левой сторон тела не выявлено, полученные данные представлены на примере сосудов правой стороны, а для сосудов шеи на примере правой ОСА.

Статистический анализ выполняли при использовании статистических программ Statistica 7.0 («StatSoft», США). Данные представлены в виде средней величины (M), ее ошибки (m). Групповые сравнения осуществляли непараметрическим методом, использовали критерий U Манна—Уитни. При параметрическом анализе определялся парный и непарный критерий Стьюдента (t), достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Для анализа зависимостей применяли корреляционный анализ по Спирмену. Рассчитывали коэффициент линейной корреляции (r), оценивали его достоверность при $p < 0,05$. Для выявления многомерных взаимосвязей изучаемых показателей использовали факторный анализ [19].

Все участники исследования ознакомлены с ним и подписали информированное согласие.

Результаты

Структурные характеристики и скорость кровотока в правой общей сонной артерии в изучаемых группах пред-

Контактная информация:

Баталова Анжелика Алексеевна — ассистент каф. терапии и семейной медицины; 614022 Пермь, ул. Плеханова, 36; тел.: +7(342)236-8621; e-mail: anzhelika-batalova@yandex.ru

Таблица 1. Диаметр и скоростные показатели доплеровского спектра правой ОСА

Параметр	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1-я (n=17)	2-я (n=21)	3-я (n=23)			
Диаметр ОСА _{св} , мм	6,3±0,17	6,8±0,27	7,24±0,16	0,04	0,0004	0,15
Диаметр ОСА _{дв} , мм	6,0±0,17	6,4±0,21	6,9±0,16	0,04	0,0006	0,13
Диаметр ОСА _{дн} , мм	7,4±0,3	8,55±0,3	9,6±0,25	0,02	0,0001	0,008
Толщина стенки ОСА, мм	1,04±0,04	1,06±0,07	1,27±0,05	0,86	0,008	0,02
V _{ps} , м/с	0,71±0,1	0,53±0,07	0,38±0,03	0,16	0,002	0,07
V _{ed} , м/с	0,2±0,03	0,14±0,01	0,1±0,006	0,1	0,001	0,01
TAMX, м/с	0,35±0,04	0,25±0,02	0,19±0,01	0,07	0,002	0,07

Примечание. Диаметр ОСА_{св} — внутренний систолический диаметр; диаметр ОСА_{дв} — внутренний диастолический диаметр; ОСА_{дн} — наружный диастолический диаметр ОСА.

Таблица 2. ТИМ в ПГА в изучаемых группах

ТИМ, мм	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1-я (n=17)	2-я (n=21)	3-я (n=23)			
ПГС	0,81±0,04	0,91±0,02	1,17±0,09	0,02	0,002	0,007
ОСА	0,64±0,03	0,61±0,03	0,75±0,03	0,45	0,05	0,004
ВСА	0,52±0,02	0,6±0,04	0,67±0,04	0,01	0,005	0,21

Таблица 3. Показатели жесткости правой ОСА

Параметр	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1-я (n=17)	2-я (n=21)	3-я (n=23)			
Модуль Юнга, мм рт.ст./см	86,37±11	159±19	150,8±19	0,01	0,05	0,87
Модуль эластичности (Петерсона), мм рт.ст.	377±26	475±25	516±21	0,02	0,01	0,8

ставлены в табл. 1. Внутренний и наружный систолический диаметр ОСА больше во 2-й и 3-й группах (соответственно на 7,9 и 14,2%). Для диастолического диаметра изменения этих показателей составили соответственно 6,6 и 15%. Наружный диастолический диаметр во 2-й группе на 15,5%, а в 3-й группе — на 29,7% больше, чем в 1-й.

Одновременно с этим наблюдалось снижение скоростей кровотока во 2-й и 3-й группах, причем в 3-й группе оно носило достоверный характер. При сравнении показателей ОСА у лиц с разным типом ожирения выявлено, что диаметры ОСА больше в группе с абдоминальным типом ожирения. Так, внутренний систолический диаметр в группе с абдоминальным ожирением составил 7,0±0,1 мм, а у лиц с промежуточным типом распределения жировой ткани — 6,5±0,2 мм ($p=0,03$).

Одной из существенных характеристик сосудов является ТИМ. Согласно данным, представленным в табл. 2, что ТИМ увеличена во 2-й и 3-й группах, более выраженное увеличение наблюдается при сочетании ожирения и высокого нормального АД. Так, ТИМ ВСА в группе с избыточной массой тела и ожирением больше на 15,3%, в 3-й группе на 28,8% по сравнению с таковой у лиц с нормальной массой тела. ТИМ ПГС во 2-й группе на 12,3%, в 3-й группе на 44,4% больше, чем в 1-й. ТИМ ОСА в 1-й и 2-й группах достоверно не различалась, а в 3-й группе отличалась на 17,2%. Установлено, что отношение окружность талии (ОТ) к окружности бедра (ОБ) тесно коррелирует с ТИМ ПГС ($r=0,76$; $p<0,05$). Кроме того, прослежи-

вается зависимость ТИМ ПГС от величины жировой массы. Так, у лиц с избыточной массой тела ТИМ ПГС составила 0,83±0,02 мм, а при ожирении I степени — 0,97±0,03 мм ($p<0,001$).

Одним из ранних проявлений изменений артериальной стенки является нарушение ее эластичности. В табл. 3 представлены показатели, характеризующие упругие свойства стенки ОСА в изучаемых группах. Выявлено, что у лиц 2-й и 3-й групп показатели, отражающие жесткость правой ОСА, значительно выше, чем в 1-й.

При сопоставлении показателей жесткости правой сонной артерии у лиц с разным типом ожирения установлено, что при абдоминальном типе ожирения модуль Юнга составил 183±16 мм рт.ст./см, при смешанном типе — 116±19 мм рт.ст./см ($p=0,04$). Модуль эластичности достигал соответственно 500±27 и 437±23 мм рт.ст./см ($p=0,05$).

При оценке показателей БОА установлено, что лица 2-й и 3-й групп имеют больший внутренний и наружный диаметры аорты. Отношение ТИМ/просвет аорты увеличивается в группе с высоким нормальным АД за счет большего увеличения ТИМ БОА (табл. 4). Внутренний диаметр БОА во 2-й группе на 11,2%, а в 3-й группе на 8,3% больше, чем в 1-й. Наружный диаметр аорты больше во 2-й и 3-й группах на 10,9%. ТИМ в группе с избыточной массой тела и ожирением на 12%, а в 3-й группе на 26,5% выше, чем в 1-й.

Показатели правой общей бедренной артерии отражены в табл. 5. Структурные показатели бедренной артерии в 1-й и 2-й группах не отличались, при этом в 3-й

Таблица 4. Показатели БОА по данным ультразвукового исследования

Параметр	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1-я (n=17)	2-я (n=21)	3-я (n=23)			
Диаметр аорты вн., мм	1,43±0,03	1,59±0,04	1,55±0,04	0,01	0,05	0,3
Диаметр аорты нар., мм	1,46±0,03	1,62±0,05	1,62±0,04	0,01	0,02	0,89
ТИМ аорты, мм	0,83±0,03	0,93±0,04	1,05±0,06	0,05	0,01	0,08
Отношение ТИМ/просвет сосуда	0,58±0,03	0,57±0,02	0,69±0,04	0,8	0,05	0,03

Таблица 5. Структурные показатели и скорости кровотока в правой общей бедренной артерии

Параметр	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1-я (n=17)	2-я (n=21)	3-я (n=23)			
Диаметр БА сист. вн., мм	9,0±0,27	8,8±0,26	9,3±0,25	0,7	0,6	0,2
Диаметр БА диаст. вн., мм	8,9±0,29	8,6±0,27	9,1±0,26	0,8	0,55	0,2
Диаметр БА нар., мм	10,7±0,30	10,8±0,29	11,7±0,3	0,9	0,05	0,04
ТИМ БА, мм	0,66±0,05	0,67±0,05	0,72±0,05	0,8	0,36	0,5
Vps, м/с	0,78±0,02	0,77±0,03	0,45±0,03	0,9	0,03	0,03
Vd, м/с	0,26±0,01	0,27±0,01	0,16±0,01	0,8	0,01	0,01
TAMX, м/с	0,21±0,007	0,2±0,006	0,1±0,009	0,8	0,02	0,02

Примечание. Диаметр БА сист. вн. — внутренний систолический диаметр бедренной артерии; диаметр БА диаст. вн. — внутренний диастолический диаметр бедренной артерии; диаметр БА нар. — наружный диастолический диаметр бедренной артерии.

Таблица 6. Характеристика АСБ в группах

Параметр	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1-я (n=17)	2-я (n=21)	3-я (n=23)			
Частота выявления АСБ, %	29,4	33,3	30	0,4	0,6	0,8
Средний процент стеноза	14,1	16	18,4	0,7	0,03	0,6
Число АСБ на 1 человека	0,41	0,52	0,73	0,01	0,001	0,03

группе наблюдается увеличение наружного диаметра на 9,3%. Скоростные показатели в бедренных артериях ниже в группе ожирения в сочетании с высоким нормальным АД. При анализе показателей, полученных при изучении бедренной артерии, установлено, что у лиц с разным типом ожирения эти показатели не различаются. Однако у лиц с ожирением I степени в отличие от лиц с избыточной массой тела выявляются меньшие показатели скоростей кровотока в бедренных артериях. Так, Vps у лиц с ожирением составила 0,56, Vd 0,17, TAMX 0,14 м/с, в то время как у лиц с избыточной массой тела эти показатели составляли 0,9 м/с ($p=0,04$), 0,35 м/с ($p=0,01$) и 0,27 м/с ($p=0,04$) соответственно.

При оценке наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) установлено, что АСБ встречаются у обследованных во всех группах (табл. 6), причем распространенность АСБ в группах одинаковая. Однако в 1-й группе в 80% случаев АСБ располагались в одном сосудистом бассейне, в 20% — в 2 бассейнах. При избыточной массе и ожирении АСБ в 2 раза чаще выявлялись в 2 сосудистых регионах (44%). В группе с высоким нормальным АД и ожирением более чем у 57% лиц АСБ выявлялись в 2 сосудистых бассейнах и более. В 1-й группе 33,3% АСБ локализовались в бифуркации ОСА, 33,3% — в аорте, 33,3% — в бедренных артериях. Во 2-й группе 63,6% АСБ располагались в ПГА, 9% — в аорте, 27,4% — в бедренных артериях. В 3-й группе 64,8% АСБ располагались в ПГА, 17,6% — в аорте, 17,6% — в бедренных артериях.

По нашим данным, при ожирении и избыточной массе тела у лиц без ССЗ признаки атеросклероза в крупных сосудах выявляются не чаще, чем у лиц с нормальной массой тела, не отличается и средний процент стеноза. Имеется несколько большее число АСБ на одного человека во 2-й и 3-й группах. С увеличением массы тела и при сочетании высокого нормального АД и ожирения растет число пораженных атеросклерозом сосудистых бассейнов. Не выявлено особенностей развития АСБ от типа ожирения. Среди лиц с избыточной массой тела и ожирением из 33,3%, имеющих АСБ, 19% лица с абдоминальным типом ожирения.

Обсуждение

Повышенная масса тела и ожирение часто расцениваются как существенный ФР развития ССЗ [20, 21]. Большинство работ, рассматривающих влияние нарушения жирового обмена на здоровье человека, проведены при сочетании ожирения с другими заболеваниями или в условиях патологического ожирения. Поэтому исследование с участием здоровых добровольцев с повышенной массой тела, у которых еще не развились дополнительные заболевания, представляет значительный интерес. Нами при изучении особенностей ремоделирования сосудов у лиц с повышенной массой тела и ожирением I степени и в отсутствие других заболеваний получен ряд важных фактов. Выявлено, что уже на этой стадии нарушения жирового

вого обмена наблюдаются структурные изменения артерий. Эти изменения характеризуются увеличением диаметра артерий, что можно охарактеризовать как эксцентрическое ремоделирование, которое обычно происходит при нагрузке объемом. Увеличиваются как внутренний, так и наружный диаметры сосудов. Причем на изменение диаметра артерий в большей степени влияет абдоминальный тип ожирения. Эти изменения лучше проявляются в сосудах шеи (ПГС и ОСА). Необходимо подчеркнуть, что у лиц с повышенной массой тела и ожирением I степени выявляется высокая зависимость между диаметром сосудов шеи и уровнем АД ($r=0,89$; $p<0,05$). Таким образом, уже у практически здоровых лиц с избыточной массой тела и ожирением I степени происходит структурное ремоделирование крупных артерий. Оно более выражено при сочетании ожирения с высоким нормальным АД. Увеличение диаметров артерий коррелирует со снижением скоростей кровотока ($r=0,43$; $p<0,05$). Снижение скоростей кровотока наблюдается в сонных артериях при повышении массы тела, а при ожирении I степени эти изменения выявляются в сосудах различных регионов. Присоединение повышенного нормального АД делает эти сдвиги более выраженными. Снижение скоростей кровотока во ВСА описано в литературе при наличии АГ [22].

F. Rey и соавт. [23], K. Jensen-Urstad и соавт. [24] считают, что увеличение диаметра сосуда может сделать его более уязвимым для повреждения и развития атеросклероза. Это мнение подтверждается в нашем исследовании значительным увеличением ТИМ в изученных сосудах у лиц с ожирением. Необходимо обратить внимание на высокую зависимость ТИМ от АД у лиц с нормальным АД, но с избыточной массой тела (предожирение; $r=0,92$; $p<0,05$). По нашим данным, ТИМ также связана с абдоминальным типом ожирения, на этот показатель влияет количество жировой ткани. В случае, если ожирение сочетается с высоким нормальным АД, выявляется зависимость ТИМ в исследованных артериях не только от уровня АД, но и от уровня в крови общего холестерина — ОХС ($r=0,82$; $p<0,05$), триглицеридов — ТГ ($r=0,66$; $p<0,05$), мочевой кислоты ($r=0,76$; $p<0,05$), креатинина ($r=0,65$; $p<0,05$), фракции выброса левого желудочка ($r=0,9$; $p<0,05$), толщины межжелудочковой перегородки в диастолу ($r=0,85$; $p<0,05$).

По нашим данным, повышение показателей жесткости артериальной стенки тесно связано с увеличением массы тела и типом ожирения. Кроме того, повышение жесткости сосудов сочетается с увеличением внутреннего диаметра крупных артерий и ТИМ, что соответствует данным литературы [25].

Отмечено, что изменения в сосудах шеи и БОА при ожирении сходны по своим характеристикам. В частности, при повышении массы тела в аорте выявляются больший диаметр, ТИМ, отношение ТИМ/просвет сосуда. Выявляются высокие корреляции между массой тела и ТИМ аорты ($r=0,9$; $p<0,05$). На диаметр БОА также влияют масса тела ($r=0,83$; $p<0,05$) и абдоминальный тип ожирения ($r=0,77$; $p<0,05$).

Изучение эхо-структуры бедренных артерий, которые относятся к мышечно-эластическому типу, показало, что их структурные характеристики в меньшей степени меняются как при развитии ожирения, так и при сочетании ожирения с высоким нормальным АД.

АСБ во всех группах выявляются практически одинаково часто (у $1/3$ обследованных). Основное количество АСБ локализуется в ПГА на экстракраниальном уровне. Наличие ожирения, как и сочетание ожирения с высоким нормальным АД, сопровождается увеличением количества АСБ на 1 человека.

Для оценки взаимосвязей ультразвуковых структурно-функциональных показателей изученных артерий и ФР развития ССЗ проведен многомерный факторный анализ с выделением трех главных факторов. Анализ показал, что у практически здоровых лиц объединяются в единый фактор F1 толщина стенки и ТИМ ОСА, ее бифуркации, наружной и внутренней сонной артерий, а также пол, масса тела, рост и САД. Толщина стенки и ТИМ БОА не входят в структуру этого основного комплекса. Другой комплекс переменных объединяется в фактор 2 (F2) с меньшей факторной нагрузкой. Он объединяет диаметры (систолический и диастолический) бедренной артерии, которые не зависят от пола, роста и массы тела пациентов. Фактор 3 с такой же факторной нагрузкой, как и фактор 2, объединяет толщину стенки и ТИМ ПГС, также независимых от антропометрических данных пациентов.

В группе лиц с повышенной массой тела факторный анализ не выявил достоверно объединений структурных показателей сосудов разных типов. Основные 3 фактора имели низкие показатели общей нагрузки с малым количеством достоверных корреляций, включенных в структуру этих факторов. Это может свидетельствовать о многоплановости различных влияний на параметры артерий. Не выявлено влияний ФР развития ССЗ на структурные показатели сонных артерий. В то же время толщина стенки, податливость и растяжимость аорты положительно коррелируют с полом, ИМТ, ОБ, САД и ДАД и отрицательно — с уровнем ОХС, ТГ и признаками атеросклероза артерий.

В группе с ожирением отмечено усиление факторной нагрузки, особенно на первый фактор, и изменение его факторной структуры по сравнению с группой здоровых лиц. В состав первого фактора (F1) вошли структурные показатели (толщина стенки и ТИМ) не только ОСА и ее производных, но и ПГС, БОА. Это свидетельствует об усилении факторной нагрузки и изменении факторной структуры при ожирении как проявление генерализованных изменений структуры артерий большого круга кровообращения. Изменилась также структура F2 и F3. Второй основной фактор (F2) включал достоверные корреляции с функциональными показателями плечевой и подколенной артерий, что подчеркивает появление при ожирении изменений сосудов мышечно-эластического типа. Третий фактор (F3) демонстрирует появление достоверных отрицательных взаимосвязей массы тела, роста, уровня ОХС и ТИМ и толщиной стенки ВСА, а также прямых корреляций этих параметров с диаметром БОА. При анализе влияний ФР развития ССЗ установлено, что ТИМ и толщина стенки ОСА, ВСА и НСА отрицательно коррелируют с ОТ и ОТ/ОБ и положительно — с женским полом.

Заключение

Таким образом, факторный анализ подчеркивает последовательность структурных и функциональных изменений в артериях разного структурно-функционального типов при формировании ожирения. Причем повышен-

ная масса тела является промежуточным этапом, когда ремоделирование сосудов может либо прогрессировать, либо подвергаться обратному развитию. У лиц с избыточной массой тела и ожирением при нормальном и оптимальном АД, не имеющих ССЗ, формируется эксцентрическое ремоделирование сонных артерий и аорты. Увеличение ТИМ изученных артерий ведет к большей уязвимости их стенок к действию гемодинамического фактора. Поэтому у лиц с высоким нормальным АД и ожирением эти изменения более выражены. Одновременно у них вы-

является влияние липидного состава крови и других метаболических факторов на ТИМ. При абдоминальном типе ожирения повышается жесткость артерий, на их структуру влияет и количество жировой ткани. Можно предположить, что ожирение и высокое нормальное АД не являются пусковым моментом для развития АСБ, поскольку распространенность АСБ во всех группах одинакова, хотя выраженность атеросклеротического процесса более высокая при ожирении в сочетании с высоким нормальным АД.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Ottaviani E, Malagoli D, Franceschi C. The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma. *General and Comparative Endocrinology*. 2011;174:1-4.
doi:10.1016/i.ygscn.2011.06.018.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н., Арапова С.Д. *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей*. Рациональная фармакотерапия. Том XII. М.: Литтерра; 2006.
- Logue J, Sattar N. Childhood obesity: a ticking time bomb for cardiovascular disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(1):174-178.
doi:10.1038/clpt.2011.88.
- Бондарь И.А., Климонтов В.В., Симакова А.И. Ожирение и хроническая болезнь почек. *Терапевтический архив*. 2011;6:66-70.
doi:10.1159/000095315.
- Аметов М.В., Стельмах М.В. Эректильная дисфункция и ожирение. *Терапевтический архив*. 2013;10:88-93.
doi:10.1007/978-3-642-13327-5210.
- Saely C, Geiger K, Drexel H. Browns versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*. 2012;58:120-122.
doi:10.1159/000321319.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129-139.
doi:10.1016/j.mce.2009.08.018.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013;9(2):191-200.
doi:10.1038/oby.2006.317.
- Stepien M, Wlazel RN, Paradowski M, Banach M, Rysz M, Misztal M, Rysz J. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients — pilot study. *Arch Med Sci*. 2012;8:431-436.
doi:10.5114/aoms.2012.29518.
- Практическая эхокардиография*. Под ред. Франка А. Флак-скампа, перевод с нем. под ред. акад. РАМН, проф. Сандрикова В.А. М.: МЕДпресс-информ; 2013.
- Гончар А.В., Ковалева О.Н., Хмара А.Т. Ремоделирование общих сонных артерий у больных гипертонической болезнью и ожирением. *Научные ведомости Белгородского гос. Университета*. 2013;18(23):73-78.
- Петросов С.Л. Структурно-функциональные изменения артерий у мужчин с артериальной гипертензией и нарушением жирового обмена в возрастном аспекте. *Российский кардиологический журнал*. 2012;6(98):29-33.
- Туев А.В., Хомаева Я.Б. Особенности структурно-функциональных показателей сердца у лиц с разным уровнем артериального давления. *Российский кардиологический журнал*. 2002;5(37):38-41.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste PL, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-1406.
doi:10.1161/01.cir.74.6.1399.
- Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. *Ультразвуковая ангиология*. М.: Реальное время; 2003.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004—2006). An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75-80.
doi:10.1159/000097034.
- Никитин Ю.П., Лапицкая И.В. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности. *Кардиология*. 2005;11:113-119.
- Куликов В.П. *Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний*. М.: ООО Фирма «СТРОМ»; 2007.
- Факторный, дискриминантный и кластерный анализ*. Пер.с англ. Ким Дж.-О., Мьюллер Ч.У., Клекка У.Р. и др.; под ред. Енюкова И.С. М.: Финансы и статистика; 1989.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PT, Castell WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow up of participants of the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968-977.
doi:10.1161/01.cir.67.5.968.
- Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body mass index and mortality. *New Engl J Med*. 1998;338:17.
doi:10.1056/nejm199801013380101.
- Возженников А.Ю., Мидленко Т.А. Гипертоническое ремоделирование внутренних сонных артерий у больных артериальной гипертензией I стадии, 1—2 степени, без субклинического поражения органов мишеней. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;2.
- Rey FE, Pagano PJ. The reactive adventitia: fibroblast oxidase in vascular function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002;22(12):1962-1971.
doi:10.1161/01.atv.0000043452.30772.18.
- Jensen-Urstad K, Jensen-Urstad M, Johansson J. Carotid artery diameter correlates with risk factors for cardiovascular disease in a population of 55-year-old subjects. *Stroke*. 1999;30(8):1572-1576.
doi:10.1161/01.str.30.8.1572.
- Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:347-360.
doi:10.1183/09031936.03.00405703.

Поступила 24.02.2015

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ 4, 2016

Формулы оценки функции почек при прогнозировании отдаленных сердечно-сосудистых исходов у больных инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом

В.Н. КАРЕТНИКОВА^{1,2}, А.В. ОСОКИНА¹, М.В. ЕВСЕЕВА², В.В. КАЛАЕВА¹, О.В. ГРУЗДЕВА¹,
В.В. КАШТАЛАП^{1,2}, М.В. ЗЫКОВ¹, О.Е. АВРАМЕНКО¹, О.Л. БАРБАРАШ^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия; ²ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия

Резюме

Цель исследования. Сравнительная оценка формул для определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при прогнозировании неблагоприятных исходов в течение 1-го года после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материалы и методы. Обследовали 89 больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) в сроки до 24 ч от момента развития клинических симптомов заболевания. Всем пациентам проводили стандартные лабораторные и инструментальные исследования. Расчет СКФ выполняли по формулам MDRD — с учетом уровня креатинина в сыворотке крови, Ноек — СКФ (мл/мин/1,73 м²) = (80,35/цистатин С [мг/л]) – 4,3 (СКД-EPI), а также по уровню цистатина С, и определение клиренса креатинина по формуле Кокрофта—Голта (мл/мин). В течение 1-го года после ИМпST регистрировали сердечно-сосудистые осложнения (ССО): смерть, повторный ИМ, прогрессирование стенокардии, экстренная коронарная реваскуляризация, декомпенсация хронической сердечной недостаточности. Обследованных пациентов разделили на 2 группы: 1-я — 70 (78,6%) больных ИМ без СД, 2-я — 19 (21,3%) пациентов с ИМ и СД.

Результаты. При сравнительном анализе выявлена тенденция к различию частоты выявления СКФ <60 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле Ноек — СКФ (по цистатину С): 42,1% во 2-й группе и 21,4% в 1-й группе (p=0,067). В отношении СКФ, рассчитанной по другим формулам, выраженные различия отсутствовали. Проведен логистический регрессионный анализ с целью определения наиболее чувствительной формулы расчета СКФ для оценки риска развития ССО у пациентов в течение года после перенесенного ИМ в сочетании с СД 2-го типа и в его отсутствие. Для выборки пациентов с ИМ без СД и наличием неблагоприятных исходов при однофакторном анализе наиболее чувствительными стали расчеты СКФ по формулам СКД-EPI (отношение шансов — ОШ 13,5; p=0,046), MDRD (ОШ 6,5; p=0,040) и определение клиренса креатинина (ОШ 2,4; p=0,025). Для больных ИМ и СД 2-го типа при однофакторном анализе наиболее чувствительными оказались расчеты СКФ по формуле Ноек — СКФ (по цистатину С): ОШ 6,15 (p=0,018). В обеих моделях в многофакторный анализ не вошел ни один из анализируемых показателей.

Заключение. Для оценки риска развития ССО в отдаленном постинфарктном периоде наибольшая прогностическая значимость отмечена для формулы СКД-EPI у пациентов без СД 2-го типа и формулы Ноек (по уровню цистатина С) у больных с СД.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, неблагоприятный прогноз, инфаркт миокарда, сахарный диабет.

Renal function estimation formulas in predicting long-term cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction concurrent with diabetes mellitus

V.N. KARETNIKOVA^{1,2}, A.V. OSOKINA¹, M.V. EVSEEVA², V.V. KALAEVA¹, O.V. GRUZDEVA¹, V.V. KASHTALAP^{1,2},
M.V. ZYKOV¹, O.E. AVRAMENKO¹, O.L. BARBARASH^{1,2}

¹Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; ²Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; Kemerovo, Russia

Aim. To comparatively assess formulas for estimating glomerular filtration rate (GFR) in the prediction of poor outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) within one year after myocardial infarction (MI).

Subjects and methods. The investigators examined 89 patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) within 24 hours after the onset of clinical symptoms of the disease. All the patients underwent standard laboratory and instrumental tests. GFR was calculated using the Modified of Diet in Renal Diseases (MDRD) formulas in terms of serum creatinine levels, the Hoek equation: GFR [ml/min/1.73 m²] = (80.35/cystatin C [mg/l]) – 4.3 (CKD-EPI), as well as from cystatin C levels, and the creatinine clearance rate was determined using the Cockcroft and Gault formula (ml/min). During a year after STEMI, the investigators recorded cardiovascular events (CVEs), such as death, recurrent MI, progressive angina pectoris, emergency coronary revascularization, and decompensated chronic heart failure (CHF). The examinees were divided into two groups: 1) 70 (78.6%) patients with MI and no DM; 2) 19 (21.3%) patients with MI and DM.

Results. Comparative analysis revealed a tendency towards a difference in the detection rate of GFR <60 ml/min/1.73 m² calculated using the Hoek formula from cystatin C levels: 42.1% in Group 2 and 21.4% in Group 1 (p=0.067). There were no great differences in the GFR estimated using other formulas. Logistic regression analysis was carried out to determine the most sensitive formula for estimating GFR to assess the risk of CVEs in the patients within a year after MI concurrent with and without type 2 DM. A univariate analysis showed that GFR calculations using the CKD-EPI (odds ratio (OR), 13.5; p=0.046) and MDRD (OR, 6.5; p=0.040) formulas and creatinine clearance estimation (OR, 2.4; p=0.025) were most sensitive in selecting MI patients without DM and with poor outcomes. This analysis revealed that GFR estimates using the Hoek formula from cystatin C levels (OR, 6.15; p=0.018) were most sensitive for patients with MI concurrent with type 2 DM. In both models, multivariate analysis included none of the analyzed indicators.

Conclusion. To estimate cardiovascular risk in the long-term post-infarction period, the CKD-EPI formula in the patients without type 2 DM and the Hoek formula from cystatin C levels were noted to be of the greatest prognostic value in patients with DM.

Keywords: glomerular filtration rate, poor prognosis, myocardial infarction, diabetes mellitus.

ДИ — доверительный интервал
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
МВ-КФК — фракция МВ креатинфосфокиназы
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ — отношение шансов
РПИС — ранняя постинфарктная стенокардия
СД — сахарный диабет

СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ТЛТ — тромболитическая терапия
ХБП — хроническая болезнь почек
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Многочисленные популяционные исследования доказали существование тесной связи кардиоренальных и метаболических нарушений [1–3]. Кроме того, установлена роль нарушений углеводного обмена в формировании постоянно растущей популяции больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и патологией почек. В настоящее время не вызывает сомнения, что именно факторы риска развития ССЗ являются ключевыми с точки зрения формирования предрасположенности к стойкому ухудшению функции почек.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) наиболее точно отражает функциональное состояние почек и позволяет оценить степень сохранности действующих нефронов. Формулы для расчета СКФ учитывают различные влияния на продукцию креатинина, они достаточно просты в применении, а их значения в большинстве случаев совпадают со значениями эталонных методов оценки функции почек [4, 5]. Однако на современном этапе, учитывая доказанное влияние дисфункции почек на течение ишемической болезни сердца (ИБС), в частности инфаркта миокарда (ИМ) [6, 7], актуален выбор такого способа расчета СКФ, который наиболее точно отражает не только функциональное состояние почек, но и риск развития ССЗ, включая осложненное течение острых коронарных осложнений, в том числе на отдаленном этапе.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка различных формул для определения СКФ при прогнозировании неблагоприятных исходов годового постинфарктного периода у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материалы и методы

В исследование включены 89 больных ИМ с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*), 59 (66,3%) мужчин в возрасте 63 (57; 71) лет и

30 (33,7%) женщин в возрасте 58 (52; 66) лет, госпитализированных в период с января 2008 г. по декабрь 2010 г. в сроки до 24 ч от момента развития клинических симптомов заболевания. ИМ верифицирован при наличии как минимум 2 критериев из перечисленных ниже (при этом обязательным явилось повышение уровня биохимических маркеров некроза миокарда): 1) клинических данных (ангинозного болевого синдрома в грудной клетке длительностью более 20 мин); 2) электрокардиографических признаков (подъем сегмента *ST* на 1 мм и более, выявленного не менее чем в 2 смежных отведениях, или впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса); 3) биохимических показателей (повышение уровня кардиоспецифичного тропонина Т и/или фракции МВ креатинфосфокиназы — МВ-КФК). Для всех пациентов при поступлении в клинику определен метод реперфузионной терапии: чрескожное коронарное вмешательство — ЧКВ (ангиопластика и/или стентирование) коронарной артерии, тромбоз которой вызвал ИМ, тромболитическая терапия (ТЛТ). Реперфузионную терапию не проводили при наличии общепринятых противопоказаний или технических ограничений.

Критериями исключения из исследования служили возраст пациента моложе 18 лет, ИМ, осложнившийся ЧКВ или коронарное шунтирование, психические заболевания, сопутствующая патология, значительно влияющая на исходы и прогноз, онкологические заболевания, терминальная стадия гепатоцеллюлярная недостаточность, острые инфекционные заболевания или обострение хронических.

Протокол проведенного исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.03, и строился по принципу добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании (с подписанием соответствующей формы).

Всем пациентам, помимо оценки анамнеза и физического обследования, проводили стандартные лабораторные и инструментальные исследования: запись электрокардиограммы в 16 отведениях, эхокардиография, определение уровня кардиоспецифических ферментов (тропонина Т, КФК и МВ-КФК), а также уровня гемоглобина, креатинина, глюкозы, общего холестерина, липидного состава крови и концентрации цистатина С.

Определение концентрации цистатина С в сыворотке крови на 12-е сутки от начала госпитализации проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов в соответствии с протоколом производителя (Cystatin C, «BioVendor» США). Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере УНИПЛАН (НПФ «ПИКОН», Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора.

Контактная информация:

Каретникова Виктория Николаевна — д.м.н., зав. лаб. патологии кровообращения, проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии; тел.: +7(384)264-4577; e-mail: tory1071@mail.ru

Сведения об авторах:

Осокина Анастасия Вячеславовна — к.м.н., с.н.с. лаб. патологии кровообращения

Евсеева Мария Владимировна — аспирант каф.

Калаева Виктория Владимировна — врач-кардиолог

Груздева Ольга Викторовна — к.м.н., зав. лаб. исследования гомеостаза

Капиталов Василий Васильевич — к.м.н., зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза

Зыков Михаил Валерьевич — к.м.н., н.с. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза

Авраменко Олеся Евгеньевна — к.м.н., зав. кардиологическим отделением

Барбараш Ольга Леонидовна — д.м.н., проф., директор НИИ КПССЗ; зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии

Расчет СКФ выполнен несколькими способами: по формуле MDRD [8] — с учетом уровня креатинина в сыворотке крови, оцененного на 12-е сутки ИМпСТ, по уровню цистатина С, оцененного на 12-е сутки, по формуле Ноек — СКФ (мл/мин/1,73 м²) = (80,35/цистатин С [мг/л]) — 4,3 [8], по формуле СКД-ЕРІ, в которой использовали элементарные демографические параметры и уровень креатинина в сыворотке крови, оцененного на 12-е сутки [9]. Кроме того, определен клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта (мл/мин) [9].

Реваскуляризация миокарда выполнена 69 (77,5%) больным: методом ЧКВ — 59 (66,3%), ТЛТ проведена 10 (11,2%). Консервативная терапия на госпитальном этапе включала назначение ацетилсалициловой кислоты 44 (49%) больным, клопидогрела 7 (7,8%), β-блокаторов 82 (92%), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента 29 (32,6%), антагонистов рецепторов ангиотензина II 5 (5,6%), статинов 82 (92%), нитратов и диуретиков 9 (10%), антагонистов альдостероновых рецепторов 14 (15,7%), блокаторов кальциевых каналов 22 (24,7%), амиодарона 3 (3,4%).

Исходы госпитального этапа были следующими: ранняя постинфарктная стенокардия (РПИС) у 14 (15,7%) больных, ИМ и/или рецидив ИМ у 11 (12,3%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у 1 (1,1%), смерть у 6 (6,7%).

В течение года пациенты принимали стандартную коронароактивную, антиагрегантную и липиднормализующую терапию.

В течение года после ИМпСТ зарегистрированы следующие ССО: смерть, повторный ИМ, прогрессирование стенокардии, экстренная коронарная реваскуляризация, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН). Обследованных пациентов разделили на 2 группы: 1-я — 70 (78,6%) больных ИМ без нарушений углеводного обмена, 2-я — 19 (21,3%) пациентов с ИМ в сочетании с СД.

Диагноз СД, хронической болезни почек (ХБП) устанавливали на основании данных анамнеза, анализа амбулаторных карт пациентов и оценки показателей углеводного обмена, а также креатинина с расчетом СКФ (по формуле MDRD, СКД-ЕРІ, по цистатину С) в период индексной госпитализации.

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью программы Statistica 7.0. Для анализа различий частот использовался критерий χ^2 Пирсона. Расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) выполняли при выборе соответствующей опции в программе. Для сравнения количественных признаков нескольких независимых групп применяли медианный тест Крускала—Уоллиса. Для выявления независимых предикторов развития неблагоприятных исходов выбран метод логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Больные ИМпСТ с СД и без СД оказались сопоставимы по клинико-анамнестическим данным, половому составу, некоторым инструментальным и лабораторным признакам (табл. 1). Больные обследуемых групп находились в одной возрастной категории. Группа пациентов с ИМ без нарушения углеводного обмена в большинстве представлена мужчинами (74,3% против 36,8%; $p=0,003$), а группа с ИМ и СД 2-го типа — женщинами (63,1% против 25,7%; $p=0,003$). Кроме того, во 2-й группе меньше курильщиков (31,6 и 57,1% соответственно; $p=0,048$), наибольшее среднее значение ИМТ (31,6 и 27 кг/м² соответственно; $p=0,0004$) и у пациентов в анамнезе чаще регистрировалось ОНМК (31,6 и 8,6% соответственно; $p=0,009$).

Различия лабораторных показателей выявлены лишь в отношении концентрации глюкозы в крови — закономерно средний уровень ее во 2-й группе в 2 раза превышал этот показатель в группе сравнения ($p=0,00001$). Характеристики ИМ приведены в табл. 1 и не демонстрируют различий. В табл. 2 представлены данные обеих групп

по частоте развития исходов на стационарном этапе и через 1 год после индексного события. Значительных различий по наличию осложнений госпитального и отдаленного периодов между анализируемыми группами не выявлено.

При сопоставлении исследуемых групп по клиренсу креатинина, СКФ и по частоте выявления СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (табл. 3) выявлена тенденция к различиям по частоте выявления СКФ <60 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле Ноек — СКФ (по цистатину С): 42,1% во 2-й группе и 21,4% в 1-й ($p=0,067$). В отношении СКФ, рассчитанной по другим формулам, достоверные различия отсутствовали.

Одна из задач данного исследования состояла в определении наиболее чувствительной формулы расчета СКФ для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов в течение 1 года после перенесенного ИМ как с наличием, так и в отсутствие СД 2-го типа. В табл. 4 представлены результаты логистического регрессионного анализа для 3 моделей: первая — для выборки пациентов с ИМ без СД и наличием неблагоприятных исходов; вторая — для выборки больных ИМ и СД 2-го типа; третья — для выборки пациентов с ХБП и наличием неблагоприятных исходов в течение 1 года после выписки из стационара.

В первой модели при однофакторном анализе наиболее чувствительными стали расчеты СКФ по формулам СКД-ЕРІ (ОШ 13,5; $p=0,046$), MDRD (ОШ 6,5; $p=0,040$) и определение клиренса креатинина (ОШ 2,4; $p=0,025$). Во второй модели при однофакторном анализе наиболее чувствительными оказались расчеты СКФ по формуле Ноек — СКФ (по цистатину С) (ОШ 6,15; $p=0,018$). В обеих моделях в многофакторный анализ не вошел ни один из анализируемых показателей. В третьей модели при однофакторном анализе наиболее чувствительными стали расчеты СКФ по формулам СКД-ЕРІ (ОШ 1,13; $p=0,0000$), MDRD (ОШ 2,1; $p=0,0000$) и клиренс креатинина (ОШ 1,12; $p=0,0005$). В многофакторный анализ вошла формула для выявления СКФ <60 мл/мин/1,73 м² — СКД-ЕРІ (ОШ 3,16; $p=0,0000$), наиболее чувствительная для пациентов с ХБП и неблагоприятным годовым исходом.

Обсуждение

В настоящее время оценка функции почек является необходимым инструментом при прогнозировании риска развития ССО у больных ИБС. Прогностическое значение стойкого снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² не ограничивается определением риска развития терминальной стадии почечной недостаточности, но заключается также в оценке увеличения числа ССО [10].

Причем варианты сочетанной патологии могут определять необходимость различных способов оценки функционального состояния почек для прогнозирования риска развития ССЗ. Так, СД у пациентов с ИМ является одним из частых вариантов сочетанной патологии, обуславливающей необходимость оценки функции почек с позиции стратификации риска развития осложнений острого коронарного синдрома.

Известно, что «золотым стандартом» измерения СКФ является клиренс инулина, определение которого, как и экзогенных радиоактивных меток, представляет собой дорогостоящий и труднодоступный метод [11]. Расчетные способы определения СКФ в качестве классифицирующего показателя функционального состояния почек счи-

Таблица 1. Клинико-anamnestические данные пациентов с ИМ

Показатель	1-я группа (ИМ; n=70)	2-я группа (ИМ+СД; n=19)	p
Возраст, годы	59 (53; 69)	63 (57; 71)	0,285
Пациенты старше 60 лет	32 (45,7)	11 (57,9)	0,346
Мужской пол	52 (74,3)	7 (36,8)	0,003
Женский пол	18 (25,7)	12 (63,1)	0,003
ИМТ, кг/м ²	27 (24,6; 29,7)	31,6 (29,3; 36,3)	0,0004
ИМТ >25, кг/м ²	50 (71,4)	16 (84,2)	0,205
ПИКС	20 (28,6)	6 (31,6)	0,798
Стенокардия в анамнезе	47 (67,1)	10 (52,6)	0,242
ОНМК в анамнезе	6 (8,6)	6 (31,6)	0,009
Курение	40 (57,1)	6 (31,6)	0,048
Артериальная гипертензия	60 (85,7)	18 (94,7)	0,265
Гиперхолестеринемия	19 (27,1)	6 (31,6)	0,702
Глюкоза, ммоль/л	7 (6,3; 8,7)	14,5 (10,5; 18,5)	0,00001
Гемоглобин, г/л	137 (121; 145)	134 (127; 143)	0,872
Холестерин, ммоль/л	5,3 (4,6; 6,1)	5,7 (4,7; 6,5)	0,467
ФВ, %	46 (41; 53)	47 (44; 61)	0,246
ТИМ, мм	1,2 (1,2; 1,3)	1,3 (1,2; 1,3)	0,189
Характеристика ИМ при поступлении в стационар:			
Killip I	53 (75,7)	14 (73,7)	0,534
Killip II	11 (15,7)	2 (10,5)	0,440
Killip III	2 (2,8)	3 (15,8)	0,063
Killip IV	4 (5,7)	0 (0)	0,692
Передняя локализация ИМ	39 (55,7)	12 (63,1)	0,733
↑ кардиоспецифичных маркеров	38 (54,3)	8 (42,1)	0,346
ТЛТ	7 (10)	3 (15,8)	0,361
ЧКВ	47 (67,1)	12 (63,1)	0,744

Примечание. Здесь и в табл. 3: данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль) или абсолютного числа больных (%). ИМТ — индекс массы тела; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ФВ — фракция выброса; ТИМ — толщина комплекса интима—медиа.

Таблица 2. Исходы госпитального и годового этапов

Показатель	1-я группа (ИМ; n=70)	2-я группа (ИМ+СД; n=19)	p
Исходы стационарного этапа:			
РПИС	10 (14,3)	4 (21,5)	0,343
ИМ и/или рецидив ИМ	9 (12,8)	2 (10,5)	0,570
ОНМК	1 (1,4)	0 (0)	0,397
смерть	5 (7,1)	1 (5,3)	0,621
Исходы точки годового этапа:			
прогрессирование стенокардии	37 (52,8)	8 (42,1)	0,405
ИМ	10 (14,3)	2 (10,5)	0,196
декомпенсация ХСН	8 (11,4)	0 (0)	0,503
ОНМК	10 (14,3)	5 (26,3)	0,359
смерть	20 (28,6)	8 (42,1)	0,182

Таблица 3. Результаты расчета СКФ с применением различных формул у пациентов с ИМ

Показатель	1-я группа ИМ (n=70)	2-я группа ИМ+СД (n=19)	p
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	71,2 (56; 86,7)	76,7 (56,4; 80,2)	0,864
СКФ (СКД-ЕП) <60 мл/мин/1,73 м ²	23 (32,8)	7 (36,8)	0,744
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	70,8 (57,4; 86,1)	71,4 (57,3; 80,4)	0,703
СКФ (MDRD) <60 мл/мин/1,73 м ²	21 (30)	7 (36,8)	0,569
Клиренс креатинина, мл/мин	80,9 (62,9; 97,8)	82,9 (66,3; 124,3)	0,317
Клиренс креатинина <60 мл/мин	15 (21,4)	3 (15,8)	0,427
СКФ (Ноек — СКФ по цистатину С), мл/мин/1,73 м ²	50,5 (34,4; 72,3)	52,9 (26,3; 74,8)	0,725
СКФ (Ноек — СКФ по цистатину С) <60 мл/мин/1,73 м ²	15 (21,4)	8 (42,1)	0,067

Таблица 4. Результаты логистического регрессионного анализа

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Расчеты однофакторного логистического регрессионного анализа			
1. Для выборки пациентов с ИМ без СД 2-го типа:			
СКФ (СКD-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ²	13,5	От 1,04 до 17,5	0,046
СКФ (MDRD) <60 мл/мин/1,73 м ²	6,5	От 1,05 до 7,9	0,040
Клиренс креатинина <60 мл/мин	2,4	От 1,47 до 4,17	0,025
СКФ (Ноек — СКФ по цистатину С) <60 мл/мин/1,73 м ²	1,03	От 0,23 до 4,62	0,96
2. Для выборки пациентов с ИМ и СД 2-го типа:			
СКФ (СКD-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ²	1,43	От 0,33 до 6,1	0,62
СКФ (MDRD) <60 мл/мин/1,73 м ²	1,49	От 0,34 до 6,38	0,58
Клиренс креатинина <60 мл/мин	1,7	От 0,20 до 14,2	0,62
СКФ (Ноек — СКФ по цистатину С) <60 мл/мин/1,73 м ²	6,15	От 4,9 до 7,5	0,018
3. Для выборки пациентов с ИМ и ХБП:			
СКФ (СКD-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ²	1,13	От 1,09 до 1,16	0,0000
СКФ (MDRD) <60 мл/мин/1,73 м ²	2,1	От 1,3 до 3,4	0,0000
Клиренс креатинина <60 мл/мин	1,12	От 1,08 до 1,15	0,0005
Расчеты многофакторного логистического регрессионного анализа			
СКФ (СКD-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ²	3,16	От 1,3 до 7,5	0,0000

таются основными на современном этапе. В проведенном исследовании продемонстрировано отсутствие различий по СКФ, рассчитанной по формулам MDRD, СКD-EPI, Ноек (по уровню цистатина С) и клиренса креатинина (по формуле Кокрофта—Голта) при сравнении групп больных ИМ с СД и без СД. Кроме того, достоверно не различалось число пациентов с дисфункцией почек, соответствующей СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², оцененной различными системами расчета.

Однако следует отметить, что до недавнего времени с целью оценки функции почек чаще использовалась формула MDRD. В настоящем исследовании СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² по этой формуле продемонстрировала наибольшую чувствительность в прогнозировании неблагоприятных исходов в течение 1 года после перенесенного ИМ для пациентов с ХБП, отражая более чем двукратное увеличение риска развития ССО. В то же время выявление дисфункции почек по другим системам расчета в меньшей степени ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом ССЗ.

В качестве альтернативы в последние годы рассматривается формула расчета СКФ с учетом концентрации цистатина С, который характеризуется свободной клубочковой фильтрацией и не подвергается канальцевой секреции. Есть данные о преимуществе определения цистатина С для оценки функции почек при нормальной и незначительно сниженной СКФ [8]. Концентрация цистатина С также оказалась наиболее точным предиктором развития сердечной недостаточности по сравнению с уровнем креатинина у пожилых больных [12]. Однако на концентрацию цистатина С также влияет ряд факторов, в связи с этим нельзя считать доказанными преимущества определения концентрации цистатина С для оценки СКФ [13]. Некоторые исследования показали, что цистатин С — лучший предиктор нежелательных явлений у пожилых (включая сердечную недостаточность, остеопороз, заболевания периферических артерий, когнитивные нарушения, смерть) по сравнению с уровнем креатинина в сыворотке крови или иным методом расчета СКФ. Однако в проведенном исследовании снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² по формуле

Ноек ассоциировалось с шестикратным увеличением риска развития ССО в течение 1 года после ИМ только у больных с СД, в то время как у пациентов без нарушений углеводного обмена стратификация по этой формуле характеризовалась наименьшей чувствительностью, а для лиц с ХБП не вошла в регрессионный анализ.

Формула Кокрофта—Голта разработана в 1973 г. при использовании данных, полученных при обследовании 249 мужчин с клиренсом креатинина от 30 до 130 мл/мин. По результатам исследования MDRD, в ходе которого проводилась оценка формулы Кокрофта—Голта, последняя превышала СКФ на 23% [9, 11]. При ожирении или отеках СКФ, напротив, занижается. Формулу можно использовать как скрининговую, но при получении значения меньше 60 мл/мин рекомендуется провести расчет СКФ. Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют увеличение риска неблагоприятного исхода отдаленного постинфарктного периода у пациентов без нарушений углеводного обмена при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин на 10—12-е сутки ИМ в 2,4 раза, для больных ХБП — в 1,12 раза; у лиц с СД достоверные ассоциации отсутствовали.

Формула MDRD валидизирована (т.е. СКФ, полученная с ее помощью, соответствует «золотому стандарту» — значению почечного клиренса ¹²⁵I-йоталамата) и может быть использована у пациентов среднего возраста с ХБП (средняя СКФ 40 мл/мин/1,73 м²) европеоидной расы, независимо от наличия диабетической нефропатии. Однако эта формула не валидизирована, и ее не следует использовать у пожилых лиц (старше 70 лет), а также у пациентов других этнических групп и при сохраненной функции почек [14]. Кроме того, при скрининге данная формула превышает число пациентов с патологией почек, а также не установлена ее точность у больных ССЗ [9]. При этом доказано, что у лиц с дисфункцией левого желудочка СКФ <60 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле MDRD, является независимым фактором риска летального исхода [15].

В 2009 г. предложена формула СКD-EPI, разработанная группой по изучению эпидемиологии ХБП (США).

В этой формуле используются те же параметры, что и в формуле MDRD, однако расчет СКФ по СКD-EPI дает более точные результаты, в том числе при сохранной функциональной способности почек; данные сопоставимы с полученными при оценке клиренса $^{99}\text{mTc-DTPA}$. Сравнительный анализ результатов использования формул MDRD и СКD-EPI для диагностики ХБП, ее классификации и стратификации риска, проведенный К. Matsushita и соавт. [7] в популяции, превышающей 1 млн человек, показал преимущество формулы СКD-EPI [16]. Данные, полученные в проведенном исследовании, свидетельствуют о наибольшей чувствительности этой формулы для прогнозирования неблагоприятного течения отдаленного постинфарктного периода у лиц без нарушений углеводного обмена — выявление СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (по СКD-EPI) ассоциировалось с увеличением риска развития ССО в 13,5 раза, в то время как у пациентов с СД — в 1,43 раза, а для больных ХБП — в 1,13 раза, уступая прогностической значимости других формул расчета СКФ.

ЛИТЕРАТУРА

- Parving H, Brenner B, McMurray J, de Zeeuw D, Haffner S, Solomon S, Chaturvedi N, Persson F, Desai A, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer M. Cardiorenal End Points in a Trial of Alikiren for Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2012;367(23):2204-2213.
doi:10.1056/nejmoa1208799.
- Bart B, Goldsmith S, Lee, K, Givertz M, O'Connor C, Bull D, Redfield M, Deswal A, Rouleau J, LeWinter M, Ofili E, Stevenson L, Semigran M, Felker G, Chen H, Hernandez A, Anstrom K, McNulty S, Velazquez E, Ibarra J, Mascette A, Braunwald E. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *New Engl J Med*. 2012;367(24):2296-2304.
doi:10.1056/nejmoa1210357.
- Mann J, Schmieder R, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas L, Svendsen T, Teo K, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547-553.
doi:10.1016/s0140-6736(08)61236-2.
- Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М., Кучер А.Г., Дегтерева О.А. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор—Цистатин С. *Нефрология*. 2005;3(9):16-27.
- Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. Доступно по: <http://journal.nephrolog.ru/ckd>.
- Барбараш О.Л., Зыков М.В., Быкова И.С., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Барбараш Л.С. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2013;9:26-32.
- Matsushita K, Selvin E, Bash L, Franceschini N, Astor B, Coresh J. Change in Estimated GFR Associates with Coronary Heart Disease and Mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(12):2617-2624.
doi:10.1681/asn.2009010025.
- Taglieri N, Koenig W, Kaski J. Cystatin C and Cardiovascular Risk. *Clin Chem*. 2009;55(11):1932-1943.
doi:10.1373/clinchem.2009.128397.
- Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Моисеев В.С. Значение различных методов оценки функционального состояния почек для стратификации сердечно-сосудистого риска. *Кардиология*. 2007;12:74-80.
- Мухин Н.А. *Пропедевтика внутренних болезней: учеб. с прил. на компакт-диске для студентов мед. вузов*. Мухин Н.А., Моисеев В.С. 2-е изд., доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
- Авдошина С.В., Пигарева Ю.А., Виллевалде С.В., Ежова Л.Г., Кобалава Ж.Д. Распространенность, варианты и прогностическое значение острого почечного повреждения у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;3:30-36.
- Patel P, Ayers C, Murphy S, Peshock R, Khera A, de Lemos J, Balko J, Gupta S, Mammen P, Drazner M, Markham D. Association of Cystatin C With Left Ventricular Structure and Function: The Dallas Heart Study. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2(2):98-104.
doi:10.1161/circheartfailure.108.807271.
- Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;23(1):154-160.
doi:10.1093/ndt/gfm661.
- Оганезова Л.Г. Скорость клубочковой фильтрации: что должен о ней знать кардиолог. *Кардиология сегодня*. 2012;1(2):7-8. Доступно по: http://www.scardio.ru/content/images/documents/KS__1_2012-web116.file.pdf.
- Foley R. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):489-495.
doi:10.1681/asn.2004030203.
- Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-2081.
doi:10.1016/s0140-6736(10)60674-5.

Поступила 24.03.2015

Уровень морфогенетического белка — фактора роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) в сыворотке крови как маркер эффективности терапии гиперфосфатемии связывающими фосфат препаратами при хронической болезни почек

Н.А. МУХИН, Ю.С. МИЛОВАНОВ, Л.В. КОЗЛОВСКАЯ, И.А. ДОБРОСМЫСЛОВ, Л.Ю. МИЛОВАНОВА

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Реферат

Цель исследования. Изучить возможность снижения избыточной продукции фактора роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) в сыворотке крови у больных хронической болезнью почек (ХБП) VD стадии путем воздействия на гиперфосфатемию связывающими фосфат препаратами.

Материалы и методы. В исследование включили 25 пациентов с ХБП VD стадии, находящихся на регулярном гемодиализе (ГД), 12 — хроническим гломерулонефритом, 8 — тубулоинтерстициальным нефритом и 5 — гипертензивным нефросклерозом; среди них 15 мужчин и 10 женщин в возрасте от 21 года до 65 лет, средний возраст на момент включения в исследование 43±4,5 года. Проводили клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, аналогичное таковому у больных с более ранними стадиями ХБП. У всех 25 больных изучен уровень FGF-23 в сыворотке крови (Human FGF-23 ELISA kit с использованием моноклональных антител к полной молекуле FGF-23). Забор цельной крови выполняли через 2 дня после последнего сеанса ГД перед началом очередной процедуры.

Результаты. У находящихся на регулярном ГД пациентов увеличение концентрации FGF-23 в сыворотке коррелировало с длительностью их пребывания на ГД ($r=0,508$; $p<0,001$). Наряду с этим выявлена сильная прямая корреляция ($r=0,522$; $p<0,001$) между концентрацией FGF-23 в сыворотке и неорганического фосфора, при этом связь гиперфосфатемии с повышением уровня интактного паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови оказалась менее значительной ($r=0,398$; $p<0,05$). В группе больных, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень (0,9—1,45 ммоль/л) неорганического фосфора в сыворотке крови по сравнению с группой больных с некорригированной гиперфосфатемией ($>1,45$ ммоль/л) отмечены более низкие уровни FGF-23 и ПТГ ($p<0,01$). При этом преимущественно снижение уровня FGF-23 и ПТГ достигнуто у тех больных, которым для коррекции гиперфосфатемии назначали не содержащие кальцийсвязывающие фосфат препараты (севеламера гидрохлорид).

Заключение. У больных ХБП, находящихся на регулярном ГД, которым удается достичь и поддерживать целевой уровень неорганического фосфора в сыворотке крови при использовании связывающих фосфат препаратов, не содержащих кальций, отмечены более низкие, чем у больных с некорригированной гиперфосфатемией, уровни FGF-23 ($p<0,01$).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек VD стадии, гемодиализ, гиперфосфатемия, паратгормон, фактор роста фибробластов 23-го типа, связывающие фосфат препараты.

The serum level of the morphogenetic protein fibroblast growth factor 23 (FGF-23) as a marker for the efficiency of hyperphosphatemia therapy with phosphate-binding agents in chronic kidney disease

N.A. MUKHIN, YU.S. MILOVANOV, L.V. KOZLOVSKAYA, I.A. DOBROSMYSLOV, L.YU. MILOVANOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study whether the excessive production of serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23) may be reduced with phosphate-binding agents to treat hyperphosphatemia in patients with Stage VD chronic kidney disease (CKD).

Subjects and methods. The investigation enrolled 25 patients with Stage VD CKD on regular hemodialysis (HD) (12 patients with chronic glomerulonephritis, 8 with tubulointerstitial nephritis, and 5 with hypertensive nephrosclerosis); among them there were 15 men and 10 women at the age of 21 to 65 years; their mean age at inclusion in the study was 43±4.5 years. The clinical, laboratory, and instrumental examination similar to that in patients with the early stages of CKD was done. Serum FGF-23 levels (Human FGF-23 ELISA kit using monoclonal antibodies to the full FGF-23 molecule) were investigated in all the 25 patients. A whole blood sample was taken 2 days after the last session of HD before initiation of its regular procedure.

Results. The elevated serum FGF-23 concentrations in the patients on regular HD correlated with their HD duration ($r=0.508$; $p<0.001$). Along with this, a strong direct correlation ($r=0.522$; $p<0.001$) was found between the concentration of FGF-23 in the serum and inorganic phosphorus; at the same time hyperphosphatemia was less significantly associated with higher serum intact parathyroid hormone (PTH) levels ($r=0.398$; $p<0.05$). Lower FGF-23 and PHT levels were noted in a group of patients who could achieve and maintain the target serum inorganic phosphorus level (0.9—1.45 mmol/l) compared to that of patients with uncorrected hyperphosphatemia (>1.45 mmol/l) ($p<0.01$). A decrease in FGF-23 and PHT levels was achieved chiefly in the patients who had used phosphate-binders that contained no calcium (sevelamer hydrochloride).

Conclusion. Lower FGF-23 levels were observed in the patients with CHD on regular HD who can achieve and maintain the target serum inorganic phosphorus level when using phosphate-binders that do not contain calcium than in those with uncorrected hyperphosphatemia ($p<0.01$).

Keywords: Stage VD chronic kidney disease, hemodialysis, hyperphosphatemia, parathyroid hormone, fibroblast growth factor 23, phosphate-binding agents.

ВГПТ — вторичный гиперпаратиреоз
 ГД — гемодиализ
 ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
 иПТГ — интактный паратгормон
 ПТГ — паратгормон
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ССО — сердечно-сосудистые осложнения
 ФК — функциональный класс
 ХБП — хроническая болезнь почек
 FGF-23 — фактор роста фибробластов 23-го типа
 URR — коэффициент снижения мочевины

Результаты проспективных исследований дают основание рассматривать фактор роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) в качестве нового «уремического токсина» и независимого самостоятельного маркера поражения сердечно-сосудистой системы у больных с диализными стадиями хронической болезни почек (ХБП). В исследовании AgMORR [1] с помощью множественного регрессионного анализа установлено, что высокий уровень FGF-23 в сыворотке крови у больных ХБП является предиктором смерти в течение 1-го года диализной терапии независимо от уровня в сыворотке крови фосфора и паратгормона (ПТГ).

В ряде последних исследований показано, что повышение продукции остеоцитами FGF-23 при прогрессировании ХБП прямо коррелировало с дисфункцией эндотелия, выраженностью атеросклероза, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), кальцификацией сосудистой стенки, а также уровнем протеинурии [2–4]. Так, увеличение концентрации в сыворотке крови FGF-23 у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин почти в 6 раз повышало риск развития атеросклероза [5, 6].

Обсуждается перспектива снижения избыточной сыровоточной продукции FGF-23 посредством применения антител, нейтрализующих FGF-23. Разработка стратегий, направленных на снижение продукции FGF-23 в организме, может затормозить темпы прогрессирования ХБП и формирования почечной остеодистрофии.

Цель исследования: изучить возможность минимизации избыточной продукции FGF-23 в сыворотке крови у больных ХБП VD стадии путем воздействия на гиперфосфатемию связывающими фосфат препаратами.

Материалы и методы

В исследование включили 25 пациентов с ХБП, получавших лечение регулярным гемодиализом (ГД), 12 — хроническим гломерулонефритом, 8 — тубулоинтерстициальным нефритом и 5 — гипертонивным нефросклерозом, среди них 15 мужчин и 10 женщин в возрасте от 21 года до 65 лет, средний возраст на момент включения в исследование $43 \pm 4,5$ года (рис. 1).

У всех 25 больных изучен уровень FGF-23 в сыворотке крови (Human FGF-23 ELISA kit с использованием моноклональных антител к полной молекуле FGF-23). Забор цельной крови вы-

полняли через 2 дня после последнего сеанса ГД перед началом очередной процедуры. В исследовании, проведенном нами ранее, уровень FGF-23 в сыворотке крови у 30 здоровых добровольцев составлял в среднем $13,0 \pm 3,6$ (8,3–15,5) пг/мл [3].

У пациентов с ХБП VD стадии проводили клинические, лабораторные и инструментальные исследования в объеме, аналогичном таковому у больных с более ранними стадиями ХБП. Адекватность процедур оценивали по индексу KT/V , где K — фактический клиренс диализатора по мочеине (мл/мин), T — продолжительность диализа (мин), V — объем распределения мочевины (мл). При $KT/V > 1,3$ гемодиализ считали адекватным. Средний индекс KT/V составил $1,5 \pm 0,17$ при средней продолжительности процедуры $3,5 \pm 0,84$ ч. Лишь у 1 (4%) пациента зафиксировано $KT/V < 1,3$, у 5 (14,3%) — 1,3, у остальных 96% больных — 1,4 и выше. Мы оценили также URR — коэффициент снижения мочевины, величина которого $> 65\%$ указывала на адекватность диализа. Среднее значение URR составило $75,7 \pm 6,1\%$, что свидетельствовало об адекватном режиме процедур ГД. Содержание кальция в диализирующем растворе составляло 1,5 ммоль/л.

О нарушении минерального обмена судили по уровню общего кальция, фосфора и интактного паратгормона (иПТГ), определяемого методом иммунохимического анализа (у здоровых лиц 16–62 пг/мл; допустимый уровень у больных, находящихся на ГД, 130–300 пг/мл, или 14,4–33 пмоль/л). Рекомендуемый целевой уровень скорректированного кальция и фосфора составлял соответственно 8,4–10,0 мг/дл, или 2,1–2,5 пмоль/л и 3,5–6 мг/дл, или 1,13–1,92 пмоль/л.

Для коррекции гиперфосфатемии 10 пациентов получали кальция карбонат, при этом суммарная доза элементарного кальция, используемого для связывания фосфора, поступающего с пищей, не превышала 1,5 г/сут, а 15 больных получали севеламер гидрохлорид по 1 таблетке (800 мг) 3 раза в сутки.

Результаты

У обследованных больных концентрация FGF-23 в сыворотке крови в 114,9 раза превышала таковую у здоровых лиц (табл. 1).

У находящихся на хроническом диализе пациентов увеличение концентрации FGF-23 в сыворотке крови коррелировало с длительностью пребывания их на ГД ($r=0,508$; $p<0,001$; рис. 2).

Наряду с этим выявлена сильная прямая корреляция ($r=0,683$; $p<0,001$) между концентрациями в сыворотке крови FGF-23 и неорганического фосфора, при этом связь гиперфосфатемии с повышением уровня иПТГ в сыворотке крови оказалась менее значимой ($r=0,398$; $p<0,05$; рис. 3, а). У тех же больных уровень FGF-23 в сыворотке крови прямо коррелировал ($r=0,609$; $p<0,001$) с содержанием иПТГ (см. рис. 3, б).

В то же время в группе больных, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень (0,9–1,45 ммоль/л) неорганического фосфора в сыворотке крови по сравне-

Сведения об авторах:

Мухин Николай Алексеевич — проф., дир. клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней, акад. РАН

Козловская Лидия Владимировна — проф. каф. терапии, внутренних болезней и пульмонологии

Добросмыслов Игорь Александрович — зав. отд. «искусственная почка» УКБ №3, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Милованова Людмила Юрьевна — доцент каф. терапии, внутренних болезней и пульмонологии

Контактная информация:

Милованов Юрий Сергеевич — д.м.н., в.н.с. отд. нефрологии, научно-исследовательского центра; e-mail: yuriymilovanov@mail.ru

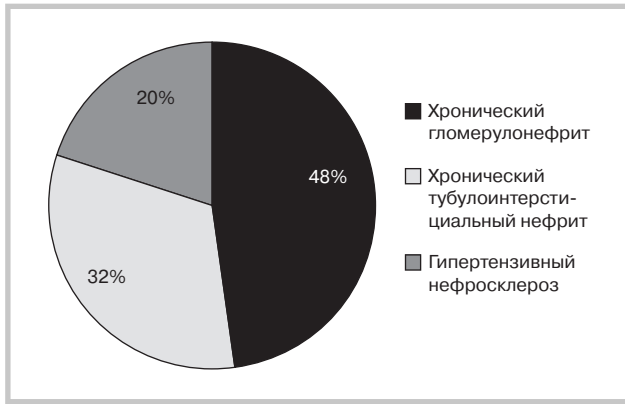


Рис. 1. Распределение 25 обследованных больных по нозологическим формам поражения почек.

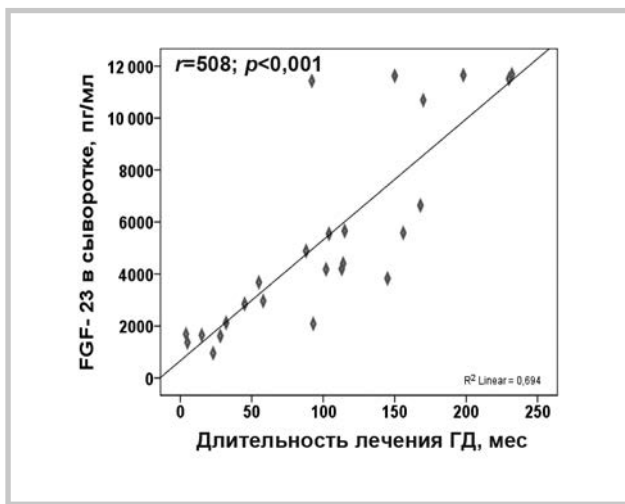


Рис. 2. Связь концентрации FGF-23 в сыворотке крови у больных ХБП VD стадии с длительностью лечения ГД.

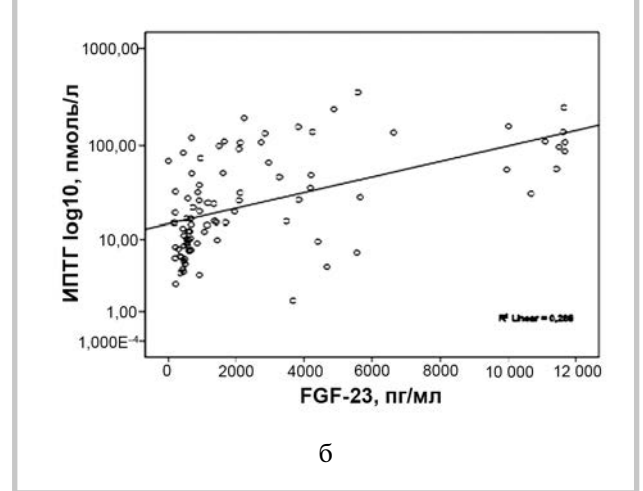
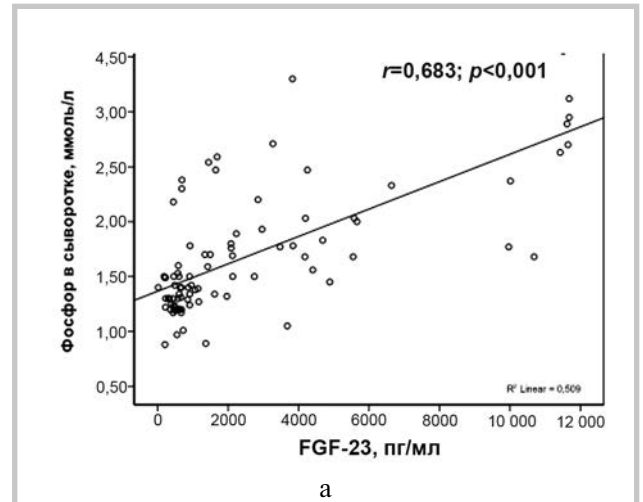


Рис. 3. Взаимосвязь концентрации в сыворотке крови FGF-23 и неорганического фосфора (а), а также уровня FGF-23 и иПТГ (б) у пациентов с ХБП VD стадии.

Таблица 1. Концентрация FGF-23, фосфора, иПТГ в сыворотке крови у 25 обследованных больных с ХБП VD стадии

Показатель	Значение
FGF-23, пг/мл	1494 (907—2131)
иПТГ, пмоль/л	83,9 (20,4—108,0)
Фосфор, ммоль/л	1,7 (1,5—2,3)
Кальций общий ммоль/л	2,1 (2,0—2,3)

нию с группой больных с некорригированной гиперфосфатемией (>1,45 ммоль/л), отмечены более низкие уровни FGF-23 и ПТГ ($p < 0,01$), причем преимущественно у тех больных, которые для коррекции гиперфосфатемии использовали не содержащие кальций препараты, связывающие фосфат (севеламера гидрохлорид) (рис. 4).

Среди 12 больных, которые в течение не менее 12 мес на преддиализном этапе получали малобелковую диету в сочетании со связывающими фосфат препараты и у которых достигнут целевой уровень неорганического фосфора в

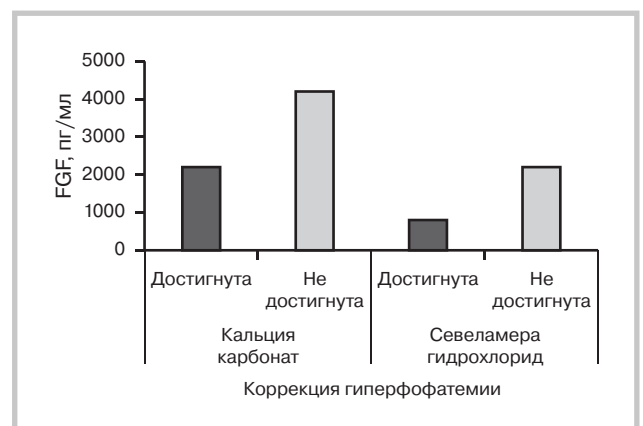


Рис. 4. Уровень FGF-23 в сыворотке крови у больных ХБП VD стадии и гиперфосфатемией в зависимости от способа воздействия на гиперфосфатемию карбонатом кальция или севеламером гидрохлоридом.

сыворотке крови в течение 1-го года лечения регулярным ГД достоверно реже ($\chi^2=8,2; p < 0,05$), чем среди 13 больных,

Таблица 2. Преимущества ранней коррекции гиперфосфатемии у больных ХБП для предупреждения избыточной продукции FGF-23 и иПТГ с целью снижения риска ВГПТ и ССО в течение 1-го года ГД

Показатель	Ранняя коррекция гиперфосфатемии		Поздняя коррекция гиперфосфатемии	
	до начала ГД, %	FGF-23, пг/мл	в период начала ГД, %	FGF-23, пг/мл
ВГПТ	2,8	1140,8±226,8	14,2	3170,9±613,2
Ухудшение ФК стенокардии	5,7	2280,±345,3	28,5	5310,4±321,5
Концентрическая ГЛЖ	28,5	1167,5±133,6	57,1	2955,0±422,8
Нарушения ритма сердца	5,7	2001,2±102,1	42,8	4082,5±863,4

у которых коррекция повышенного уровня фосфора в сыворотке начата одновременно с ГД, отмечалось формирование вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). У этих же больных также достоверно реже отмечались сердечно-сосудистые осложнения (ССО) — увеличение функционального класса (ФК) стенокардии, ремоделирование левого желудочка и нарушение ритма сердца (табл. 2).

Обсуждение

В последних исследованиях установлено, что в отличие от классических факторов роста фибробластов, функционирующих паракринно и/или аутокринно, FGF-23 действует главным образом как эндокринный фактор [7]. Основным местом его секреции в организме являются остециты [8]. Помимо этого, экспрессия FGF-23 выявлена в клетках, окружающих венозные синусы костного мозга, в вентролатеральных таламических ядрах головного мозга, тимусе и лимфатических узлах, однако вклад их в циркулирующий пул FGF-23 не установлен [7]. Поэтому считают, что содержание FGF-23 в циркуляции обеспечивается преимущественно за счет его продукции остеоцитами [8].

Исследования биологической и физиологической роли FGF-23 *in vivo* стали проводиться в мире сравнительно недавно. Биологическая функция FGF-23 изучена на моделях мышей с заблокированным геном *FGF-23* в условиях введения рекомбинантного FGF-23 и без его применения, а также мышей с гиперэкспрессией FGF-23. У животных с заблокированным геном *FGF-23* выявляли повышение реабсорбции фосфора и увеличение концентрации 1,25-дигидроксивитамина D [9, 10]. Т. Shimada и соавт. [11] после инъекции экзогенного рекомбинантного FGF-23 мышам с удаленными околощитовидными железами отметили снижение экспрессии мРНК $25(\text{OH})_2 \text{D}$ -1 α -гидроксилазы и ускорение деградации $25(\text{OH})_2 \text{D}$ с дальнейшим снижением уровня фосфора в сыворотке крови, что сочеталось с редукцией активности натрий-фосфорного котранспортера (NaPi-2 II).

Секретируемый остеоцитами FGF-23 действует на комплекс FGF-1c R/Klotho в почках (костно-почечная связь) и на околощитовидные железы (костно-околощитовидная связь), которые также имеют рецепторы FGF и трансмембранную форму Klotho и являются вторым органом-мишенью для FGF-23 после почек [7]. В почках FGF-23 подавляет образование $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, ингибируя фермент 1 α -гидроксилазу, который конвертирует переход $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ и стимулирует образование 24-гидроксилазы, превращающей $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ в его неактивные метаболиты в проксимальных канальцах почек.

Одновременно FGF-23, подавляя экспрессию натрий-фосфорного котранспортера обоих типов (IIa и IIc), расположенных на апикальной поверхности эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев, усиливает почечную экскрецию фосфора [7, 8].

Получены новые данные о блокирующем действии FGF-23 на продукцию и секрецию ПТГ. Показано, что FGF-23 активирует митогенактивированный протеинкиназный путь и таким образом ингибирует экспрессию матричной РНК ПТГ и его секрецию как *in vivo* у крыс, так и *in vitro* в культуре клеток околощитовидных желез [7]. В другом исследовании установлено повышение под влиянием FGF-23 экспрессии паратиреоидной 1 α -гидроксилазы [6]. Поскольку ПТГ является индуктором экспрессии гена $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, то подавление ПТГ, вызываемое FGF-23, уменьшает экспрессию соответствующего гена и уровень $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ в сыворотке крови, тем самым замыкая отрицательную обратную связь гомеостаза витамина D. В то же время получены данные о способности ПТГ влиять на продукцию FGF-23 остеоцитами. Этот вывод сделан на основании экспериментального исследования, в котором выявлено снижение уровня FGF-23 у мышей с первичным гиперпаратиреозом после паратиреоидэктомии [7].

Уровень FGF-23 в сыворотке крови увеличивается одновременно с прогрессирующим снижением функции почек, и содержание фосфора в сыворотке крови заметно не повышается до тех пор, пока СКФ не падает <30 мл/мин/1,73 м² [1, 3]. При достижении ХБП IIIA стадии описанный механизм компенсации становится недостаточно эффективным, и развивается стойкая гиперфосфатемия, стимулирующая усиленную секрецию FGF-23 и ПТГ [3, 4]. При достижении конечной, V стадии, ХБП концентрация FGF-23 может превышать норму в 100–1000 раз.

Установлено, что при прогрессировании хронической почечной недостаточности усугубляются дефицит и резистентность кофакторов к циркулирующему белку FGF-23, а это стимулирует его неконтролируемую гиперпродукцию с многократным повышением концентрации в сыворотке крови по механизму «порочного круга».

В многократных экспериментальных исследованиях показано, что в условиях гиперфосфатемии функция скелета как резервуара фосфата блокируется, однако при этом потребность костной ткани в фосфоре, напротив, увеличивается. Это стимулирует повышение его концентрации в крови, а новым резервуаром для его депонирования становятся мягкие ткани и сосуды [7]. Таким образом, у пациентов с конечной стадией ХБП, несмотря на очень высокий уровень FGF-23, развиваются

гиперфосфатемия, дефицит $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, повышение уровня ПТГ. Кроме того, увеличивается частота развития адинамической болезни костей, связанной с относительно низким уровнем ПТГ в крови [8, 9]. Эти изменения в сочетании со снижением экскреции кальция ответственны за развитие таких осложнений ХБП, как почечная остеодистрофия, кальцификация сердца и сосудов с последующим развитием ССО и неблагоприятными исходами ХБП [11].

FGF-23 признан важным независимым предиктором неблагоприятного прогноза болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний, причем в регрессионном анализе Кокса уровень фосфора потерял свое прогностическое значение после корректировки на уровень FGF-23 в сыворотке крови.

В клинических исследованиях обнаружено, что повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови является независимым фактором риска быстрого прогрессирования ХБП, развития резистентного к терапии ВГПТ, повышения индекса кальцификации сердца и сосудов и летальности у больных, находящихся на диализе [5, 9].

ЛИТЕРАТУРА

- Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wold M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med*. 2008;359(6):584-592. doi:10.1056/NEJMoa0706130.
- Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman HI, Kilic S, Demirkaya E, Eyleten T, Caglar K, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M. and Zoccali C. FGF-23 and vascular dysfunction in aients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;78:679-685. doi:10.1038/ki.2010.194.
- Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Сывороточные уровни морфогенетических белков — фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и Клото (Klotho) при ХБП: клиническое значение. *Клиническая нефрология*. 2013;2:10-18. doi:10.2331/susian. 32.804.
- Milovanova L, Milovanov Y, Plotnikova A. *Phosphorus and Calcium Metabolism Disorders Associated with Chronic Kidney Disease Stage III—IV (Systematic Review and Meta-Analysis)*. *Chronic Kidney Disease and renal Transplantation*. Ed. by Manisha Sahay. INTECH; 2012. doi:10.1037/0003-066x.59.1.29.
- Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Крюкова Д.В. Клиническое значение фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и белка Klotho при хронической болезни почек. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(4):1-5. doi:10/ct8vzd.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med*. 2004;351(13):1296-1305. doi:10.1056/NEJMoa041031.
- Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Neveh-Many T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF-23 in rats. *J Clin Invest*. 2007;117:4003-4008. doi:10.1172/JCI32409.
- Maizel J, Six I, Dupont S, Secq E, Dehedin B, Barreto FC, Benchitrit Joyce, Poirot S, Slama M, Tribouilloy C, Choukroun G, Mazière JC, Druke TB, Massy ZA. Effects of sevelamer treatment on cardiovascular abnormalities in mice with chronic renal failure. *Kidney Int*. 2013;84:491-500. doi:10.1038/ki.2013.110.
- Craver L, Marco MP, Martinez JM, Rue M, Borrás M, Martín ML, Sarro F, Valdivielso JM, Fernández E. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5-achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1171-1176. doi:10.1093/ndt/gfl718.
- Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Selected Klotho and Chronic Kidney disease. *Advanc Exper Med Biol*. 2012;728:126-157. doi:10.1007/978-1-4614-0887-1_9.
- Shimada T, Yamazaki Y, Hasegawa H, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Nakahara K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *J Bone Min Res*. 2004;19(4):429-435. doi:10.1359/JBMR.0301264.

Поступила 29.10.2015

Многофакторный анализ «генеалогических маркеров» у взрослых с первичными иммунодефицитами

М.Л. КАРАКИНА^{1–3}, В.Н. ШЕРШНЕВ^{4,5}

¹ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН», Екатеринбург, Россия; ²ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; ³ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; ⁴ООО «Институт экологии и промышленной безопасности» Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия; ⁵ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение родословных взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) и анализ «генеалогических данных» у родственников этих пациентов.

Материалы и методы. Проведен генеалогический анализ у 74 взрослых пациентов с ПИД и 200 взрослых без ПИД с исследованием групп признаков у родственников, не менее чем в 4 поколениях, «генеалогические маркеры»: атипичный инфекционно-воспалительный процесс, аллергопатология, аутоиммунные заболевания, наличие родственников со злокачественными опухолевыми заболеваниями, случаи патологии репродуктивной функции, случаи детских смертей от инфекционных и/или онкологических заболеваний, врожденные пороки развития. В качестве показателя использовали процент родственников с указанными «генеалогическими маркерами» от общего числа родственников в 4 поколениях. Для анализа применяли непараметрические методы: квартильный анализ, корреляционный анализ Спирмена, критерий Манна—Уитни для проверки статистической значимости различий между независимыми группами. Многофакторные модели прогноза строили на основе теории принятия решений (метод Вальда—Байеса) и «деревьев классификации». На первом этапе проведен однофакторный анализ, на основании данных которого проведен корреляционный анализ показателей. Многофакторные модели прогноза строились на основе теории принятия решений и «деревьев классификации».

Результаты. Выделены «генеалогические маркеры», проведен их анализ с применением разных статистических методов и сделаны выводы по наиболее прогностически значимым показателям.

Заключение. Полученные результаты могут быть рекомендованы для практического применения в целях повышения эффективности при работе с пациентами, имеющими различные иммунопатологические синдромы.

Ключевые слова: многофакторный анализ, генеалогические маркеры, родословная, первичные иммунодефициты, атипичный инфекционно-воспалительный процесс.

Multivariate analysis of genealogical markers in adults with primary immunodeficiencies

M.L. KARAKINA^{1–3}, V.N. SHERSHNEV^{4,5}

¹Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia; ²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; ³Regional Children's Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; ⁴Institute of Ecology and Industrial Safety, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia; ⁵Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

Aim. To study the genealogy of adult patients with primary immunodeficiencies (PID) and to analyze its data in the relatives of these patients.

Subjects and methods. A genealogical analysis was carried out in 74 adult patients with PID and 200 adults without this condition, by examining groups of signs in the relatives in at least 4 generations, the genealogical markers were an atypical infectious and inflammatory process; allergic diseases; autoimmune diseases; the presence of relatives with cancers; cases of reproductive dysfunction; deaths from infectious diseases and/or cancers in children; and congenital malformations. The percentage of relatives with the above genealogical markers of the total number of the relatives in 4 generations was used as an indicator. The analysis applied nonparametric methods, such as quartile analysis, Spearman's correlation coefficient, and Mann-Whitney test to verify the statistical significance of differences between the independent groups. Multifactor prediction models were based on the decision theory (Wald-Bayesian analysis) and classification trees. At Stage 1, the investigators made a univariate analysis, the data of which were used to perform a correlation analysis of the indicators. Multifactor prediction models were based on the decision theory (Wald—Bayesian analysis) and classification trees.

Results. The genealogical markers were identified and analyzed using different statistical methods and conclusions were made on prognostically significant indicators.

Conclusion. The findings may be recommended for practical use in order to enhance the efficiency of work with patients having various immunopathological syndromes.

Keywords: multivariate analysis, genealogical markers, genealogy, primary immunodeficiencies, atypical infectious and inflammatory process.

АИВП — атипичный инфекционно-воспалительный процесс
АИЗ — аутоиммунные заболевания

ВПР — врожденные пороки развития
ДК — диагностические коэффициенты
ПИД — первичные иммунодефициты

В клинической практике терапевта могут встречаться пациенты с клиническими проявлениями иммунопатологии. Причиной части из них могут быть генетические дефекты развития и/или функционирования системы иммунитета. Клинически они проявляются не только повышенной восприимчивостью к инфекциям, но и развитием аутоиммунных (АИЗ), аллергических заболеваний и злокачественных опухолей — первичные иммунодефициты (ПИД) [1, 2]. Согласно классификации экспертного комитета по ПИД Международного союза иммунологических сообществ (Expert Committee on Primary Immunodeficiency of the International Union of Immunological Societies — ЕС PID IUIS) число нозологий ПИД, а также известных генетических дефектов, ответственных за развитие данных заболеваний, превышает 280 [3]. И это число с открытием новых генетических дефектов будет увеличиваться.

Большинство известных ПИД описано у детей, однако пациенты с данными заболеваниями могут встречаться в практике терапевта. Важно, что не все ПИД являются тяжелыми и фатальными еще в детском возрасте, что зависит от многих, в том числе генетических, факторов. Взрослых пациентов с ПИД можно разделить на 3 группы:

1) пациенты с некоторыми формами ПИД, которые дебютируют на втором-третьем десятилетии жизни (например, некоторые формы общей вариабельной иммунной недостаточности);

2) пациенты с ПИД, у которых диагноз установлен в детском возрасте, не подвергавшиеся трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток;

3) пациенты с ПИД, дебютировавшими в детстве, но установленным диагнозом после 18 лет.

Данное разделение пациентов важно в генетическом, лечебном и прогностическом плане.

В клинической практике нередки ситуации, когда пациент с ПИД наблюдается и лечится у разных специалистов, не имея истинного диагноза в течение многих лет (так называемые клинические маски, когда заболевание протекает с каким-либо иммунопатологическим синдромом: аутоиммунным, лимфопролиферативным, аллергическим, онкологическим и др.).

Учитывая разнообразие форм ПИД, особенности их проявлений, редкость отдельных нозологий и тяжесть клинической манифестации, мы разработали программу выявления данных пациентов среди взрослых. Данная программа включает следующие этапы:

1. Анализ клинических проявлений дебюта ПИД у наблюдаемых больных.

2. Анализ клинических проявлений заболевания у данной группы пациентов.

3. Оценка генеалогических данных у пациентов с ПИД.

Таким образом, сбор и анализ генеалогической информации — важная часть работы этой программы. Одним из ориентиров наследственной патологии является наличие сходных симптомов у родственников больного. Обнаружение одних и тех же признаков заболевания у нескольких членов семьи или родственников может указы-

вать на наследственный характер патологии [4]. При этом выявление единичного случая заболевания в семье не служит основанием для исключения наследственной природы болезни, так как многие наследственные заболевания, особенно моногенные с аутосомно-доминантным типом наследования и хромосомные аномалии часто возникают вследствие вновь возникшей генной мутации (*de novo*) или случайной встречи двух носителей одного и того же рецессивного гена [5, 6]. Кроме того, в семьях пациентов с ПИД могут встречаться лица с отдельными признаками заболевания без полной фенотипической манифестации заболевания (феномен фенотипической изменчивости генетических болезней) [6, 7].

Проводя генеалогический анализ пациентов с ПИД, мы обратили внимание на то, что отдельные фенотипические проявления заболеваний у родственников данных пациентов встречаются чаще остальных. Поэтому мы сформировали группы таких проявлений и обозначили их как группы «генеалогических маркеров», а именно:

1) клинические проявления иммунопатологии:

— инфекционные — наличие родственников с тяжелыми инфекционными заболеваниями в анамнезе (например, сепсис, тяжелая пневмония, энцефалит, гнойные заболевания внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и др.) и/или их повторяемость, множественность локализации, торпидность к стандартной терапии, сочетаемость с другими иммунопатологическими процессами, которому мы дали рабочее название «атипичный инфекционно-воспалительный процесс» — АИВП [8, 9];

— аутоиммунные — наличие родственников с заболеваниями аутоиммунного генеза;

— опухолевые — наличие родственников со злокачественными новообразованиями различной локализации и этиологии;

— аллергические — наличие родственников с аллергическими заболеваниями.

2) клинические проявления наследственной патологии:

— патология репродукции — наличие родственников с заболеваниями, приводящими к нарушениям репродуктивной функции;

— врожденные пороки развития (ВПР);

— случаи детских смертей от инфекционных и/или онкологических заболеваний;

— опухоли — наличие родственников со злокачественными новообразованиями различной локализации и этиологии.

Целью данной работы стало исследование родословных взрослых пациентов с ПИД и анализ «генеалогических данных» у родственников этих пациентов.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находятся 94 взрослых пациента с ПИД (табл. 1) [10]. Нозологический диагноз ПИД устанавливали согласно действующей классификации ЕС PID IUIS (2013) [3]. Для статистического анализа отобраны 74 (78,7% от общего числа пациентов с ПИД) пациента. Из общей выборки удалены записи

Контактная информация:

Каракина Марина Леонидовна — н.с. ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН»; e-mail: mkarakina@gmail.com, marina.karakina2015@yandex.ru

Сведения об авторах:

Шершнев Виктор Николаевич — в.н.с. ООО «Институт экологии и промышленной безопасности УрО РАН»

Таблица 1. Распределение взрослых с ПИД в регистре Свердловской области

Нозология ПИД	Число пациентов		
	общее	мужчины	женщины
I. Хорошо дифференцируемые синдромы с иммунодефицитом:			
гипер-IgE синдром (ГИГЕ)	4	2	2
атаксия-телеангиэктазия (АТАЭ)	1	1	—
синдром Ди Джорджи (СДД)	1	—	1
II. Преимущественные дефекты антителообразования:			
агаммаглобулинемия (АГГ)	8	7	1
общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)	21	5	16
селективный дефицит IgA (СДИgA)	44	21	23
синдром Гуда	1	—	1
III. Болезни иммунной дисрегуляции:			
аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС)	1	1	—
IV. Врожденные дефекты фагоцитов и/или их функций:			
хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)	2	1	1
врожденная нейтропения (ВН)	1	1	—
V. Дефекты комплемента:			
наследственный ангионевротический отек (НАО)	9	3	6
VI. Неверифицированный ПИД:	1	1	—
Итого	94	43	51

20 пациентов с неполными данными и из групп «Дефекты комплемента» и «Неверифицированный ПИД», которые отличаются от других групп по ряду анамнестических данных и клинических проявлений их заболевания. Данные 74 пациента с ПИД составили 1-ю группу. Во 2-ю группу вошли 200 взрослых без ПИД.

У всех 274 человек проведен генеалогический анализ с исследованием указанных групп признаков у родственников, не менее чем в 4 поколениях, — «генеалогические маркеры»: АИВП, аллергия, АИЗ, наличие родственников со злокачественными опухолевыми заболеваниями, случаи патологии репродуктивной функции, случаи детских смертей от инфекционных и/или онкологических заболеваний, ВПР. В качестве исследуемого показателя использовали процент родственников с указанными «генеалогическими маркерами» от общего числа родственников в 4 поколениях. Оценены 274 родословные, общее число родственников пациентов с ПИД составило 861 (в среднем 11,6 на 1 человека), а число родственники лиц без ПИД 3443 (в среднем 17,2 на 1 человека).

Для анализа данных показателей важно, что их функции распределения резко асимметричны. Поэтому использовались непараметрические методы: квартильный анализ, корреляционный анализ Спирмена, критерий Манна—Уитни для проверки статистической значимости различий между независимыми группами. Многофакторные модели прогноза строили на основе теории принятия решений (метод Вальда—Байеса в Microsoft Excel) и деревьев классификации (непараметрические методы, модель C&RT в Statistica for Windows) [11, 12].

Результаты

Квартильный анализ «генеалогических маркеров». Согласно проведенному статистическому анализу 75% пациентов с ПИД имели родственников с АИВП, при этом у 50% число таких родственников варьировало от 10 до 100%, а у 25% достигало 10% в разных семьях (табл. 2). В группе лиц без ПИД только около 10% имели таких родственников, их число варьировало от 10 до 20%. У 75% пациентов с ПИД имелись родственники с АИЗ, их число в разных семьях было от 10 до 40%. У $1/4$ лиц без ПИД также имелись родственники с аутоиммунной патологией, но

число таких родственников не превышало 15%. У 99% пациентов с ПИД имелись родственники с аллергопатологией. У $1/3$ из них число таких родных превышало 10%. Во 2-й группе родственников с аллергопатологией имели 98% лиц, однако только у 11% число таких родственников превысило 10%. Проведенный статистический анализ в группах пациентов с ПИД и лиц без ПИД по наличию родственников с опухолевыми заболеваниями и патологией репродуктивной функции различий не выявил ($p=0,33$ и $p=0,89$ соответственно). Таким образом, однофакторный анализ каждого «генеалогического маркера» показал значение таких показателей, как АИВП, аллергические заболевания и АИЗ у родственников при подозрении на ПИД, и наименьшее значение наличия родственников с опухолевыми заболеваниями и патологией репродуктивной функции [11].

Многофакторный анализ «генеалогических маркеров».

Несмотря на то что оценка каждого «генеалогического маркера» важна при проведении анализа у пациентов с ПИД и лиц без ПИД, в семьях нередко встречаются разные маркеры и их разные сочетания. Поэтому мы провели корреляционный анализ между группами «генеалогических маркеров» у пациентов с ПИД и лиц без ПИД [12, 13].

Корреляционный анализ «генеалогических маркеров».

Для данного анализа выбраны корреляции «генеалогических маркеров» с прогностически наиболее значимым при проведении однофакторного анализа показателем — «наличие родственников с АИВП», а также с показателем «случаи детских смертей», так как данный показатель имел наибольшее максимальное значение на первом этапе нашего анализа (табл. 3). Наиболее важной является связь случаев детских смертей с ВПР ($R=0,36$), что объясняется тяжелыми генетическими дефектами, несовместимыми с жизнью, и фатальными еще в детском возрасте, а также корреляция АИВП ($R=0,34$) с АИЗ ($R=0,32$). Наличие в одной родословной данных «генеалогических мар-

Таблица 2. Квартильный анализ «генеалогических маркеров» и сравнение групп по критерию Манна—Уитни

Группа «генеалогических маркеров»	1-я группа (n=74)			2-я группа (n=200)			p (критерий Манна—Уитни)
	med	max	upQ	med	max	upQ	
АИВП	10,6	100	25	0	22,2	0	00
Аллергопатология	0	100	16,7	0	36,4	4,1	00
АИЗ	2,7	40	12,5	0	14,3	0	00
Злокачественные новообразования	0	35,7	9,1	0	33,3	7,7	0,87
Случаи детских смертей	0	150	4,1	0	22,2	0	00
Патологии репродукции	0	100	0	0	33,3	0	0,18
ВПР	0	50	0	0	11,1	0	00

Примечание. Данные представлены в виде числа (в %) родственников с данным типом патологии. med — медиана, max — максимальное значение, upQ — верхний квартиль. Минимум и нижний квартиль для всех параметров равны нулю.

Таблица 3. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена «генеалогических маркеров» у пациентов с ПИД и лиц без ПИД

Группа «генеалогических маркеров», %	Корреляции с показателем АИВП	Корреляции с показателем «Случаи детских смертей»
АИВП	—	0,34 (p=0,000)
Аллергопатология	0,26 (p=0,000)	0,21 (p=0,001)
АИЗ	0,31 (p=0,000)	0,32 (p=0,000)
Злокачественные новообразования	0,03 (p=0,658)	0,14 (p=0,021)
Случаи детских смертей	0,34 (p=0,000)	—
Патологии репродукции	0,09 (p=0,153)	0,16 (p=0,007)
Врожденные пороки развития	0,21 (p=0,000)	0,36 (p=0,000)

Примечание. p — для коэффициента корреляции.

Таблица 4. Диагностические коэффициенты, чувствительность и специфичность «генеалогических маркеров»

Группа «генеалогических маркеров»	Диагностические коэффициенты		Чувствительность, %	Специфичность, %
	да	нет		
АИВП	0,69	−0,44	69	86
Аллергопатология	0,26	−0,15	49	73
АИЗ	0,71	−0,27	51	90
Злокачественные новообразования	−0,06	0,05	41	54
Случаи детских смертей	0,71	−0,12	28	95
Патология репродуктивной функции	0,10	−0,03	24	81
ВПР	0,56	−0,08	22	94

керов» может свидетельствовать о наследственном характере иммунопатологии.

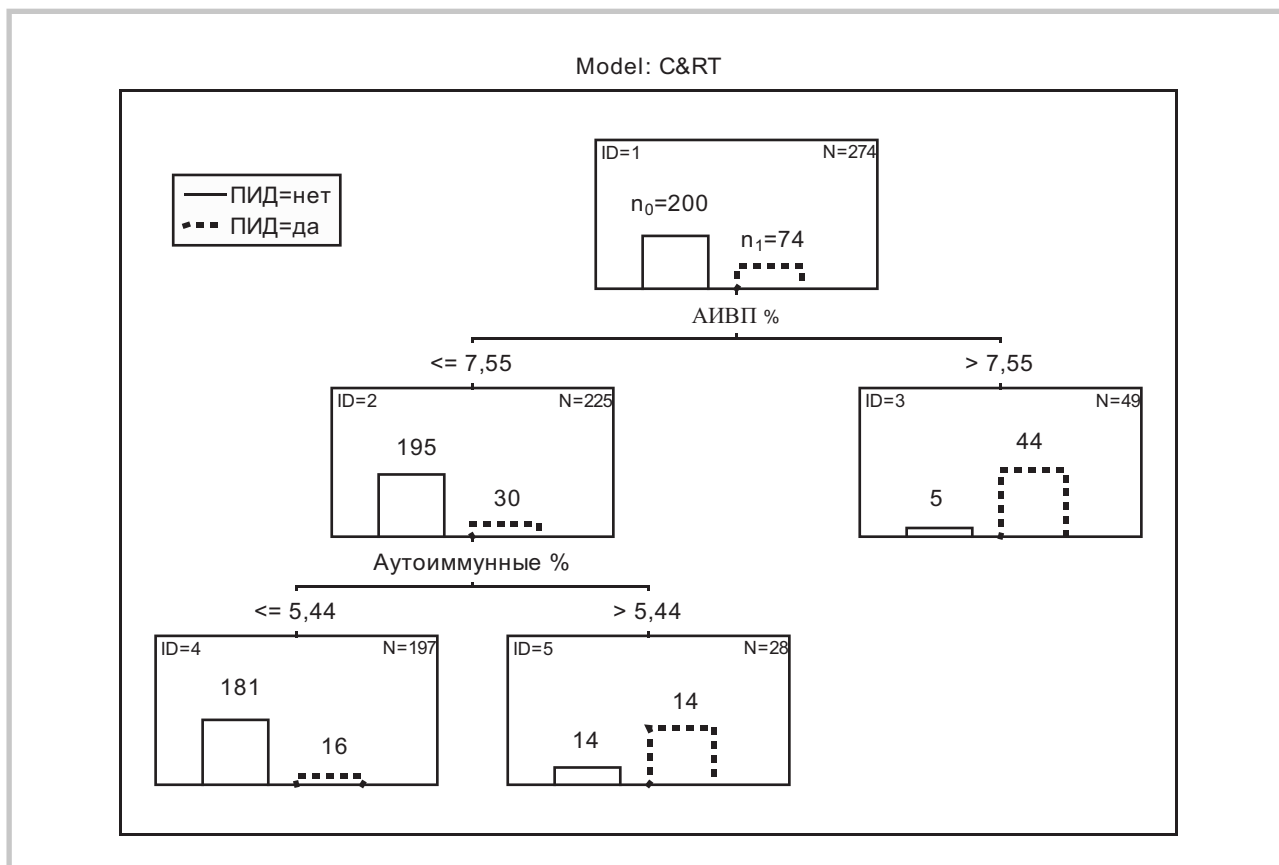
Кроме того, мы использовали модели статистической диагностики, позволяющие предположить наследственный генез иммунопатологии и ПИД. В этих моделях учитываются все «генеалогические маркеры», а также определяется вклад отдельных маркеров в диагностику. При выборе многомерных диагностических моделей решающих правил использован принцип простоты использования в клинической практике.

Метод Вальда—Байеса. Данный метод диагностики основан на последовательном анализе по Вальду и Байесу [14, 15]. При оценке родословных определяли долю пациентов, у которых процент родственников с «генеалогическими маркерами» больше нуля и равен нулю. Для каждого маркера вычисляли диагностические коэффициенты (ДК), чувствительность, специфичность и информативность (табл. 4, 5).

Таблица 5. Информативность «генеалогических маркеров»

Группа «генеалогических маркеров»	Информативность
АИВП	3,11
Аллергопатология	0,44
АИЗ	2,02
Злокачественные новообразования	0,03
Случаи детских смертей	0,95
Патологии репродукции	0,03
ВПР	0,50

Сумма ДК минимального числа маркеров у данного пациента определяет вероятность развития заболевания. Чем больше сумма, тем больше вероятность ПИД у пациента. Отрицательные значения ДК уменьшают вероятность появления ПИД. Число необходимых маркеров



Дерево классификации пациентов по группам ПИД=да и ПИД=нет с использованием «генеалогических маркеров».

n_0 — число пациентов из группы ПИД=нет, n_1 — число пациентов из группы ПИД=да для вершины $D=1$. Для остальных вершин те же обозначения.

определяется значением диагностических порогов, связанных с чувствительностью и специфичностью данной процедуры. Показатель специфичности — это доля здоровых, которые не являются носителем маркера, а показатель чувствительности — доля носителей маркера среди больных. Таким образом, наличие в родословной чувствительных «генеалогических маркеров» позволяет предположить наследственный характер иммунопатологии, а наличие специфических — избежать гипердиагностики. Наиболее чувствительными были такие показатели, как наличие родственников с АИВП (0,69) и АИЗ (0,71), наиболее специфичными — случаи детских смертей в семье от инфекционных и/или онкологических заболеваний (0,94), а также наличие родственников с ВПР (0,93) (см. табл. 4).

В случаях, когда рассматриваются несколько признаков, проводят оценку их информативности с помощью информационной меры Кульбака. Полученные значения информативности используются для ранжирования и отбора наиболее информативных маркеров в целях последовательной диагностической процедуры [12, 13]. В нашей работе наиболее информативными были наличие родственников с АИВП (информативность 3,11) и АИЗ (информативность 2,02) (см. табл. 5).

Метод «деревьев классификации». Построение «деревя классификации» — один из наглядных методов получения прогноза [16, 17]. В данном случае оно позволяет прогно-

зировать значение сочетания тех или иных «генеалогических маркеров» у лиц с ПИД. Простейшее решающее правило (см. рисунок) имеет всего 2 ветвления.

Решающее правило для процедуры прогноза ПИД: если у данного пациента число родственников с АИВП не более 7,55% и с АИЗ не более 5,44% в той же самой родословной, то высока вероятность отсутствия ПИД у пациента. Иначе высока вероятность диагностики АИЗ (примечание: при чувствительности 78,4%, специфичности 90,5%, оценки риска неправильного прогноза 17,7% со стандартной ошибкой 2,7%).

Результаты прогноза для обучающей выборки и кросс-проверки представлены на табл. 6. Статистически значимых различий между обучением и тестом не наблюдается, поэтому полученное решающее правило является корректным. Дополнительная проверка проводилась методом деления выборки. В контрольную выборку случайным образом отобраны 30% пациентов из каждой группы. Получены следующие результаты: обучение (чувствительность 75,0%, специфичность 92,1%), контроль (чувствительность 81,8%, специфичность 90%).

Обсуждение

Диагностика ПИД сложна у пациентов любого возраста. У взрослых пациентов мы, как правило, имеем дело не только с моногенными расстройствами, наследование

Таблица 6. Классификационная матрица для дерева классификаций

	Обучающая выборка		Кросс-проверка	
	ПИД=нет	ПИД=да	ПИД=нет	ПИД=да
ПИД=нет	181	16	178	18
ПИД=да	19	58	22	56
	Чувствительность 78,4% Специфичность 90,5%		Чувствительность 75,7% Специфичность 89%	

Примечание. По строкам — прогнозируемые значения, по столбцам — наблюдаемые. Априорные вероятности и стоимость ошибки классификации в обеих группах одинаковые.

которых подчиняется законам Менделя, но и с другими генетическими механизмами. Это не может не накладывать отпечаток на клинические особенности течения ПИД у взрослых, наличие «клинических масок», тяжесть заболевания и прогноз, а также на генеалогические данные пациента. Проблема выявления ПИД у взрослых в связи с этим стоит наиболее остро. Поэтому нами разработана целая программа раннего выявления ПИД у взрослых. Настоящая работа является частью этой программы. Проведенный нами анализ родословных у взрослых с ПИД позволил выделить группу «генеалогических маркеров», определив значение каждого из них, и их сочетаний при выявлении таких пациентов.

В терапевтической практике мало уделяется внимания составлению родословных пациентов, выявлению наследственной природы заболевания, характера наследования болезни. Нередко происходит девальвация генеалогического анализа, данные о родственниках собираются только в контексте заболевания пациента. Это касается как редких болезней, так и широко распространенных. Ввиду того что ПИД — это группа заболеваний, для которых знание генетических дефектов имеет большое значение в клиническом, терапевтическом и прогностическом плане, генеалогический анализ при выявлении и подозрении на ПИД исключительно важен. Для настоящего анализа генеалогических данных у пациентов с ПИД мы выбрали наиболее широкий спектр сведений, которые могут отражать общие фенотипические проявления различных ПИД. Часть этих проявлений могут встречаться при других наследственных болезнях [4–6].

Кроме того, результаты исследования генеалогических данных у взрослых с ПИД будут отличаться от результатов подобного исследования у детей, что связано с возрастными особенностями фенотипических проявлений ПИД (возраст возникновения болезни, нозологии ПИД и как следствие тяжесть клинических симптомов, вероятность летального исхода в детском возрасте) [1, 5, 17].

Вследствие сложного сочетания разных «генеалогических маркеров» в родословных пациентов с ПИД мы

применили статистические методы многофакторного анализа. Полученные результаты не только помогут врачу предположить наследственный характер иммунопатологии, наличие у пациента ПИД, но и обратиться к вопросам генетики наследственных заболеваний. В настоящее время известно, что геном человека содержит около 20 тыс. генов [5, 6, 18]. Половина из них так или иначе отвечает за развитие и функционирование иммунной системы [5, 6, 18]. В настоящее время описано около 300 генетических дефектов, ведущих к развитию ПИД. Таким образом, большая часть дефектов иммунной системы пока неизвестна. Более того, учитывая такое большое количество генов, ответственных за развитие и функционирование иммунной системы, а также нормальный мутационный процесс у человека, можно предположить наличие дефектов иммунной системы у любого. Клинические проявления такого дефекта могут иметь различную тяжесть (от полного отсутствия до тяжелых форм), могут проявляться в любом возрасте и быть индуцированы и/или супрессированы внутренними или внешними факторами.

Заключение

Проведение генеалогического анализа — важный этап работы с пациентами, имеющими клинические проявления иммунопатологии. Сбор и анализ генеалогических маркеров позволяет предположить наследственный генез иммунопатологии у пациента. Наиболее значимым для наследственного характера иммунопатологии является наличие в одной родословной родственников с АИВП, АИЗ. Важным является наличие случаев детских смертей от инфекционных и/или онкологических заболеваний в родословной.

Полученные в ходе работы результаты могут быть рекомендованы для практического применения в целях повышения эффективности при работе с пациентами, имеющими различные иммунопатологические синдромы.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратенко И.В., Бологов А.А. *Первичные иммунодефициты*. М.: Медпрактика-М; 2005.
2. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science*. 2007;317:617–626. doi:10.1126/science.1142963.
3. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley MH, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan K, Tang MLK. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for

- Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5:1-33.
doi:10.3389/fimmu.2014.00162.
4. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. *Клиническая генетика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
 5. *Генетика человека по Фогелю и Монтулски. Проблемы и подходы*. Под ред. Спейчер М.Р., Антонаракис С.Е., Монтулски А.Г. Пер. с англ. Латыпов А.Ш. 4-е издание. СПб.: Изд-во Н-Л; 2013.
 6. Бочков Н.П., Пузырев В.П. *Наследственные болезни. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
 7. *Наследственные болезни в популяциях человека*. Под ред. Гинтера Е.К. М.: Медицина; 2002.
 8. Каракина М.Л., Тузанкина И.А., Истомина Е.Л. Иммунопатологические процессы при первичных иммунодефицитах. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2014;3(49):29-30.
 9. Тузанкина И.А. К вопросу диагностики иммунопатологии. *Медицинская иммунология*. 2010;6:485-496.
 10. Бельтюков Е.К., Виноградов А.В., Тузанкина И.А., Каракина М.Л. Об организации специализированной медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «Аллергология и иммунология». *Российский иммунологический журнал*. 2014;3:482-484.
 11. Каракина М.Л., Тузанкина И.А., Шершнев В.Н. Анализ генетических данных у взрослых с первичными иммунодефицитами. *Пульмонология*. 2015;2:205-210.
 12. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1999.
 13. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. 3-е изд. М.: Медиа Сфера; 2006.
 14. Гублер Е.В. *Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии*. М.: Медицина; 1990.
 15. Патент РФ на изобретение №2357655/ 26.01.2009. Аронскинд Е.В., Шершнев В.Н. Способ прогнозирования спастических форм детского церебрального паралича доношенных детей. Доступно по: <http://www.freepatent.ru/patents/2357655>.
 16. Breiman L, Friedman JH, Olshen R, Stone CJ. *Classification and regression trees*. Monterey, CA: Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books& Software; 1984.
 17. Загоруйко Н.Г. *Прикладные методы анализа данных и знаний*. Новосибирск: ИМ СО РАН; 1999.
 18. *Аллергология и иммунология. Национальное руководство*. Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

Поступила 28.05.2015

Опыт изучения лимфомы красной пульпы селезенки

Л.С. АЛЬ-РАДИ¹, Т.Н. МОИСЕЕВА¹, У.Л. ДЖУЛАКЯН¹, К.И. ДАНИШЯН¹, А.М. КОВРИГИНА¹,
С.М. ГЛЕБОВА¹, С.А. ЛУГОВСКАЯ², В.Н. ДВИРНЫЙ¹, А.Н. ХВАСТУНОВА³, И.А. ЯКУТИК¹,
В.Г. САВЧЕНКО¹

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Обобщить опыт гематологов по диагностике и дифференциальной диагностике лимфомы красной пульпы селезенки (ЛКПС).

Материалы и методы. За 2013—2014 гг. в ФГБУ ГНЦ выполнено исследование биоптатов 87 селезенки, удаленных при различных В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях. В 4 (4,6%) случаях на основании морфологического, иммуногистохимического, иммунофенотипического, молекулярного исследований биоптата селезенки, проб крови, костного мозга (КМ) установлен диагноз ЛКПС.

Результаты. Во всех случаях ЛКПС наблюдалась значительная спленомегалия, лимфоцитоз от 56 до 94% (в 2 случаях с лейкоцитозом $55 \cdot 10^9$ и $75 \cdot 10^9/\text{л}$), циркуляция «ворсинчатых» лимфоцитов с фенотипом CD20⁺(ярко), CD11c^{±/±}, CD103(слабо)^{±/±}, LAIR-1⁺, CD25⁻, CD5⁻, CD10⁻, CD23⁻, не содержащих тартратустойчивую кислотную фосфатазу, без мутации BRAFV600E. КМ с незначительной лимфоидной инфильтрацией CD20⁺, CD25⁻, Annexin 1⁻, Cyclin D1⁻. Масса селезенки составила в среднем 3900 г (1450—9500 г), в ткани выявлена лимфоидная инфильтрация красной пульпы с фенотипом CD20⁺, DBA.44⁺, CD25⁻, Annexin 1⁻, Cyclin D1⁻, CD103⁻, CD123⁻, CD27⁻, очагово CD11c[±] и TRAP[±]. Пациенты наблюдаются в ремиссии заболевания: 2 больных после спленэктомии (СЭ), 2 после СЭ и химиотерапии кладрибином и ритуксимабом.

Заключение. ЛКПС — редкая патология, предполагать которую следует при значительной спленомегалии и лимфоцитозе с ворсинчатыми формами лимфоцитов, имеющими лишь часть маркеров классического ВКЛ, при скудном поражении КМ. Стандартом диагностики и лечения является СЭ. Дифференциальный диагноз с ЛКМЗ и ВКЛ имеет четкие критерии, с в-ВКЛ — не определен.

Ключевые слова: лимфома селезенки, красная пульпа, волосатоклеточный лейкоз.

Experience in investigating splenic red pulp lymphoma

L.S. AL-RADI¹, T.N. MOISEEVA¹, H.L. JULHAKYAN¹, K.I. NTANISHYAN¹, A.M. KOVRIGINA¹, S.M. GLEBOVA¹,
S.A. LUGOVSKAYA², V.N. DVIRNYK¹, A.N. KHVASTUNOVA³, I.A. YAKUTIK¹, V.G. SAVCHENKO¹

¹National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Dmitry Rogachev Federal Research-and-Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow, Russia

Aim. To generalize hematologists' experience of the diagnosis and differential diagnosis of splenic red pulp lymphoma (SRPL).

Materials and methods. Eighty-seven splenic biopsy specimens taken from patients with different B-cell lymphoproliferative diseases were examined in the Hematology Research Center in 2013—2014. The diagnosis of SRPL was based on the morphological, immunohistochemical, immunophenotypic, and molecular examinations of the splenic biopsy specimens, blood and bone marrow (BM) tests in 4 (4.6%) cases.

Results. There was significant splenomegaly in all SRPL cases, lymphocytosis in 56 to 94% (leukocytes, 55 and $75 \cdot 10^9/\text{l}$ in 2 cases), circulation of hairy lymphocytes with the phenotypes CD20⁺ (markedly), CD11c^{±/±}, CD103^{±/±} (weakly), LAIR-1⁺, CD25⁻, CD5⁻, CD10⁻, and CD23⁻, which did not contain tartate-resistant acid phosphatase, without BRAFV600E mutation, BM with insignificant lymphoid infiltration of CD20⁺, CD25⁻, Annexin 1⁻, and Cyclin D1⁻. The weight of the spleen averaged 3900 g (1450-9500 g); its tissue exhibited lymphoid infiltration of the red pulp with the phenotypes CD20⁺, DBA.44⁺, CD25⁻, Annexin 1⁻, Cyclin D1⁻, CD103⁻, CD123⁻, CD27⁻, focal CD11c[±], and TRAP[±]. Four patients (2 after splenectomy (SE) and 2 after SE and chemotherapy with cladribine and rituximab) are being followed up in remission.

Conclusion. SRPL is a rare disease that should be presumed to be in significant splenomegaly and lymphocytosis with hairy lymphocytes, which have only some markers for classical hairy cell leukemia (HCL), in minor BM lesion. SE is the standard for diagnosis and treatment. The differential diagnosis of SRPL with HCL has clear criteria and that with HCL-v is undetected.

Keywords: splenic lymphoma, red pulp, hairy cell leukemia.

ВКЛ — волосатоклеточный лейкоз
в-ВКЛ — вариантная форма ВКЛ
ИГХИ — иммуногистохимическое исследование
ИФН-α — интерферон-α
КМ — костный мозг
КП — красная пульпа

КПС — КП селезенки
КФ — кислая фосфатаза
ЛКМЗ — лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки
ЛКПС — лимфома с диффузным поражением КП селезенки
ЛУ — лимфатические узлы
СЭ — спленэктомия

Известно, что селезенка может вовлекаться в патологический процесс при самых разных лимфопролиферативных заболеваниях как агрессивных, так и зрелоклеточных. К зрелоклеточным лимфолиферативным заболеваниям с преимущественным вовлечением селезенки до недавнего времени относили две нозологии: лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛКМЗ) и волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), включая сюда же вариантную форму волосатоклеточного лейкоза (в-ВКЛ). Эти заболевания при сходной во многом клинической картине различаются иммунофенотипом лимфоидных клеток и характером вовлечения селезенки — с поражением белой пульпы при ЛКМЗ и красной пульпы (КП) при ВКЛ и в-ВКЛ [1–5]. В то же время регулярно обнаруживаются случаи заболеваний с клиническими и лабораторными признаками, промежуточными между ЛКМЗ и ВКЛ. Такие атипичные случаи часто обозначались как вариант ЛКМЗ с ворсинчатыми лимфоцитами [6]. Однако с начала 2000-х годов появились описания селезеночной лимфомы с сочетанием клинико-морфологических признаков, отличных как от ЛКМЗ, так и от ВКЛ, и характеризующейся диффузным поражением красной пульпы селезенки (КПС), что обозначено как В-клеточная лимфома с диффузным поражением КПС [7, 8]. В связи с этим в классификацию Всемирной организации здравоохранения (2008) для В-клеточных зрелоклеточных лимфом селезенки, не подпадающих под описание существующих нозологических форм, введена предварительная категория «селезеночная лимфома/лейкоз неклассифицируемая». В эту группу в настоящее время отнесены два заболевания: лимфома с диффузным поражением КПС (ЛКПС) и вариантная форма в-ВКЛ [9].

Имеется всего несколько серий описаний ЛКПС [7, 10–12]. В обобщающей статье эта патология характеризуется как редкое (менее 1% всех лимфом) зрелоклеточное лимфолиферативное заболевание медленного течения [12]. К типичным проявлениям ЛКПС относят массивную спленомегалию, лейкомизацию, выражающуюся лейкоцитозом с лимфоцитозом, возникновение заболевания преимущественно в старшем возрасте и некоторое преобладание мужчин среди заболевших. Однако эти клинические признаки не являются дифференцирующими для зрелоклеточных лимфолиферативных заболеваний, поэтому в диагностике указанных нозологий важная роль принадлежит морфологическому, фенотипическому и молекулярному методам исследования [1, 6, 13]. Интерпретация результатов сопряжена со значительными трудностями ввиду частого обнаружения маркеров, общих для этих заболеваний.

Сведения об авторах:

Моисеева Татьяна Николаевна — зав. отд-нием

Джулакян Унан Леонович — с.н.с.

Данилян Карен Исмаилович — зав. отд-нием

Ковригина Алла Михайловна — зав. отд-нием

Глебова Светлана Михайловна — врач-патологоанатом

Луговская Светлана Алексеевна — проф. каф. лабораторной диагностики

Двирный Валентина Николаевна — зав. отд-нием

Хвастунова Алина Николаевна — м.н.с.

Якутик Игорь Александрович — аспирант

Савченко Валерий Григорьевич — ген. директор, акад. РАН

В доступной нам отечественной литературе описаний данной патологии мы не встретили. В статье мы приводим собственные наблюдения нескольких случаев ЛКПС.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты со спленомегалией, которым в 2013–2014 гг. выполнена спленэктомия (СЭ) и на основании гистологического исследования биоптата селезенки в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ установлен диагноз ЛКПС согласно критериям классификации ВОЗ (2008). Для исключения сходных лимфолиферативных заболеваний выполнены исследования морфологии и иммунофенотипа лимфоидных клеток крови, костного мозга (КМ), селезенки, а также иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) биоптатов КМ и селезенки, определение тартратустойчивой кислой фосфатазы (КФ), мутации V600E гена *BRAF* (*BRAFV600E*) в лимфоидных клетках, парапротеина в сыворотке крови. Морфологию клеток оценивали при стандартной окраске по Романовскому—Гимзе мазков крови, аспирата КМ, отпечатков селезенки, а также мазков крови и селезенки, обогащенных лимфоидными клетками, абсорбированными моноклональными антителами, фиксированными на подложке (метод биочипа). Иммунофенотип определяли по стандартной методике на проточном цитофлюориметре FACSCanto II («Becton & Dickinson» — BD, США) с использованием программного обеспечения FACSDiva (BD). Панель маркеров включала моноклональные антитела CD3, CD16, CD56, CD14, CD45, CD20, CD23, CD19, CD5, CD43, CD10, CD38, *slg α* , *slg λ* , CD103, CD11c, CD25, FMC-7, LAIR-1. ИГХИ выполняли на фиксированных формалином тканях в парафиновых блоках по стандартной методике с использованием панели антител, включающей CD20, CD3, CD25, CD11c, CD103, CD27, CD123, DBA.44, Annexin1, Cyclin D1. Тартратустойчивую КФ определяли методом Гольдберга—Барка. Мутацию V600E гена *BRAF* выявляли методом аллельспецифичной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Моноклональную секрецию определяли с помощью иммунохимического исследования с проведением электрофореза белков сыворотки крови и концентрированной мочи.

Результаты

Клинические симптомы. По результатам исследования удаленной селезенки диагноз ЛКПС установлен у 4 пациентов — 2 мужчин и 2 женщин в возрасте от 52 лет до 71 года (средний возраст 58,5 года). У всех пациентов клинические проявления заболевания отсутствовали или были настолько скудными (незначительная слабость, легкий кожный геморрагический синдром), что заболевание выявлено случайно при выполнении клинического анализа крови и/или ультразвукового исследования брюшной полости. У всех больных отмечена выраженная, но бессимптомная спленомегалия (у одного больного — на всю брюшную полость до гребня правой подвздошной кости), без увеличения висцеральных и периферических лимфатических узлов (ЛУ). Одна больная перенесла до СЭ септический эпизод. Клинические и лабораторные характеристики заболевания отражены в **табл. 1**.

Согласно приведенным данным в клиническом анализе крови у всех больных выявлен лимфоцитоз при нормальном ($5,0 \cdot 10^9/\text{л}$) или повышенном ($55,0\text{--}75,0 \cdot 10^9/\text{л}$) количестве лейкоцитов. Количество лимфоцитов колебалось от 56 до 94% (в среднем 77%), ворсинчатые лимфоци-

Контактная информация:

Аль-Ради Любовь Саттаровна — с.н.с.; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4; тел.: +7(495)612-4866; e-mail: lalradi@gmail.com

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Признак	Пациент №1	Пациент №2	Пациент №3	Пациент №4
Пол	Ж	Ж	М	М
Возраст, годы	71	58	53	52
В-симптомы	Нет	Нет	Нет	Нет
Спленомегалия (масса селезенки, г)	1450	2450	9500	2200
ЛУ	Нет	Нет	Нет	Нет
Гемоглобин, г/л	119	119	124	137
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	5	5	55	75
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	80	126	42	130
Лимфоциты, %	81	56	94	77
Моноциты, %	3	7	0	14
Миелограмма (лимфоциты, %)	36	7	85	69
Трепанобиоптат (инфильтрация КМ)	Определяется только при ИГХИ	Очагово-интерстициальная	Умеренная интерстициальная	Определяется только при ИГХИ
Тартратустойчивая КФ	±	Не выявлена	Не выявлена	Не выявлена
Мутация BRAFV600E	Не выявлена	То же	То же	То же
Моноклональная секреция	То же	" "	" "	" "

ты составляли от 12 до 85% (в среднем 48%). Моноцитопения отмечена только у одного больного. Содержание гемоглобина было в норме или незначительно снижено до 119 г/л. Тромбоцитопения выявлена у всех больных, однако количество тромбоцитов $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$ и кожный геморрагический синдром имелись лишь у одного пациента.

В миелограмме у 3 пациентов лимфоцитоз составлял от 36,4 до 85%, с ворсинчатыми лимфоцитами от 6,8 до 60%; у одной больной лимфоцитоз и ворсинчатые лимфоциты в миелограмме не выявлены. Вовлечение КМ в трепанобиоптате было скудным, а у 2 пациентов лимфоидная инфильтрация обнаруживалась лишь при выполнении ИГХИ.

Тартратустойчивая КФ в лимфоидных клетках крови отсутствовала у 3 больных и выявлялась в небольшом проценте клеток у одной пациентки. Мутация V600E гена *BRAF* и моноклональная секреция исследованы у всех больных и не выявлены ни в одном случае. Стандартное цитогенетическое исследование выполнено у 1 пациента (№4) с лейкоцитозом $75 \cdot 10^9/\text{л}$, обнаружен нормальный кариотип 46 XY.

Морфологическое и фенотипическое исследования. В крови опухолевые клетки циркулировали у всех пациентов, в препарате эти клетки имели вид зрелых лимфоидных клеток средних размеров с округлым гиперхромным ядром, широкой и у отдельных клеток обрывчатой цитоплазмой. В мазках, выполненных при аспирации КМ, аналогичные клетки выявлены у 3 больных. В цитологическом препарате отпечатка селезенки содержались зрелые лимфоидные клетки мелких и средних размеров с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлым гиперхромным ядром, у некоторых клеток с неровными контурами цитоплазмы.

Гистологическое исследование селезенки выявило нарушение ее структуры, редукцию фолликулов, резкое полнокровие КП. В тяжках КП выявлялась диффузная инфильтрация лимфоидными клетками мелких и средних размеров с округло-овальными и неправильной формы ядрами, умеренно выраженной светлой цитоплазмой. Отмечены расширение синусов, заполнение некоторых си-

нусов мелкими лимфоидными клетками с описанной морфологией, часть синусов полнокровна, стенки артериол утолщены.

В гистологическом препарате КМ в 2 случаях (пациенты №1 и 4) лимфоидная инфильтрация четко не определялась и выявлялась только при дополнительном ИГХИ. В 2 других случаях среди элементов миелопоэза определялась умеренная интерстициальная или очагово-интерстициальная лимфоидная инфильтрация из клеток небольших размеров с округло-овальными и слегка неправильной формы ядрами, умеренно выраженной светлой цитоплазмой. Очажки фиброза выявлены только в одном случае (пациент №3). Сравнительная морфологическая картина цитологических и гистологических препаратов крови, КМ, селезенки приведена на рисунке на цв. вклейке.

При ИГХИ лимфоидная В-клеточная инфильтрация КМ обнаруживалась во всех случаях. При этом в клетках лимфоидного инфильтрата биоптатов КМ и селезенки обнаруживалась мономорфная экспрессия CD20 и экспрессия DBA.44 в отсутствие экспрессии маркеров CD25, Annexin1, Cyclin D1, а также CD103, CD123, CD27. Умеренная или слабая экспрессия маркеров CD11c и TRAP выявлялась очагово, не на всех лимфоидных клетках (табл. 2).

Фенотип лимфоидных клеток в каждом случае не зависел от исследуемого субстрата (кровь, КМ, селезенка). При исследовании фенотипа лимфоидных клеток в 2 случаях определен клон κ и в 2 — клон λ В-лимфоцитов с экспрессией маркеров CD20 (ярко), CD11c, LAIR-1, с умеренной или слабой экспрессией CD103, без экспрессии маркеров CD25, CD5, CD10, CD23. В связи с этим заключение по фенотипу формулировалось как «вариантная форма волосатоклеточного лейкоза» (табл. 3).

Удаление селезенки выполнено в качестве первой линии лечения у 3 пациентов, еще у одной больной СЭ предшествовало лечение интерфероном- α (ИФН- α) в дозе 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 6 мес, не давшее существенного эффекта. Масса удаленной селезенки составила в среднем 3900 г (от 1450 до 9500 г). Две паци-

Таблица 2. Иммуногистохимическая характеристика биоптатов КМ и селезенки

Маркер	КМ				Селезенка			
	пациент №1	пациент №2	пациент №3	пациент №4	пациент №1	пациент №2	пациент №3	пациент №4
CD20	+	+	+	+	+	+	+	+
CD25	—	—	—	—	—	—	—	—
Annexin1	нд	±	—	—	—	—	—	—
CyclinD1	—	±	—	—	нд	—	—	—
TRAP	нд	±	±	—	—	±	+	±
DBA.44	±	нд	нд	+	нд	нд	+	+
CD103	—	нд	нд	нд	—	нд	—	нд
CD11c	—	нд	нд	±	—	±	±	±
CD123	нд	±	нд	—	—	—	—	—
CD27	нд	нд	нд	—	—	нд	нд	—

Примечание. Здесь и в табл. 3: ± — экспрессия маркера на части клеток; нд — маркер не исследован.

Таблица 3. Иммунофенотип лимфоцитов крови и селезенки

Маркер	Кровь				Селезенка			
	пациент №1	пациент №2	пациент №3	пациент №4	пациент №1	пациент №2	пациент №3	пациент №4
κ/λ	λ	κ	λ	κ	λ	нд	λ	κ
CD20 bright	+	+	+	+	+	нд	+	+
CD5	—	—	—	—	—	нд	—	—
CD10	—	—	—	—	—	нд	—	—
CD23	—	—	—	—	—	нд	—	—
CD25	—	—	—	—	—	нд	—	—
CD103	+	—	±	+	+	нд	±	+
CD11c	±	+	+	+	+	нд	+	+
LAIR-1	+	+	+	+	+	нд	+	+

Таблица 4. Виды лечения

№ пациента	Пол/возраст, годы	Лечение				результат
		первая линия	вторая линия	третья линия		
1	Ж/71	ИФН-α	СЭ	—	Ремиссия	
2	Ж/58	СЭ	—	—	"	
3	М/53	СЭ	ХТ	—	"	
4	М/52	СЭ	ИФН-α	ХТ	"	

Примечание. ХТ — химиотерапия (кладрибин, ритуксимаб).

ентки (№1 и 2) находятся под наблюдением без лечения в течение 22 и 10 мес соответственно, двум другим больным (№3 и 4) в связи с сохранением или нарастанием лейкоцитоза с абсолютным лимфоцитозом проведено лекарственное лечение кладрибином 0,1 мг/кг/сут, на курс 7 подкожных инъекций (у одного больного — с предварительным применением ИФН-α 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 3 мес, снизившим количество лейкоцитов в 3 раза), с последующим курсом применения ритуксимаба 375 мг/м² на курс 4 внутривенных вливаний с интервалом 3 мес (табл. 4).

После лечения все больные наблюдаются без признаков активности заболевания. Средняя длительность наблюдения за больными составляет 16 мес (от 7 до 28 мес), длительность наблюдения после СЭ — 13 мес (от 7 до 22 мес).

Обсуждение

За двухлетний период 2013—2014 гг. в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ выполнено 79 СЭ у больных с В-клеточными лимфо-

пролиферативными заболеваниями и осуществлен консультативный пересмотр 8 биоптатов селезенки при В-клеточных лимфомах. Таким образом, в нашем наблюдении ЛКПС составила 4,6% (4 из 87) В-клеточных лимфопротиперативных заболеваний, подтверждаемых при СЭ. Мы наблюдаем еще 5 пациентов со сходными клинико-лабораторными данными, но поскольку им не выполнялась СЭ, мы не можем пока с уверенностью подтвердить диагноз ЛКПС.

В литературе указывается, что ЛКПС является редким заболеванием и составляет, вероятно, 0,5—1% от всех неходжкинских лимфом (частоту точнее оценить невозможно, поскольку опубликовано всего несколько исследований). В то же время этот вид лимфомы может составлять почти 10% от всех В-клеточных лимфом, диагностируемых после СЭ [8, 11]. Исследователи полагают, что до СЭ некоторые случаи ЛКПС скрываются под маской варианта ЛКМЗ с ворсинчатыми лимфоцитами [11]. Следует, однако, учесть, что в опубликованных сериях диагноз ЛКПС подтвержден при СЭ у всех больных только в 2 ис-

следованиях [7, 11], в то время как в исследовании с максимальным числом наблюдений (37 больных) селезенка исследована только у 9 [12].

Основная проблема заключается в дифференциальной диагностике ЛКПС с близкими разновидностями лимфопролиферативных заболеваний — ВКЛ, в-ВКЛ, ЛКМЗ. Трудности дифференциальной диагностики связаны с одинаковыми клиническими проявлениями, схожей морфологией опухолевых лимфоидных клеток, а также отсутствием специфического маркера для каждого из этих заболеваний и наличием многих общих CD-маркеров, отличающихся иногда лишь степенью экспрессии.

Диагностика ЛКПС обсуждается в немногочисленных статьях с сериями наблюдений 37, 17 и 4 пациента [7, 8, 11]. Автором наибольшего количества наблюдений является исследователь из Франции А. Traverse-Glehen [12], подробно анализировавший эти обобщенные 58 случаев заболевания.

Клиническая картина. Основным клиническим симптомом ЛКПС является выраженная спленомегалия, иногда с увеличением ЛУ ворот печени и/или селезенки, но без явной периферической лимфаденопатии. Это объединяет ее с клинической картиной ЛКМЗ, в отличие от ВКЛ и в-ВКЛ, где ведущими в большинстве случаев служат проявления цитопенического синдрома, возникающего вследствие лимфоидной инфильтрации КМ. Для ЛКПС свойствен умеренный лимфоцитоз без панцитопении — цитопения возникает редко, при массивной спленомегалии [12]. Однако и при ВКЛ нередки случаи течения заболевания с массивной спленомегалией и умеренной компенсированной цитопенией. В обобщенном анализе документированных случаев ЛКПС отмечено также преобладание среди заболевших лиц мужского пола (соотношение мужчин:женщин от 1,64 до 2,4), преимущественно пожилого возраста (средний возраст 65,5 года), что совпадает с возрастной и гендерной характеристикой пациентов при ВКЛ [12].

В наблюдаемой нами группе больных основным признаком заболевания, как и в описанных сериях ЛКПС, являлась клинически бессимптомная спленомегалия, лишь у одного пациента с гигантской селезенкой имелся легкий кожный геморрагический синдром и у одной больной клиническая картина заболевания дебютировала с тяжелого инфекционного процесса. Соотношение мужчин и женщин оказалось равным 1, средний возраст пациентов — несколько моложе описываемого (58,5 года).

Цитология. При ЛКПС всегда имеется циркуляция в крови «ворсинчатых» лимфоцитов. Существующие описания характеризуют лимфоциты при ЛКПС как лимфоидные клетки малого и среднего размера, с круглыми или овальными ядрами, иногда эксцентрично расположенным плотным или скомканным хроматином. Цитоплазма часто увеличена, умеренно базофильна, с характерными цитоплазматическими отростками. Ядрышки очень маленькие или вовсе не видны. Обычно ворсинчатые клетки не единичные, а составляют более 50% лимфоидных клеток периферической крови [8]. Однако лимфоидные клетки с цитоплазматическими выростами имеются при всех дифференцируемых с ЛКПС лимфопролиферативных заболеваниях (т.е. ВКЛ, в-ВКЛ, ЛКМЗ), и их морфология

может варьировать в широких пределах («ворсинки», волнообразные и фестончатые выросты цитоплазмы). Таким образом, надежных различий по цитологии клеток при обсуждаемых заболеваниях нет. Считается, что для в-ВКЛ характерно наличие ворсинчатых лимфоцитов с более рыхлым, «омоложенным» хроматином ядра и наличием отчетливого ядрышка, однако этот признак также не универсален. По нашему мнению, попытки найти четкие морфологические различия «ворсинчатых» лимфоцитов при ЛКПС, ЛКМЗ, ВКЛ и в-ВКЛ можно считать неудовлетворительными.

Гистология и ИГХИ биоптата КМ. В представленной нами небольшой серии наблюдений КМ у всех пациентов был клеточным, легкий очаговый фиброз выявлен только в одном случае. Лимфоидная инфильтрация была умеренной интерстициальной или очагово-интерстициальной. В 2 случаях вовлечение КМ достоверно обнаруживалось только после проведения ИГХИ. При ИГХИ КМ выявлены рассеянные и расположенные небольшими скоплениями лимфоидные клетки, несущие маркеры CD20, DBA.44, но без экспрессии маркеров CD25, CD103, CD123, Annexin1, Cyclin D1. Очагово на небольшой части клеток выявлялась экспрессия TRAP (тартратустойчивой КФ) и CD11c. Различий по гистологической и иммуногистохимической картине КМ в зависимости от наличия или отсутствия лейкоцитоза не выявлено.

В опубликованных описаниях ЛКПС КМ также обычно был клеточный, с хорошим гемопоэтическим резервом, незначительным фиброзом и интрасинусоидальной лимфоидной инфильтрацией, с интерстициальным или очаговым поражением; описаны также межтрабекулярные поражения КМ. При окрашивании ретикулиновых волокон степень фиброза может быть легкой (0—1). При ИГХИ выявляются экспрессия CD20 и DBA.44, отрицательны маркеры CD5, CD23, MUM-1 (как и при ВКЛ), однако в отличие от ВКЛ отсутствует экспрессия Annexin1 и CyclinD1. В 30% случаев ЛКПС описана экспрессия p53 [7, 8, 11, 12]. Эти данные помогают отличить ЛКПС от ВКЛ, но не позволяют дифференцировать ЛКПС и ЛКМЗ. Так, при гистологическом и иммуногистохимическом сравнении трепанобиоптатов 32 пациентов с ЛКМЗ и 14 больных с ЛКПС отмечено единственное, но недостоверное различие — по степени лимфоидной инфильтрации КМ, менее выраженной при ЛКПС [14]. Следует, однако, уточнить, что в этом исследовании не использовали маркеры CD25, CD11c, CD103 и CD123.

Гистология и ИГХИ биоптата селезенки. В связи со сходством клиники, цитологии и фенотипа, основная роль в дифференциальной диагностике между ЛКПС и ЛМЗС принадлежит гистологическому и гистохимическому исследованию удаленной селезенки, которое считается «золотым стандартом» диагностики ЛКПС [14]. При макроскопическом исследовании селезенка на срезе имеет однородную красно-коричневую поверхность без крапа. Микроскопическое исследование позволяет выявить стертость структуры селезенки и мономорфный диффузный характер инфильтрации КП, с замещением или атрофией белой пульпы, могут присутствовать остаточные лимфоидные фолликулы. Клетки, фиксированные в формалине, имеют круглое гиперхромное ядро со скомканным хроматином и базофилией цитоплазмы, напоми-

ная внешний вид плазмочитов. В некоторых случаях клетки могут быть большими, с неправильной формой ядра, имеющего менее скомканный хроматин. В некоторых случаях описание мелких и крупных клеток может быть связано с морфологическими признаками трансформации. Изменения в ЛУ ворот селезенки и печени четко не описаны. ИГХИ селезенки позволяет выявить диффузную инфильтрацию малых В-клеток, экспрессирующих CD20, DBA.44, без экспрессии CD5, CD23, CD43, MUM-1 и Annexin1 [12]. Однако имеется описание одного случая лимфомы с диффузным поражением КПС, где выявлена экспрессия маркера Annexin1 (обычно отсутствующего при ЛКПС) [15]. Могут быть обнаружены зрелые плазматические клетки, экспрессирующие CD138. В 30% случаев обнаружена положительная реакция на p53. Окрашивание на CyclinD1 всегда отрицательное [12].

В описываемой нами группе больных исследование селезенки во всех случаях выявляло нарушение архитектоники органа с выраженной инфильтрацией КПС. Собственно это является определяющим различием ЛКПС с ЛКМЗ. Результаты ИГХИ соответствовали описанным критериям ЛКПС и выявляли в клетках лимфоидного инфильтрата красной пульпы селезенки мономорфную экспрессию CD20 и экспрессию DBA.44 в отсутствие экспрессии маркеров CD25, Annexin1, Cyclin D1, а также CD103, CD123, CD27. Умеренная или слабая экспрессия маркеров CD11c и TRAP выявлялась очагово, не на всех лимфоидных клетках. Различий по гистологической и иммуногистохимической картине селезенки, как и в картине КМ, в зависимости от наличия или отсутствия лейкоцитоза не выявлено.

Тем не менее вопрос о дифференциальном диагнозе с в-ВКЛ оставался открытым. Цитологические препараты крови и селезенки, а также гистологические и иммуногистохимические препараты КМ и селезенки консультированы с проф. М.А. Piris — экспертом-патологом Испанского национального научного центра онкологии (СНИО), соавтором одной из серий наблюдений ЛКПС [11]: после пересмотра препаратов и выполнения исследования p53 (отрицательно) сделано заключение о принадлежности исследованных случаев к ЛКПС.

Фенотип лимфоидных клеток. В имеющихся описаниях при ЛКПС проточная цитометрия выявляет опухолевые лимфоидные В-клетки, экспрессирующие поверхностные иммуноглобулины IgM+IgD, IgM+IgG, или только IgM, IgG; клон κ и λ выявляется с равной частотой. Для этих клеток характерны яркая экспрессия В-клеточных маркеров CD20 и CD22, экспрессия FMC7, умеренная экспрессия CD11c, в редких случаях может определяться слабая или частичная экспрессия CD103 [16]. Отсутствует экспрессия CD123 и CD25. В большинстве случаев опухолевые клетки не экспрессируют CD38, CD24, CD27. Коэкспрессия CD5 и CD23 (характерная для хронического лимфолейкоза) отсутствует, но в 30% случаев может выявляться экспрессия CD5 [12]. Таким образом, фенотип лимфоидных клеток дает возможность отличить ЛКПС от типичной формы ВКЛ, однако не позволяет достоверно различить этот вид лимфомы и в-ВКЛ и ЛКМЗ. Есть рекомендация с рядом оговорок использовать для этого оценку степени экспрессии CD11c по интенсивности флуоресценции [16].

Мы выявляли у всех больных ЛКПС клон В-лимфоцитов (с равной частотой κ или λ) с экспрессией маркеров

CD20 (ярко), LAIR-1, CD11c, с умеренной или слабой экспрессией CD103 и без экспрессии CD25. Такой фенотип может соответствовать как в-ВКЛ, так и ЛКПС, поэтому не удивительно, что результат проточной цитометрии всегда интерпретировался в лаборатории как более привычная врачам «вариантная форма ВКЛ».

Тартратустойчивая КФ. В обсуждаемой литературе по ЛКПС не приведены данные об активности тартратустойчивой КФ в лимфоидных клетках. Известно, что тартратустойчивая КФ является ярким маркером типичного ВКЛ и помогает отличить его от ЛКМЗ и в-ВКЛ, при которых выявляется редко и бывает слабовыражена [17]. В обследованной нами группе больных тартратустойчивая КФ в лимфоидных клетках крови выявлялась у 2 пациентов, но определялась лишь в небольшом (4 и 10) проценте клеток, хотя лимфоцитоз у этих пациентов был значительным (81 и 94%, при числе лейкоцитов $5 \cdot 10^9$ и $55 \cdot 10^9$ /л соответственно).

Мутация V600E гена BRAF и мутационный статус V-генов IgH. В опубликованных сериях наблюдений ЛКПС мутация BRAFV600E не исследовалась, поскольку выявлена сравнительно недавно — в 2011 г. [18]. После сенсационного обнаружения этой мутации почти в 100% случаев ВКЛ она закономерно считается маркерной для ВКЛ, хотя крайне редко выявляется при других В-клеточных лимфолиферативных заболеваниях (единичные случаи хронического лимфолейкоза, В-пролимфоцитарного лимфолейкоза). Мы предсказуемо не выявили мутацию V600E гена BRAF ни у одного пациента с ЛКПС. Тем не менее имеется описание единичного BRAFV600E-положительного случая при неклассифицируемой лимфоме/лейкозе селезенки [19].

Исследование мутационного статуса V-генов IgH нами выполнено в одном случае (№4). Выявлен мутированный статус V-генов IgH (VH4-59, D5-5, JH4, гомология 93,7%). По данным литературы, такое исследование выявляет мутированный статус в большинстве случаев, с наличием соматических гипермутаций IgVH генов семействIGHV3-23 и IGHV4-34, характерных и для ВКЛ [8].

Моноклональная секреция. Описано наличие в ряде случаев у больных с ЛКПС незначительного количества парапротеина (IgM, IgG или их сочетание), однако не указывается, совпадает ли легкая цепь моноклонального белка с клоном опухолевой лимфоидной популяции [12]. Возможно в ряде случаев моноклональная секреция связана не с лимфолиферативным заболеванием, а является моноклональной гаммапатией неясного значения. Во всяком случае диагностическое значение этого феномена точно не определено.

Цитогенетика. Хотя цитогенетические и молекулярные данные при ЛКПС ограничены в связи с редкостью данного заболевания и немногочисленными исследованиями, более чем в 60% случаев клональных хромосомных аномалий не обнаружено. Если цитогенетическую поломку удавалось обнаружить, то чаще всего это была делеция del17q, полная трисомия 18-й хромосомы и частичная трисомия хромосомы 3q, ни в одном случае не выявлены транслокации t(11;14)(q13;q32) и t(14;18) [8]. В одном случае обнаружена del(8)(p11) [7].

Дифференциальный диагноз. Как обсуждалось ранее, ЛКПС необходимо в основном дифференцировать от

ЛКМЗ, ВКЛ и в-ВКЛ. Сходство с ЛКМЗ заключается в одинаковой клинической картине, идентичном фенотипе лимфоидных клеток и схожей картине инфильтрации КМ. Обращается внимание на меньшую степень инфильтрации КМ, однако основным критерий, позволяющий разделить эти два заболевания, — гистологическое исследование селезенки, выявляющее вовлечение белой (при ЛМЗС) или красной (при ЛКПС) пульпы. Клинические и лабораторные отличия заболевания от классического ВКЛ отчетливее: для ЛКПС типично отсутствие цитопении (часто лейкоцитоз), умеренная лимфоидная инфильтрация КМ при хорошей сохранности трехросткового гемопоэза, отсутствие экспрессии CD25, Annexin1, Cyclin D1 при вариабельности экспрессии CD11c, CD103, DBA.44, отсутствие мутации BRAFV600E. Максимальные трудности подстерегают врача при дифференцировании ЛКПС с в-ВКЛ — все клинические и лабораторные критерии настолько схожи, что возникает обоснованное предположение, не являются ли две эти нозологии единым заболеванием? Во всяком случае однозначных клинических и лабораторных критериев дифференциального диагноза ЛКПС и в-ВКЛ, по нашему мнению, в настоящее время не описано. Одним из дифференциально-диагностических признаков, отличающих ЛКПС от в-ВКЛ, может являться незначительное вовлечение КМ без признаков угнетения гемопоэза при ЛКПС.

Лечение и прогноз. В связи с малым числом наблюдений единой тактики лечения ЛКПС не разработано, однако все исследователи сходятся во мнении, что при этом длительно доброкачественно текущем заболевании во многих случаях возможна выжидательная тактика, а при появлении показаний к лечению в качестве первой линии целесообразна СЭ. При необходимости последующего лечения применяется иммунохимиотерапия; ИФН- α , ритуксимаб \pm аналоги пурина (кладрибин, пентостатин, флударабин) или ритуксимаб \pm СОР/СНОР-подобные курсы. Прогноз при ЛКПС в целом благоприятный — общая выживаемость выше, чем при ЛКМЗ, а медиана продолжительности жизни без прогрессирования заболевания составляет более 10 лет [8]. Тем не менее у больных с ЛКПС описаны случаи прогрессии заболевания с вовлечением кожи, печени, яичек, трансформации в нодальную диффузную В-крупноклеточную лимфому, а также развитие острого миелоидного лейкоза [11]. По нашему небольшому опыту, применение ИФН- α недостаточно эффективно, СЭ оказалась достаточной лечебной опцией для 2 пациентов без лейкоцитоза, в то время как у больных с лейкоцитозом СЭ не привела к нормализации количества лейкоцитов, и для достижения ремиссии заболевания этим пациентам потребовалось последующее лечение кладрибином и ритуксимабом.

Заключение

ЛКПС, введенная в классификацию ВОЗ 2008 г. в раздел неклассифицируемых лимфом/лейкозов селезен-

ки, как предварительная новая нозологическая единица, представляет собой зрелоклеточное В-лимфопротеративное заболевание с хроническим доброкачественным течением, чаще возникает в старшей возрастной группе, с небольшим преобладанием мужчин среди заболевших. В клинической картине ЛКПС доминирует выраженная, но малосимптомная изолированная спленомегалия с лимфоцитозом, без моноцитопении, без выраженной цитопении, часто с лейкоцитозом. В образцах крови при ЛКПС выявляется значительное количество ворсинчатых лимфоцитов, не содержащих ни тартрат-устойчивую КФ, ни мутацию BRAFV600E. В КМ обнаруживается умеренная или крайне незначительная интерстициальная или очаговоинтерстициальная инфильтрация, без признаков угнетения нормального гемопоэза и обычно без признаков фиброза. Гистологическое исследование селезенки выявляет нарушение ее архитектоники с диффузной инфильтрацией лимфоидными клетками КП и атрофией белой пульпы.

Иммунофенотипирование лимфоидных клеток при ЛКПС выявляет клон κ или λ В-лимфоцитов CD20⁺⁺, CD22⁺⁺, FMC7⁺, CD11c[±], CD103^{-/+}, CD25⁻, CD123⁻, CD5^{-/+}, CD23⁻, CD38⁻, CD24⁻, CD27⁻. Гистохимическое исследование КМ обнаруживает экспрессию маркеров CD20 и DBA.44, отсутствие CD25, CD103, CD123, Annexin1, Cyclin D1. Часть клеток может слабо экспрессировать TRAP и CD11c. ИГХИ селезенки подтверждает диффузную инфильтрацию КП В-лимфоидными клетками CD20⁺, DBA.44⁺, CD5⁻, CD23⁻, CD43⁻, MUM1⁻, Annexin1⁻, CyclinD1, p53^{-/+}.

ЛКПС необходимо дифференцировать от ряда сходных лимфопротеративных заболеваний, в первую очередь ЛКМЗ, ВКЛ, в-ВКЛ. Дифференциальный диагноз с ЛКМЗ и ВКЛ имеет четкие критерии, в то время как различия с в-ВКЛ не определены. Видимо, дифференциальный диагноз двух столь схожих патологий, как ЛКПС и в-ВКЛ будет возможным лишь при выявлении маркерной мутации или же дальнейшего изучения сольет ЛКПС и в-ВКЛ в единую нозологию.

Течение ЛКПС длительное, в лечении первостепенная роль отводится СЭ, за которой следует применение ИФН- α , ритуксимаба в режиме монотерапии и в сочетании с аналогами пурина (кладрибин, пентостатин, флударабин) или с курсами СОР/СНОР (циклофосфан, винкристин, адриабластин, преднизолон).

Мы надеемся, что данная работа послужит подспорьем для анализа и дифференциального диагноза при лимфомах селезенки, в результате которого появится большая ясность в понимании ЛКПС.

Выражаем благодарность Е.Ю. Варламовой — заведующей лабораторией гуморального иммунитета ФГБУ ГНЦ за исследование моноклональной секреции, и Т.Н. Обуховой — заведующей кариологической лабораторией ФГБУ ГНЦ за цитогенетическое исследование.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Traverse-Glehen A, Baseggio L, Salles G, Felman P, Berger F. Splenic marginal zone B-cell lymphoma: a distinct clinicopathological and molecular entity. Recent advances in ontogeny and classification. *Curr Opin Oncol*. 2011;23(5):441-448.
doi:10.1097/CCO.0b013e328349ab8d.
2. Chacon JI, Mollejo M, Munoz E, Algara P, Mateo M, Lopez L, Andrade J, Carbonero IG, Martinez B, Piris MA, Cruz MA. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood*. 2002;100:1648-1654.
doi:http://dx.doi.org/.
3. Berger F, Felman P, Thieblemont C, Pradier T, Baseggio L, Bryon PA, Salles G, Callet-Bauchu E and Coiffier B. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood*. 2000;95:1950-1956.
doi:http://dx.doi.org/.
4. Franco V, Florena AM, Lannitto E. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood* 101: 2464-2472, 2003. Oscier D, Owen R and Johnson S: Splenic marginal zone lymphoma. *Blood Rev*. 2005;19:39-51.
doi:10.1182/blood-2002-07-2216.
5. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, Burcheri S, Boveri E, Pauli M, Morra E, Gambacorta M, Cortelazzo S, Tucci A, Ungari M, Ambrosetti A, Menestrina F, Orsucci L, Novero D, Pulsoni A, Frezzato M, Gaidano G, Vallisa D, Minardi V, Tripodo C, Callea V, Baldini L, Merli F, Federico M, Franco V. Iannitto E: Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood*. 2006;107: 4643-4649.
doi:10.1182/blood-2005-11-4659.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. *J Clin Pathol*. 1989;42(6):567-584.
doi:10.1136/jcp.42.6.567.
7. Mollejo M, Algara P, Mateo MS, Sanchez-Beato M, Lloret E, Medina MT, Piris MA. Splenic small B-cell lymphoma with predominant red pulp involvement: a diffuse variant of splenic marginal zone lymphoma? *Histopathology*. 2002;40(1):22-30.
doi:10.1046/j.1365-2559.2002.01314.x.
8. Traverse-Glehen A, Baseggio L, Bauchu EC, Morel D, Gazzo S, Ffrench M, Verney A, Rolland D, Thieblemont C, Magaud JP, Salles G, Coiffier B, Berger F, Felman P. Splenic red pulp lymphoma with numerous basophilic villous lymphocytes: a distinct clinicopathologic and molecular entity? *Blood*. 2008;111(4):2253-2260.
doi:10.1182/blood-2007-07-098848.
9. Swerdlow SH. WHO *Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. IARC Lyon, France; 2008.
10. Traverse-Glehen A, Baseggio L, Callet-Bauchu E, Ffrench M, Coiffier B, Salles G, Felman P, Berger F. Hairy cell leukaemia-variant and splenic red pulp lymphoma: a single entity? *Br J Haematol*. 2010;150(1):113-116.
doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08153.x.
11. Kanellis G, Mollejo M, Montes-Moreno S, Rodriguez-Pinilla SM, Cigudosa JC, Algara P, Montalban C, Matutes E, Wotherspoon A, Piris MA. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: revision of a series of cases reveals characteristic clinicopathological features. *Haematologica*. 95(7):1122-1129,2010.
doi:10.3324/haematol.2009.013714.
12. Traverse-Glehen A, Baseggio L, Salles G, Coiffier B, Felman P, Berger F. Splenic diffuse red pulp small-B cell lymphoma: toward the emergence of a new lymphoma entity. *Discov Med*. 2012(71):253-265.
13. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В., Зыбунова Е.Е., Моисеева Т.Н., Бердышева И.А., Конева Е.А., Дубницкая М.Г. Волосатоклеточный лейкоз у пожилых: клиника, диагностика, лечение аналогом пурина 2-CdA. *Клиническая геронтология*. 2004;5:7-13.
14. Ponzoni M, Kanellis G, Pouliau E et al. Bone marrow histopathology in the diagnostic evaluation of splenic marginal-zone and splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma. A reliable substitute for spleen histopathology? *Am J Surg Pathol*. 2012; 36:1609-1618.
doi:10.1097/PAS.0b013e318271243d.
15. Mendes L, Attygalle A, Matutes E, Wotherspoon A. Annexin A1 expression in a splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: report of the first case. *Histopathology*. 2013;63:591-593.
doi:10.1111/his.12179.
16. Baseggio L, Traverse-Glehen A, Callet-Bauchu E, Morel D, Magaud JP, Berger F, Salles G, Felman P. Relevance of a scoring system including CD11c expression in the identification of splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SRPL). *Hematol Oncol*. 2011;29(1):47-51.
doi:10.1002/hon.957.
17. Джулакян У.Л., Гриншпун Л.Д. Селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны (лимфоцитомы селезенки) у пожилых пациентов: клиника, диагностика, лечение. В сборнике: *Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах*. Под ред. Гриншпун Л.Д., Пивника А.В. М.; 2012.
18. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Paola MM, Pucciarini AI, Bigerna B, Pacini R, Wells VA., Sportoletti P, Pettirossi V, Mannucci R, Elliott O, Liso A, Ambrosetti A, Pulsoni A, Forconi F, Trentin L, Semenzato G, Inghirami G, Capponi Monia, Di Raimondo F, Patti C, Arcaini L, Musto P, Pileri S, Haferlach C, Schnittger S, Pizzolo G, Foà R, Farinelli L, Haferlach T, Pasqualucci L, Rabadan R, Falini B. BRAF Mutations in Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364:2305-2315.
doi:10.1056/NEJMoa1014209.
19. Raess PW, Mintzer D, Husson M, Nakashima MO, Morrissette JJD, Daber R, Bagg A. BRAFV600E is also seen in unclassifiable splenic B-cell lymphoma/leukemia, a potential mimic of hairy cell leukemia. *Blood*. 2013;122:3084-3085.
doi:10.1182/blood-2013-07-513523.

Поступила 16.07.2015

Дифференциальная диагностика анемического синдрома при истинном железодефицитном состоянии и функциональном дефиците железа у больных с хроническими заболеваниями (злокачественными новообразованиями)

Г.Н. ЗУБРИХИНА, В.Н. БЛИНДАРЬ, И.И. МАТВЕЕВА

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Дифференциальная диагностика истинного железодефицитного состояния и функционального дефицита железа (ДЖ) при хронических заболеваниях.

Материалы и методы. Обследовали 540 больных (785 исследований) и 311 здоровых (контрольная группа). Из них 118 онкологических больных поступили на хирургическое лечение и 226 — на химиотерапию (ХТ); 56 онкогематологических больных, 86 больных с заболеваниями молочной железы без анемического синдрома, 54 сотрудника института с признаками ДЖ. В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина (ФР), растворимый рецептор трансферрина (рТФР) и уровень эндогенного эритропоэтина (ЭПО).

Результаты. Специфического лечения не получали 183 онкологических больных, 161 прошли различные курсы ХТ. При истинной ЖДА анемия носила характер микроцитарной (средний размер эритроцитов <80 фл), гипохромной (среднее содержание гемоглобина в эритроците <27 пг) с низким уровнем ФР (менее 20 нг/мл) и высоким содержанием рТФР (более 4 мкг/мл). Содержание ЭПО соответствовало степени анемии, было увеличено в 4—5 раз по сравнению с нормой. В случае анемии при хронических заболеваниях (АХЗ) у 292 (55%) человек анемия была нормоцитарной нормохромной с высоким уровнем ФР (более 100 нг/мл), уровень рТФР оказался низким; уровень ЭПО не соответствовал степени анемии у (74%) больных. У 108 (37%) онкологических больных на фоне АХЗ выявлен функциональный ДЖ. При лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах, несмотря на высокие уровни ФР и низкий уровень рТФР, анемия была гипохромной микроцитарной, что можно рассматривать как выраженный функциональный ДЖ при АХЗ.

Заключение. Для дифференциальной диагностики истинного и функционального ДЖ необходимо, помимо клинического анализа крови, определять показатели феррокинетики (ФР, рТФР, ЭПО).

Ключевые слова: анемия, метаболизм железа, ферритин, растворимые рецепторы трансферрина, эритропоэтин, онкологические больные.

Differential diagnosis of anemia in true and functional iron deficiency in patients with chronic diseases (malignant tumors)

G.N. ZUBRIKHINA, V.N. BLINDAR, I.I. MATVEEVA

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

Aim. To make a differential diagnosis of true and functional iron deficiency (ID) in anemia of chronic diseases (ACD).

Subjects and methods. A total of 540 patients (785 investigations) and 311 healthy individuals (a control group) were examined. Among them, there were 118 cancer patients admitted for surgical treatment and 226 for chemotherapy (CT), 56 blood cancer patients, 86 with breast diseases without anemia, and 54 workers of the institute with the signs of ID. An enzyme immunoassay was used to determine the plasma levels of ferritin (FR), soluble transferrin receptor (sTFR), and endogenous erythropoietin (EPO).

Results. 183 cancer patients did not receive specific treatment, 161 had different cycles of CT. In true ID, anemia was microcytic (average red blood cell size, <80.0 fl) and hypochromic (mean corpuscular hemoglobin concentration, <27.0 pg) with low FR levels (less than 20 ng/ml) and high sTFR concentrations (more than 4.0 µg/ml). The EPO level corresponded to the degree of anemia and was 4—5-fold the normal values. In ACDs, 292 (55%) patients had normocytic normochromic anemia with high FR levels (more than 100 ng/ml), the level of sTFR was low and that of EPO did not correspond to the degree of anemia in 74% of the patients. Functional ID was detected in 108 (37%) cancer patients in the presence of ACD. Despite high FR levels and low sTFR, anemia in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas was hypochromic microcytic, which may be considered as severe functional ID in ACD.

Conclusion. In addition to a clinical blood test, the pharmacokinetic parameters (FR, sRFR, and EPO) should be determined for the differential diagnosis of true and functional ID.

Keywords: anemia, iron metabolism, ferritin, soluble transferrin receptors, erythropoietin, cancer patients.

АС — анемический синдром
АХЗ — анемия при хронических заболеваниях
ДЖ — дефицит железа
ЖДА — железодефицитная анемия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЛХ — лимфома Ходжкина
МДС — миелодиспластические синдромы
ММ — множественная миелома

НХЛ — неходжкинские лимфомы
ОЛ — острый лейкоз
РМЖ — рак молочной железы
рТФР — растворимый рецептор трансферрина
ФР — ферритин
ХТ — химиотерапия
ЭПО — эритропоэтин
HGB — гемоглобин

МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСНС — средняя концентрация гемоглобина в эритроците
МСV — средний размер эритроцитов

RBC — эритроцит
RDW — распределение эритроцитов по объему
RET-HE — содержание гемоглобина в ретикулоците

Анемия (малокровие) — снижение концентрации гемоглобина в единице объема крови. Анемия, или анемический синдром (АС), является лишь симптомом какого-нибудь заболевания. Анемия существенно ухудшает качество жизни больного и течение основного заболевания [1, 2].

Критериями ВОЗ для диагностики АС считаются следующие: у мужчин уровень гемоглобина менее 130 г/л, гематокрит менее 39%; у женщин уровень гемоглобина менее 120 г/л, гематокрит менее 36%.

По степени тяжести различают анемии:

- легкие — уровень гемоглобина более 95 г/л (I степень)
- умеренные — уровень гемоглобина 80–94 г/л (II степень)
- выраженные — уровень гемоглобина 79–65 г/л (III степень)
- тяжелые — уровень гемоглобина менее 65 г/л (IV степень)

Общепризнанной единой классификации анемий не существует. Анемии делят по морфологическому признаку в зависимости от размера эритроцитов (МСV) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН): микроцитарные (МСV < 80 фл) гипохромные (МСН < 27 пг); нормоцитарные (МСV 80–100 фл) нормохромные (МСН 27–32 пг); макроцитарные (МСV > 100 фл) гиперхромные (МСН > 32 пг)

По патогенетическому признаку анемии делят следующим образом:

I. Анемии вследствие кровопотери (острые постгеморрагические анемии).

II. Хронические анемии.

1. Анемии вследствие нарушения кроветворения:
 - а) желездефицитные
 - б) В₁₂-(фолиево)-дефицитные (мегалобластные анемии).
2. Анемии вследствие повышенного кроверазрушения (гемолитические):
 - а) наследственные гемолитические
 - б) приобретенные гемолитические
3. Анемии при хронических заболеваниях (АХЗ).
4. Апластические анемии.

Большое разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемий, делает очень важной проблему их дифференциальной диагностики [3–5].

Автоматические анализаторы крови, которыми оснащены современные клинико-диагностические лаборатории, дают объективную информацию о состоянии кроветворения больного. В анализаторах высшего класса возмож-

но определение содержания гемоглобина в ретикулоците (RET-HE). Последнее имеет большое диагностическое значение, так как в отличие от эритроцитов ретикулоциты обладают коротким сроком жизни. Они формируются и созревают в костном мозге за 1–2 дня, после чего покидают его и еще 1–3 дня дозревают в кровотоке [6]. Показатель RET-HE дает четкое представление о количестве гемоглобина во вновь поступающих из костного мозга эритроцитах. В норме RET-HE колеблется от 28 до 35 пг.

Самой распространенной является желездефицитная анемия (ЖДА).

В последние годы увеличивается число анемий, связанных с хроническими процессами в организме т.е. АХЗ. Анемия, возникающая у больных с инфекцией, воспалением, неоплазмами и продолжающаяся более 1–2 мес, расценивается как АХЗ. По распространенности АХЗ занимает 2-е место среди анемий [7, 8].

На основании клинического анализа крови, выполненного на современных гематологических анализаторах, можно провести лишь первичную дифференциальную диагностику АС в отношении желездефицитного состояния: нормоцитарная нормохромная анемия с нормальным или высоким RET-HE с большой долей вероятности свидетельствует об АХЗ. Микро-, нормоцитарная гипохромная анемия может быть как при истинной ЖДА, так и в случае истощения запасов железа при АХЗ. В плане диагностики и лечения важно дифференцировать ЖДА от перераспределительного дефицита железа (ДЖ) при АХЗ [9].

При ЖДА организм теряет больше железа, чем получает из пищи, или же поступление железа не удовлетворяет потребность организма в нем. Снижается содержание железа в сыворотке и депо, нарушается образование гемоглобина (HGB), развивается микроцитарная гипохромная анемия [10, 11]. У всех больных ЖДА необходимо активно выявлять источники скрытой кровопотери. Женщины страдают значительно чаще мужчин.

В основе АХЗ лежит иммуноопосредованный механизм. Последовательными звеньями этого механизма являются активация под влиянием инфекции, злокачественных новообразований аутоиммунной дисрегуляции Т-клеток и моноцитов, которые продуцируют в ходе иммунной реакции цитокины, в частности α-фактор некроза опухоли, интерферон-γ и интерлейкин-1 в крови и тканях. Цитокины нарушают обмен железа, подавляют процесс дифференцировки клеток — предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина (ЭПО) — ключевого гормона для эритропоэза. Медиаторы воспаления повинны в укорочении жизни

Сведения об авторах:

Блиндарь Валентина Николаевна — д.б.н., в.н.с. клинико-диагностической лаб. централизованного клинико-лабораторного отд.
Матвеева Ирина Ивановна — д.м.н., зав. клинико-диагностической лаб. централизованного клинико-лабораторного отд.

Контактная информация:

Зубрихина Галина Николаевна — д.м.н., в.н.с. клинико-диагностической лаб. централизованного клинико-лабораторного отд.; 115478 Москва, Каширское шоссе, 24; e-mail: zubrlab@list.ru

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Нозологическая форма	Число больных	Число исследований
I. РМЖ до лечения, I—II стадия без АС	76	76
II. Больные с АС, поступившие для хирургического лечения:		
рак толстой кишки	82	82
рак желудка	14	14
рМЖ III стадии	12	12
рак легкого	10	10
Всего	118	118
III. Больные с АС, получающие ХТ:		
различные локализации	226	226
IV. Гематологические больные с АС до лечения:		
ЛХ	23	102
НХЛ	9	33
ММ	10	74
ОЛ	6	31
МДС	7	7
саркома Юинга	1	8
Всего	56	255
Фиброзно-кистозная болезнь молочной железы	10	10
ЖДА (сотрудники)	29	70
Латентная ЖДА (сотрудники)	25	30
Всего больных	540	785
Контрольная группа (здоровые лица)	311	311
Всего	851	1096

Примечание. ЛХ — лимфома Ходжкина; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ММ — множественная миелома; ОЛ — острый лейкоз; МДС — миелодиспластические синдромы, РМЖ — рак молочной железы.

эритроцитов со 120 до 90—60 дней [12]. В целом эти процессы ведут к снижению концентрации железа в циркулирующей крови, накоплению его в макрофагах и таким образом ограничивают доступное использование железа предшественниками эритроцитов. В результате развивается функциональный ДЖ, т.е. при достаточном его количестве в организме оно не может быть использовано для построения гемоглобина, так как нарушена мобилизация железа из депо.

Цель исследования: дифференциальная диагностика истинного железодефицитного состояния и функционального ДЖ при хронических заболеваниях.

Материалы и методы

Обследовали 540 больных (785 исследований) и 311 здоровых (контрольная группа). Из них 118 онкологических больных поступили на хирургическое лечение и 226 — на химиотерапию (ХТ), 56 — онкогематологических больных; 86 — больных с заболеваниями молочной железы без анемического синдрома и 54 — сотрудника с признаками железодефицита.

Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100. Из показателей красной крови помимо числа эритроцитов (RBC) и содержания в них HGB оценивали расчетные показатели: MCV, среднее содержание (MCH) и среднюю концентрацию (MCHC) гемоглобина в эритроците, исследовали RET-HE и распределение эритроцитов по объему (RDW), что соответствует степени анизоцитоза по мазку крови. В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина (ФР) с помощью наборов фирмы «Orgentec Diagnostika GmbH» (Германия), растворимый рецептор трансферрина (рТФР) с помощью наборов фирмы

«BioVendor» (Чехия) и уровень эндогенного эритропоэтина (ЭПО) с помощью наборов фирмы «Biomerica» (США).

Число микро- и макроцитов, гипо- и гиперхромных эритроцитов определяли на анализаторе Advia-120 (США). У всех больных подсчитывали лейкоцитарную формулу и исследовали морфологию эритроцитов. Всем больным ставили прямую пробу Кумбса на основе гелевых технологий (прямой антиглобулиновый тест).

Статистическую значимость различий определяли при непараметрическом распределении данных по критерию *W* Вилкоксона—Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди больных с АС (мужчины HGB <130 г/л, женщины HGB <120 г/л) выделены 3 группы: 1-я — поступившие на хирургическое лечение, не получавшие ранее специфической терапии (рак толстой кишки — у 82, рак желудка — у 14, РМЖ III стадии — у 12 и рак легкого — у 10); 2-я группа — больные до и после различных курсов ХТ и 3-я группа — гематологические больные (табл. 1). Среди сотрудников (профилактический осмотр) у 29 имела ЖДА, у 25 — латентная ЖДА.

При истинной ЖДА (сотрудники) у 18 имела анемия легкой (I степень), у 5 — умеренной (II степень), у 4 — III и у 2 — IV степени. Анемия носила микроцитарный (MCV <80 фл), гипохромный (MCH <27 пг) характер с низким RET-HE у большинства больных. Содержание ФР было резко снижено ($12,4 \pm 3,4$ нг/мл) и значительно увеличен уровень рТФР ($4,1 \pm 1,2$ мкг/мл). Содержание ЭПО соответствовало степени анемии, было увеличено в 4—5

Таблица 2. Показатели крови у больных (сотрудники) ЖДА, в том числе латентной формы

Параметр	Число больных	HGB, г/л	MCV, фл	MCH, пг	ФР, нг/мл	рТФР, мкг/мл	ЭПО, мЕ/мл	RET-HE, пг	RDW, %
ЖДА									
$X \pm m$	29	91,4±8,0	73,8±4,9	22,2±1,9	12,4±3,4	4,1±1,2	295,2±142,6	22,1±2,1	18,6±1,6
диапазон		52,0—116,0	54,3—95,8	14,8—31,2	2,4—29,4	1,0—11,7	26,6—986,0	13,3—29,4	13,9—25,7
медиана		96,5	71,9	21,5	11,5	3,5	284,4	22,8	18,3
ЖДА латентная форма:									
$X \pm m$	25	127,3±4,5	81,1±2,7	26,8±1,4	12,5±2,6	2,2±0,9	123,0±80,5	31,1±2,1	15,9±1,5
диапазон		115,0—148,1	71,0—90,5	22,1—32,8	3,2—25,5	0,5—7,6	6,1—452,0	21,9—38,1	12,2—24,7
медиана		126,0	80,0	26,1	14,2	1,7	80,0	31,3	15,2

Таблица 3. Показатели крови больных со злокачественными новообразованиями и АС, поступивших на лечение

Анемия (HGB, г/л)	Больные, поступившие на хирургическое лечение			Больные, поступившие на ХТ			Всего больных
	гипохромная (MCH <27 пг) нормо/микроцитарная (MCV <80 фл)	нормохромная (MCH >27 пг) нормоци-тарная (MCV >80 фл)	всего	гипохромная (MCH <27 пг) нормо/ми-кроцитарная (MCV <80 фл)	нормохромная (MCH >27 пг) нор-моцитарная (MCV >80 фл)	всего	
I степень (95—130)	37	40	77 (65%)	88	76	164 (73%)	241
II степень (80—94)	20	5	25 (21%)	9	25	34 (15%)	59
III степень (65—79)	14	1	15 (13%)	8	14	22 (10%)	37
IV степень (<65)	1	0	1 (1%)	6	0	6 (2%)	7
Всего	72 (61%)	46	118 (100%)	111 (49%)	115	226 (100%)	344

раз по сравнению с нормой, что характерно для железодефицитного состояния (табл. 2).

При латентной форме ЖДА у 22 человек анемия отсутствовала, лишь у 3 наблюдалось небольшое снижение уровня HGB (115—116 г/л). У отдельных обследованных наблюдались микроцитоз и гипохромия эритроцитов и снижение RET-HE (менее 28 пг). У всех выявлено снижение ФР и у 16 человек повышение уровня рТФР (более 2 мкг/мл).

Всем больным ЖДА и ЖДА латентной формы рекомендован курс лечения препаратами железа, после завершения которого у большинства обследованных все показатели достигли нормы.

У 76 больных РМЖ I—II стадии до хирургического вмешательства проведены исследования вне зависимости от наличия или отсутствия анемии. У 69 признаки анемии отсутствовали. У 4 больных РМЖ выявлено значительное снижение уровня ФР (7,6—11,3 нг/мл), при этом все количественные характеристики эритроцитов, HGB и их расчетных показателей (MCV, MCH, MCHC, RDW) оказались в норме, что, вероятнее всего, свидетельствовало о латентном ДЖ. У 3 больных РМЖ отмечено снижение содержания HGB и RBC, при этом уровни ФР и рТФР находились в пределах нормы, как и уровень эндогенного ЭПО.

Среди больных со злокачественными новообразованиями с АС преобладали лица с анемией легкой степени — 241 (табл. 3). Гипохромная нормо-микроцитарная анемия чаще встречалась у поступивших на хирургическое лечение

больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (61%) по сравнению с больными, поступившими на ХТ (49%). Поскольку для ЖДА характерны микроцитоз и гипохромия эритроцитов, 183 больных (соответственно 72 и 111 в каждой группе) можно предположительно отнести к группе больных с ДЖ.

У 52 (70%) из 74 больных с низкими уровнями ФР отмечался высокий уровень рТФР, что свидетельствовало об истинном ДЖ. Таким образом, ЖДА выявлена у 42 (36%) поступивших на хирургическое лечение больных с опухолями ЖКТ и у 10 (15,4%) поступивших на ХТ, до лечения. У всех этих больных имелась гипохромия эритроцитов (табл. 4).

При уровне ФР 23—100 нг/мл (у 18 и 12 человек соответственно в обеих группах) содержание рТФР оказалось высоким у 15 (50%). Учитывая высокие уровни рТФР, это можно расценить как истинное железодефицитное состояние у больных на фоне АХЗ. У остальных 15 больных низкие уровни рТФР и относительно низкие и ФР можно рассматривать как признаки функционального ДЖ у больных с АХЗ.

Низкая концентрация гемоглобина (менее 28 пг) в ретикулоците (RET-HE) чаще выявлялась у больных с истинным ДЖ, что свидетельствовало о выходе в кровь молодых эритроцитов (ретикулоцитов) с низким содержанием HGB. В то же время у больных с высоким уровнем ФР показатель RET-HE достоверно ($p < 0,05$) чаще сохранялся в пределах нормы или даже превышал ее. При гипохром-

Таблица 4. Показатели крови больных со злокачественными новообразованиями, поступивших в клинику до лечения

Больные	Ферритин, нг/мл	рТФР >2,0 мкг/мл	ЭПО >100 мед/мл	RET-HE <28 пг
Поступившие на хирургическое лечение (n=118)	Менее 22 (n=59; 50)	42 (71)	28 (47)	37 (63)
	23–100 (n=18; 15)	9 (50)	10 (56)	7 (39)
	Более 100 (n=41; 35)	1 (2,4)	12 (29)	3 (7,3)
	Всего 118 (100)	52 (44)	50 (42)	38 (40)
Поступившие на ХТ, до лечения (n=65)	Менее 22 (n=15; 23)	10 (67)	9 (14)	9 (60)
	23–100 (n=12; 19)	6 (50)	6 (50)	4 (33)
	Более 100 (n=38; 59)	7 (18)	7 (18)	7 (18)
	Всего 65 (100)	22 (34)	22 (34)	20 (31)

Примечание. В скобках: в группе ферритина указан процент от числа больных в данной группе; в остальных колонках — процент от числа больных в группе ферритина.

Таблица 5. Адекватность уровня ЭПО степени анемии в различных группах больных с АХЗ

ЭПО	До ХТ	1–3 курса ХТ	Более 5 курсов ХТ	Всего
Адекватный степени анемии	22 (34)	16 (20)	3 (4)	41 (18)
Неадекватный степени анемии	43	65	77	185 (82)
Всего	65 (100)	81 (100)	80 (100)	226 (100)

Примечание. В скобках указан процент от числа больных в данной группе.

ной микро/нормоцитарной (см. табл. 3) анемии (183 наблюдения) снижение RET-HE в клиническом анализе крови в 73 (40%) случаях должно настораживать в отношении ДЖ в организме. При нормоцитарной нормохромной анемии RET-HE оказалось сниженным только у 9 (5,6%) больных. В тех случаях, когда при высоком содержании ФР отмечались низкие показатели RET-HE, наблюдения можно было расценить как функциональный ДЖ на фоне АХЗ. У больных, поступивших на хирургическое лечение, RET-HE снижен (см. табл. 4) при высоких уровнях ФР (более 100 нг/мл) в 3 (7%) исследованиях из 41, у поступивших до лечения на ХТ — в 7 (18%) из 38.

При анализе всей группы онкологических больных 292 отнесены к группе с АХЗ, из них 108 (37%) с функциональным ДЖ.

Содержание ЭПО в крови у больных с ДЖ составило $140 \pm 25,6$ мед/мл. Не выявлено статистически значимых различий по содержанию ЭПО у больных с низким уровнем ФР (менее 22 нг/мл) и больных с уровнем ФР 23–100 нг/мл (ЭПО — $103,0 \pm 48,3$ и $165,7 \pm 71,7$ мед/мл соответственно).

Больных, поступивших на ХТ, разделили на 3 группы: 65 не получавшие ХТ, 81 после 1–3 курсов ХТ и 80 после 6–8 курсов. До начала ХТ анемия лишь у одного больного оказалась выраженной (78 г/л), у остальных 64 — легкая. В среднем по группе уровень HGB составил $107,9 \pm 1,7$ г/л. Во 2-й группе преобладали больные с анемией легкой степени — 69 человек, у 9 анемия была выраженной (III степень) и у 3 тяжелой (IV степень). Уровень HGB в среднем по группе составил $95,3 \pm 1,8$ г/л, что статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у больных до начала ХТ. В 3-й группе преобладали больные с умеренной и выраженной анемией (n=47). У 1 больного анемия отнесена к тяжелой (62 г/л). Уровень HGB в этой группе составил $90,5 \pm 1,8$ г/л,

что статистически значимо отличается от такового в 1-й группе до лечения ($p < 0,001$).

Содержание ФР у большинства больных оказалось высоким: в 1-й группе $320,0 \pm 132,7$ нг/мл, во 2-й $360,0 \pm 1045,9$ нг/мл, в 3-й $655,0 \pm 172,6$ нг/мл. Таким образом, прослеживается тенденция к увеличению содержания ФР после ХТ.

Уровень рТФР был низким, статистически значимо не различался по группам и составил в 1-й группе $1,26 \pm 0,23$ мкг/мл, во 2-й $1,24 \pm 0,12$ мкг/мл и в 3-й $1,0 \pm 0,14$ мкг/мл.

В 1-й группе больных, не получавших ХТ, преобладали больные с легкой степенью анемии, уровень ЭПО был адекватным степени анемии у 22 (34%), у остальных 43 он оказался сниженным (7–45 мед/мл). Во 2-й группе он был адекватным степени анемии у 16 (20%) больных и в 3-й группе лишь у 3 (4%) его можно расценить как адекватный (табл. 5). Таким образом, под влиянием ХТ статистически значимо ($p < 0,002$, критерий χ^2) увеличивается число больных с уровнем ЭПО, неадекватным степени анемии.

У 56 гематологических больных проведено исследование всех представленных ранее показателей периферической крови.

Больные ЛХ и НХЛ, не получавшие ранее лечения, имели дополнительные неблагоприятные прогностические факторы, такие как большая масса опухоли и агрессивное течение заболевания. Среди этой группы из 32 больных у 19 (59,4%), 3 из которых были без АС, выявлена гипохромия эритроцитов. Поскольку для ЖДА характерны гипохромия и микроцитоз эритроцитов, у этих больных можно предположить истинный ДЖ. Одним из показателей наличия или отсутствия железодефицитного состояния в клиническом анализе крови может служить RET-HE. У 3 больных без АС он находился в пределах

нормы (более 28 пг) с колебаниями от 30,1 до 38 пг (медиана 30,7 пг). У больных с АС и гипохромией эритроцитов RET-HE был снижен у 14 (87,5%) из 16, а по всей группе — у 19 (59,4%).

У 24 (83%) из 29 больных с АС ФР превышал 100 нг/мл (132—1590 нг/мл), уровень рТФР в находился в пределах нормы (0,78—,5 мкг/мл) или был снижен (0,43—0,78 мкг/мл). Лишь у 1 больного содержание ФР оказалось низким (18,2 нг/мл), а уровень рТФР повышен (4 мкг/мл), что соответствовало диагнозу ЖДА. Микроцитоз и гипохромия эритроцитов на фоне высокого содержания ФР и низких показателей RET-HE можно расценить как выраженный функциональный ДЖ у больных на фоне АХЗ.

У 18 (62%) из 29 больных ЭПО оказался неадекватным степени анемии и колебался от 2,3 до 45 мед/мл (17,1±3,8 мед/мл, медиана 11,5 мед/мл).

У больных с МДС и рефрактерной анемией отмечался макроцитоз эритроцитов. В мазках крови выявлялись гипосегментированные, гипогранулярные нейтрофилы и встречались крупные, большого объема тромбоциты, что дало основание для заключения: макроцитарная гиперхромная анемия, нельзя исключить МДС. В группе больных с МДС и ОЛ выявлены очень высокие уровни ФР (1700—2300 нг/мл) и относительно низкие рТФР (0,1—1,1 мкг/мл).

Таким образом, следует отметить, что у больных с злокачественными новообразованиями и АС статистически значимо чаще встречается АХЗ (85%) по сравнению с истинной ЖДА. Последняя отмечается чаще при злокачественных опухолях ЖКТ. В ряде исследований [13] показано, что истинный ДЖ характерен для колоректального рака. Это можно объяснить хронической кровопотерей у больных с новообразованиями ЖКТ.

Анализируя показатели крови, следует обращать внимание не только на концентрацию HGB, но и на MCV, MCH и такой показатель, как RET-HE. При гипохромной (MCH <27 пг) микро/нормоцитарной (MCV <80 фл) анемии снижение RET-HE в клиническом анализе крови должно настораживать в отношении ДЖ в организме [14, 15]. Хотя при нормоцитарной нормохромной анемии содержание RET-HE было снижено только у 9 (5,6%) больных, невозможно считать, что при нормохромной нормоцитарной анемии не может быть истинного ДЖ, тем более не представляется возможным делать вывод только на основании показателей гемограммы об истинном и функциональном ДЖ.

В дифференциальной диагностике истинного и перераспределительного ДЖ используют определение ФР —

белка, связывающего железо и являющегося показателем его запасов в организме, а также показатель рТФР. Являясь острофазным белком, ФР подвержен влиянию хронических болезней, что может привести к получению неоднозначных результатов при анализе данных при АХЗ [16]. Комбинация определения сывороточного ФР и рТФР позволяет отличить состояние с наличием или отсутствием запасов железа в организме. Низкий уровень ФР и рТФР больше соответствует функциональному ДЖ при АХЗ. По нашим данным, из 74 больных с низким содержанием ФР высокие уровни рТФР выявлены у 52, что соответствует ЖДА. У остальных 22 больных с низким уровнем ФР и низким уровнем рТФР состояние можно рассматривать как функциональный ДЖ.

Обычно у больных с АХЗ при сопутствующем ДЖ уровень ФР снижается, но не бывает таким низким, как при ЖДА. Поскольку для АХЗ характерно высокое содержание ФР в крови, снижение его до 100 нг/мл можно считать границей для установления наличия или отсутствия депонированного железа. Об отсутствии ДЖ свидетельствует его уровень более 100—150 нг/мл. Уровень ФР менее 100 нг/мл при АХЗ обуславливает необходимость коррекции препаратами железа [17].

Большое значение для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ имеет определение уровня ЭПО в сыворотке крови. Исследование ЭПО целесообразно проводить при концентрации HGB менее 100 г/л, поскольку при более высоком уровне HGB содержание ЭПО, как правило, остается в пределах нормы [18]. Для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА наибольшее значение имеет не абсолютная величина ЭПО в сыворотке, а адекватность продукции ЭПО степени анемии. Неадекватно низкая продукция ЭПО степени анемии — характерная черта АХЗ. В случае умеренной и выраженной ЖДА продукция ЭПО считается адекватной при уровне более 150 мЕ/мл. По нашим данным, уровень ЭПО не соответствовал степени при АХЗ у 185 (82%) из 226 больных. В то же время при ЖДА из 29 больных уровень ЭПО был адекватен степени анемии у 26 (90%).

Заключение

Таким образом, для правильной оценки наличия или отсутствия железодефицитного состояния организма при АС необходимо исследовать все показатели клинического анализа крови (MCV, MCH, RET-HE) и при гипохромной микроцитарной анемии обязательно включать в исследование определение ФР, рТФР и ЭПО.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельский Д.А., Галушко Е.А. Анемия у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2012;84(2):64-68.
2. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001;91:2214-2221. doi:10.1002/1097-0142(20010615)91:11:12<2214::aid-cncl1251>3.3.co;2-g.
3. Козинец Г.И. *Физиологические системы организма человека, основные показатели*. М.: Триада-Х; 2000.
4. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. *Лабораторно-клиническая диагностика анемий*. М.: МИА; 2004.
5. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Алгоритм современной лабораторной диагностики анемического синдрома у онкологических больных. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2012;7:19-24.
6. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol*. 2008;83(4):307-310.

- doi:10.1002/ajh.21090.
7. Гороховская Г.Н., Петина М.М. Анемия при злокачественных новообразованиях: принципы терапии. *Современная онкология*. 2011;13(2):17-21.
 8. Птушкин В.В. Анемия и дефицит железа у онкологических больных. *Клиническая онкогематология*. 2013;6(1):91-96.
 9. Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Возможности современного автоматизированного клинического анализа крови в дифференциальной диагностике истинного и перераспределительного (функционального) дефицита железа при анемическом синдроме онкологических больных. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2014;5:21-25.
 10. Казюкова Т.В., Левина А.А., Цветаева Н.В. и др. Регуляция метаболизма железа. *Педиатрия*. 2006;6:94-98.
 11. Testa U. Recent developments in the understanding of iron metabolism. *J Hematol*. 2002;3(2):63-89.
doi:10.1038/sj.thj.6200163.
 12. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Особенности метаболизма железа у онкологических больных. *Технология живых систем*. 2013;10(5):3-12.
 13. Beale AL, Penney MD, Allison MC. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2005;7(4):398-402.
doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00789x.
 14. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Hematol*. 2006;28(5):303-308.
doi:10.1111/j.1365-2257.2006.00812x.
 15. Peerschke EL, Pessin MS, Masiak P. Using the hemoglobin content of reticulocytes (RET-He) to evaluate anemia in patients with cancer. *Am J Clin Pathol*. 2014;142(4):506-512.
doi:10.1309/ajcpvz5b0byjgn.
 16. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hemat*. 2005;11(1):14-23.
doi:10.1532/lh96.04049.
 17. Lewis SM, Bain В, Bates I. *Практическая и лабораторная гематология*. Пер. с англ. Румянцев А.Г., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
doi:10.1016/b978-0-7020-3408-4.00027-8.
 18. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. *Эритропоэз. Эритропоэтин. Железо*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.

Поступила 28.05.2015

Двигательная функция двенадцатиперстной кишки в норме и при некоторых заболеваниях (гипотеза)

М.Д. ЛЕВИН, З. КОРШУН, Г. МЕНДЕЛЬСОН

Государственный гериатрический центр, Нетания, Израиль

Резюме

Цель исследования. Изучить двигательную функцию двенадцатиперстной кишки (ДПК) по данным рентгенологических исследований.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ рентгенологических исследований верхнего отдела пищеварительного тракта 116 больных в возрасте от 55 до 92 лет, в том числе 83 больных, у которых исследование выполнялось с применением обычной бариевой взвеси (1-я группа). У 8 больных к 200 мл стандартной взвеси сульфата бария добавляли 3 г витамина С (2-я группа). В 3-ю группу вошли 25 больных с первичными дивертикулами ДПК. В 4-ю группу включены рентгенограммы из 35 статей, посвященных синдрому верхней брыжеечной артерии (СВБА). На рентгенограммах измеряли просвет ДПК и длину сфинктеров.

Результаты. Обнаружена важная роль сфинктеров (бульбодуоденальный, Капанджи, Окснера) в физиологии ДПК. Это позволило предложить гипотезу двигательной функции ДПК, которая определяет базовые ее закономерности.

Заключение. Предложена гипотеза, объясняющая, каким образом ДПК выполняет свои функции и участвует в патогенезе СВБА, приобретенных дивертикулов ДПК и дискинезии сфинктера Одди.

Ключевые слова: гипотеза, двигательная функция, двенадцатиперстная кишка, сфинктер Капанджи, сфинктер Окснера, синдром верхней брыжеечной артерии, дисфункция сфинктера Одди.

Duodenal motor function in health and some diseases: A hypothesis

M.D. LEVIN, Z. KORSHUN, G. MENDELSON

State Geriatric Center, Netanya, Israel

Aim. To investigate duodenal motor function according to radiological findings.

Subjects and methods. Radiological studies of the upper digestive tract were retrospectively analyzed in 116 patients aged 55 to 92 years, including 83 patients in whom the study was conducted using conventional barium suspension (Group 1). Three grams of vitamin C were added to 200 ml of standard barium sulfate suspension in 8 patients (Group 2). Group 3 included 25 patients with primary duodenal diverticula. Group 4 included radiographs from 35 articles on superior mesenteric artery syndrome (SMAS). The width of the duodenum and the length of the sphincters were imaged.

Results. Sphincters (bulboduodenal sphincter, sphincter of Kapanci, sphincter of Ochsner) were found to play an important role in the physiology of the duodenum. This could hypothesize that duodenal motor function determines its basic patterns.

Conclusion. The proposed hypothesis explains how the duodenum performs its functions and is implicated in the pathogenesis of SMAS, acquired duodenal diverticula and sphincter of Oddi dysfunction.

Keywords: hypothesis, motor function, duodenum, sphincter of Kapanci, sphincter of Ochsner, superior mesenteric artery syndrome, sphincter of Oddi dysfunction.

БДС — бульбодуоденальный сфинктер
ВБА — верхняя брыжеечная артерия
ДПК — двенадцатиперстная кишка
ДСО — дисфункция сфинктера Одди

ПС — пилорический сфинктер
СВБА — синдром верхней брыжеечной артерии
СО — сфинктер Одди

Двенадцатиперстная кишка (ДПК) представляет собой полую трубку длиной от 25 до 38 см, которая соединяет желудок с тощей кишкой. В ней происходит 1) ощелачивание химуса, поступающего из желудка; 2) расщепление пищевых веществ; 3) регуляция объема и скорости выделения желчи и панкреатического сока; 4) регуляция скорости эвакуации из желудка; 5) перемешивание химуса с пищеварительными соками. Интерстициальные клетки Кахаля, расположенные в ДПК, формируют ритм сокращения в диа-

пазоне от 0,18 до 0,25 Гц. Возникающие перистальтические волны направлены в сторону тощей кишки.

В ДПК отсутствуют анатомические структуры, характерные для сфинктеров. Однако с помощью манометрических исследований установлено, что разные отделы ДПК имеют зоны, значительно различающиеся по внутридуоденальному давлению, что возможно только при наличии сфинктеров. Считается, что роль сфинктеров выполняет циркулярный слой гладкой мускулатуры. Во фран-

Сведения об авторах:

Коршун Зэв — врач государственного гериатрического центра
Мендельсон Гади — главврач государственного гериатрического центра

Контактная информация:

Левин Михаил Давыдович — д.м.н., рентгенолог государственного гериатрического центра; Amnon ve-Tamar 1/2, 42202, Netanya, Israel; e-mail: nivel70@hotmail.com

цузской и русскоязычной литературе описываются 3 сфинктера: бульбодуоденальный сфинктер (БДС), сфинктер Капанджи (Karandji), который расположен во второй части ДПК на 3–10 см ниже фатерова соска [1]; сфинктер Окснера (Ochsner) в третьей части ДПК [2]. В англоязычной литературе эти сфинктеры не упоминаются и роль их в физиологии ДПК не изучена. К двигательной функции ДПК, кроме этих сфинктеров, имеют прямое отношение пилорический сфинктер (ПС), сфинктер Одди (СО) и дуоденоюнальный сфинктер. Последний определяется как зона более высокого давления по сравнению с проксимальным и дистальным сегментами кишечника длиной $1,6 \pm 0,04$ см [3], где определяется утолщение циркулярного слоя [4].

Цель настоящей работы изучить двигательную функцию ДПК на основании рентгенологических исследований.

Мы тестировали наше предположение, что сфинктеры Капанджи и Окснера сокращаются в ответ на раздражение ДПК соляной кислотой. Эти сфинктеры не обнаруживаются при стандартном рентгенологическом исследовании, так как бариевая каша, поступающая из желудка в ДПК, не содержит соляной кислоты.

Материалы и методы

Ретроспективному анализу подвергнуты результаты рентгенологических исследований верхнего отдела пищеварительного тракта 116 больных в возрасте от 55 до 92 лет (в среднем 82 года), обследованных по поводу диспепсического синдрома. Соотношение по полу М:Ж 1:4. В 1-ю группу вошли 83 больных, у которых исследование проводилось с применением обычной бариевой взвеси. У них измеряли поперечники ДПК в 3 местах: дистальнее луковицы (зона А), в месте перехода второй части в третью (зона Б) и в четвертой части (зона В). Кроме того, измерялась длина разных сокращений ДПК. Во 2-ю группу включены 8 больных, у которых рентгенологическое исследование выполнялось с кислой бариевой взвесью. Для этого к 200 мл стандартной взвеси сульфата бария добавляли 3 г витамина С. В 3-ю группу вошли 25 больных в возрасте 69 лет—91 года (в среднем 85 лет), у которых при рентгенологическом исследовании находили первичные дивертикулы ДПК. В 4-ю группу включены рентгенограммы из 35 статей, посвященных синдрому верхней брыжеечной артерии (СВБА), опубликованных в 1990—2014 гг. Для анализа отобраны исследования желудка и ДПК с контрастным веществом, а также срезы компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) на уровне аортомезентериального угла. Измеряли расстояние от линии резкого сокращения в третьей части ДПК до места расположения верхней брыжеечной артерии (ВБА). Для того чтобы вычислить истинную величину этого расстояния, определяли коэффициент проекционного искажения «к». На рентгенограммах брюшной полости он равен отношению истинной высоты L_{III} к высоте его изображения на рентгенограмме. Истинная высота L_{III} у взрослых равна 2,5 см. При анализе компьютерной томограммы «к» равен отношению истинного диаметра брюшной аорты к его изображению на КТ. Мы считали нормой для взрослых диаметр брюшной аорты, равный 2 см.

При проведении статистического анализа использовали методы описательной статистики; рассчитывали среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Достоверность различий средних величин оценивали при помощи критерия t Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Во всех исследованиях определяли две зоны сужения — сокращенные или раскрытые ПС и БДС (рис. 1). Между желудком и луковицей ДПК определяется зона сокраще-

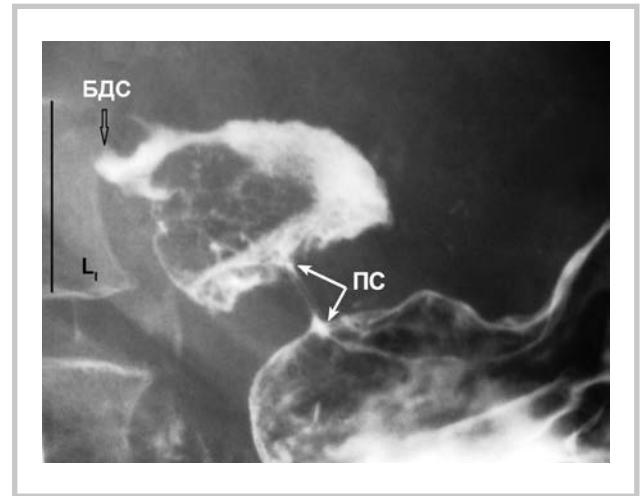


Рис. 1. Прицельная рентгенограмма желудочно-дуоденального перехода.

ния ПС длиной 0,75 см, которая регулирует эвакуацию химуса из желудка. Контрастное вещество не проникло дистальнее луковицы из-за сокращения БДС. Ширина основания луковицы равна ширине обращенного к ней антрального отдела желудка.

В 47 (56%) наблюдениях 1-й группы в ДПК не найдено других сфинктеров. В случаях, если отсутствовало тугое заполнение ДПК контрастным веществом, смазанные барием лакуны складок слизистой оболочки создавали перистый рельеф. Ширина разных отделов колебалась от 1,2 до 4 см. Наиболее широкой была зона Б, менее широкой — зона А, и самой узкой — зона В (см. таблицу). При рентгеноскопии бариевая взвесь быстро и без задержки поступала в тощую кишку.

В 16 наблюдениях определялось сужение во второй части ДПК на расстоянии 2–3 см каудальнее верхушки луковицы, но всегда краниальнее середины второй части, где обычно локализуется СО. В этом месте вместо перистого рисунка определялись 2–3 линии, параллельные стенке кишки. Длина их колебалась от 1 до 3 см (в среднем $2,05 \pm 0,09$ см) (рис. 2). Во всех случаях это сужение локализовалось в одном и том же месте, т.е. не имело отношения к перистальтическому сокращению.

Второе сужение обнаружено в 20 случаях. Оно находилось в третьей части ДПК в проекции L_{III} и чаще всего было смещено влево от срединной линии. В 2 случаях оно представляло рентгеногематическое расстояние между содержащими барий участками ДПК (см. рис. 2). У 10 пациентов в этой зоне вместо перистого рисунка видны параллельные складки слизистой оболочки. Длина сужения колебалась от 2 до 4,2 см (в среднем $3,2 \pm 0,15$ см). В 8 случаях измерить сужение не удалось, так как дифференцировался только проксимальный край сужения, над которым концентрировалось остановленное над сокращенной зоной контрастное вещество.

У 4 из 8 больных 2-й группы после приема закисленной бариевой взвеси зоны сокращения в ДПК регистрировались не всегда и быстро исчезали. Рентгенологическая картина не отличалась от таковой у пациентов 1-й группы. Обращала внимание замедленная эвакуация из

Ширина разных отделов ДПК и длина сфинктеров, см

Группа	Ширина разных отделов ДПК			Длина сфинктеров	
	зона А	зона Б	зона В	Капанджи	Окснера
1-я	2,09±0,10	2,77±0,15	1,76±0,06	2,05±0,09	3,20±0,15
3-я	1,39±0,15	2,07±0,13	1,79±0,14		
<i>p</i>	<0,05	<0,01	>0,2		

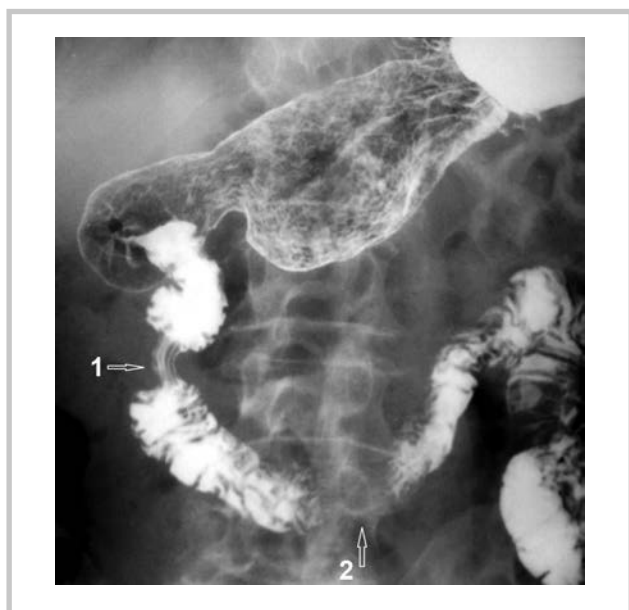


Рис. 2. Одновременное сокращение сфинктеров Капанджи (1) и Окснера (2).

ДПК за счет маятниковобразного движения бария между сфинктерами. У 4 (50%) больных сокращение в третьей части ДПК оказалось настолько сильным и длительным, что напоминало таковую при СВБА (рис. 3). Однако в процессе исследования зона сокращения исчезала без следа.

У пациентов 3-й группы ширина ДПК достоверно меньше в зонах А и Б по сравнению с таковой у больных 1-й группы. Ширина зоны В была одинаковой в обеих группах (см. таблицу). Почти у всех больных 3-й группы дивертикулы располагались в нисходящей и горизонтальной частях ДПК (рис. 4). У одного больного имелись множественные дивертикулы: в том числе в желудке, 5 дивертикулов разных размеров в ДПК и по крайней мере один дивертикул в тощей кишке. В одном случае дивертикул находился в восходящей части ДПК [5].

На 23 прямых рентгенограммах (4-я группа) с контрастированием ДПК мы измерили расстояние между резко прерванной границей расширенной ДПК и уровнем прохождения ВБА, если он был зарегистрирован на КТ, МРТ или срединной линией L_{III}. Это расстояние колебалось от 2,5 до 4,6 см (в среднем 3,30±0,15 см). В 13 случаях резкое сужение ДПК начиналось справа от правого края позвонка (рис. 5, а, б). В 3 случаях можно было измерить длину всего суженного сегмента ДПК, так как контрастное вещество находилось как краниально, так и каудально от него (см. рис. 5, в, г). С учетом всех методов исследования, по крайней мере, у 29 (83%) из 35 больных с СВБА, опи-

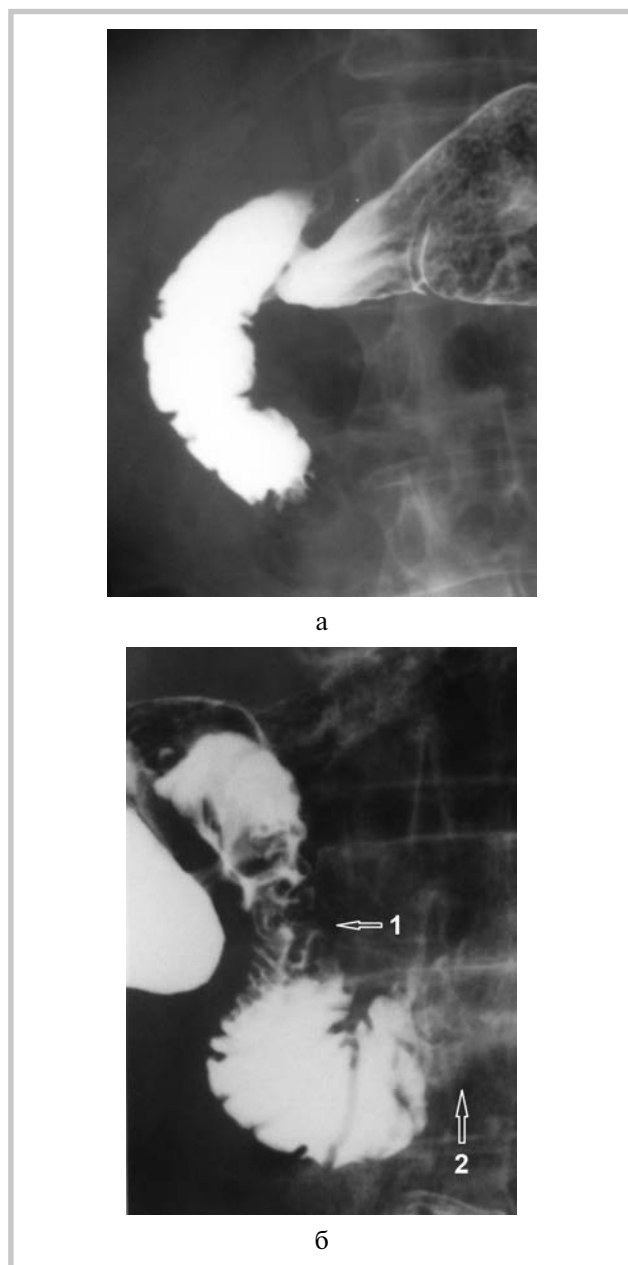


Рис. 3. Рентгенограммы гастродуоденальной зоны после приема бария с витамином С.

а — сокращение сфинктера Окснера; б — маятниковобразное движение контрастного вещества между сфинктерами Капанджи (1) и Окснера (2).

санных в литературе, длина сокращения ДПК в среднем равнялась 3,30±0,15 см и только у 6 (17%) больных длина сужения в ДПК находилась в пределах 1 см.

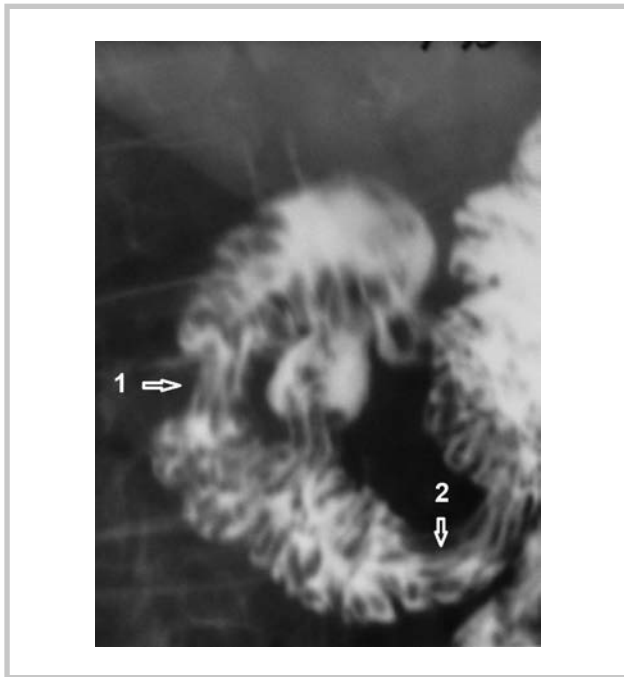


Рис. 4. Дивертикул в нисходящей части ДПК между сфинктерами Капанджи (1) и Окснера (2).

Обсуждение

Хотя в ДПК нет анатомических сфинктеров, наличие БДС не вызывает сомнений. Он проявляется в каждом рентгенологическом исследовании во время заполнения луковицы контрастным веществом. Его роль заключается в том, чтобы замкнуть луковицу в тот момент, когда она заполнится определенным объемом химуса. Когда БДС сокращается, давление в луковице возрастает, что приводит к сокращению ПС [10]. Таким образом, БДС отвечает за порционность эвакуации химуса из желудка. Отсутствие анатомического представительства гладкомышечных сфинктеров не исключение, а правило. В лучшем случае можно говорить об утолщении циркулярного мышечного слоя (нижний пищеводный сфинктер, ПС, сфинктеры толстой кишки, внутренний анальный сфинктер).

Настоящее исследование подтвердило наличие еще 2 сфинктеров. В нисходящей части ДПК имеется сфинктер Капанджи длиной $2,05 \pm 0,09$ см. В отличие от учебных пособий, в которых он описывается либо в середине нисходящей части или в 2–10 см ниже фатерова соска, в нашем исследовании он всегда располагался в проксимальной части нисходящего отдела. В случаях, если обнаружение сфинктера Капанджи сочеталось с парапапиллярными дивертикулами, он явно располагался проксимальнее фатерова соска. В горизонтальной части ДПК расположен сфинктер Окснера длиной $3,2 \pm 0,15$ см. Мы получили подтверждение нашему предположению, что сфинктеры Капанджи и Окснера проявляются сокращением в ответ на раздражение кишки кислым химусом. Быстрое продвижение бария в тощую кишку, как описано в учебных пособиях, обусловлено отсутствием в барьерной кашнице соляной кислоты. Роль этих сфинктеров заключается в предотвращении проникновения химуса с низким рН в

тощую кишку. Эти данные позволили нам представить двигательную функцию ДПК следующим образом.

Гипотеза двигательной функции ДПК. Как показано нами ранее [11], ПС раскрывается в ответ на повышение давления в антральном отделе желудка до определенного порогового уровня. Механизм раскрытия ПС носит рефлекторный характер [10]. При этом циркулярные мышечные волокна расслабляются, а продольные волокна как поверхностные, так и глубокие, берущие начало в стенке антрального отдела и прикрепляющиеся к стенке луковицы, сокращаются. Во время их сокращения они, как стропы парашюта, растягивают основание луковицы ДПК. В такой же степени растягивается и обращенная к луковице стенка антрального отдела. Чем шире основание луковицы, тем шире «плечи» расположенного напротив антрального отдела. Эти волокна проходят через стенку ПС и поэтому при сокращении концентрически растягивают ее, создавая канал для прохождения болуса (рис. 6).

Продолжая продвигаться к ПС, волна создает пороговое давление, при котором происходит рефлекторное раскрытие ПС. Это сопровождается расслаблением циркулярных волокон и сокращением продольных групп мышечных волокон.

Как только луковица заполняется определенным объемом, рефлекторно сокращается БДС, что приводит к повышению давления в луковице и сокращению ПС. Этот механизм отвечает за порционную эвакуацию химуса из желудка в ДПК. Кислый химус, воздействуя на слизистую оболочку ДПК, вызывает двойную реакцию: сокращение сфинктеров Окснера и Капанджи, а также выделение дуоденальным эпителием секретина и холецистокинина, которые регулируют объем и скорость выделения желчи и панкреатического сока в зависимости от их потребности. Сокращение сфинктера Окснера останавливает болос и отбрасывает его проксимально, где он наталкивается на сокращение сфинктера Капанджи. Так возникает маятникообразное движение болуса в камере между этими двумя сфинктерами. В эту же камеру через фатеров сосок поступают желчь и панкреатический сок. Благодаря сокращениям сфинктеров химус перемешивается с пищеварительными соками, и когда рН химуса повышается до определенного уровня, сфинктер Окснера раскрывается, пропуская болос в тощую кишку. Участок ДПК между сфинктерами, т.е. зона Б, шире других отделов, потому что он выполняет роль камеры, в которой происходит перемешивание кислого болуса с пищеварительными соками. Роль СО — обеспечить порционное поступление желчи и панкреатических ферментов в ДПК и предотвратить заброс дуоденального содержимого в желчный и панкреатический протоки.

Настоящая гипотеза позволяет по-новому рассматривать патогенез заболеваний ДПК.

Патогенез СВБА. По данным наших исследований, по крайней мере у 29 (83%) из 35 больных с СВБА длина сокращения ДПК в среднем равна $3,30 \pm 0,15$ см, что никак не может быть следствием давления ВБА, диаметр которой равен 0,5 см. Чаще всего зона сокращения начинается справа от L_{III} , т.е. в нескольких сантиметрах от расположения ВБА, и поэтому не может иметь никакого отношения к ней. В то же время по длине и расположению эта зона сокращения полностью соответствует сфинктеру Окснера — $3,20 \pm 0,15$ ($p > 0,2$) (рис. 7). Более того, эта зона ведет себя

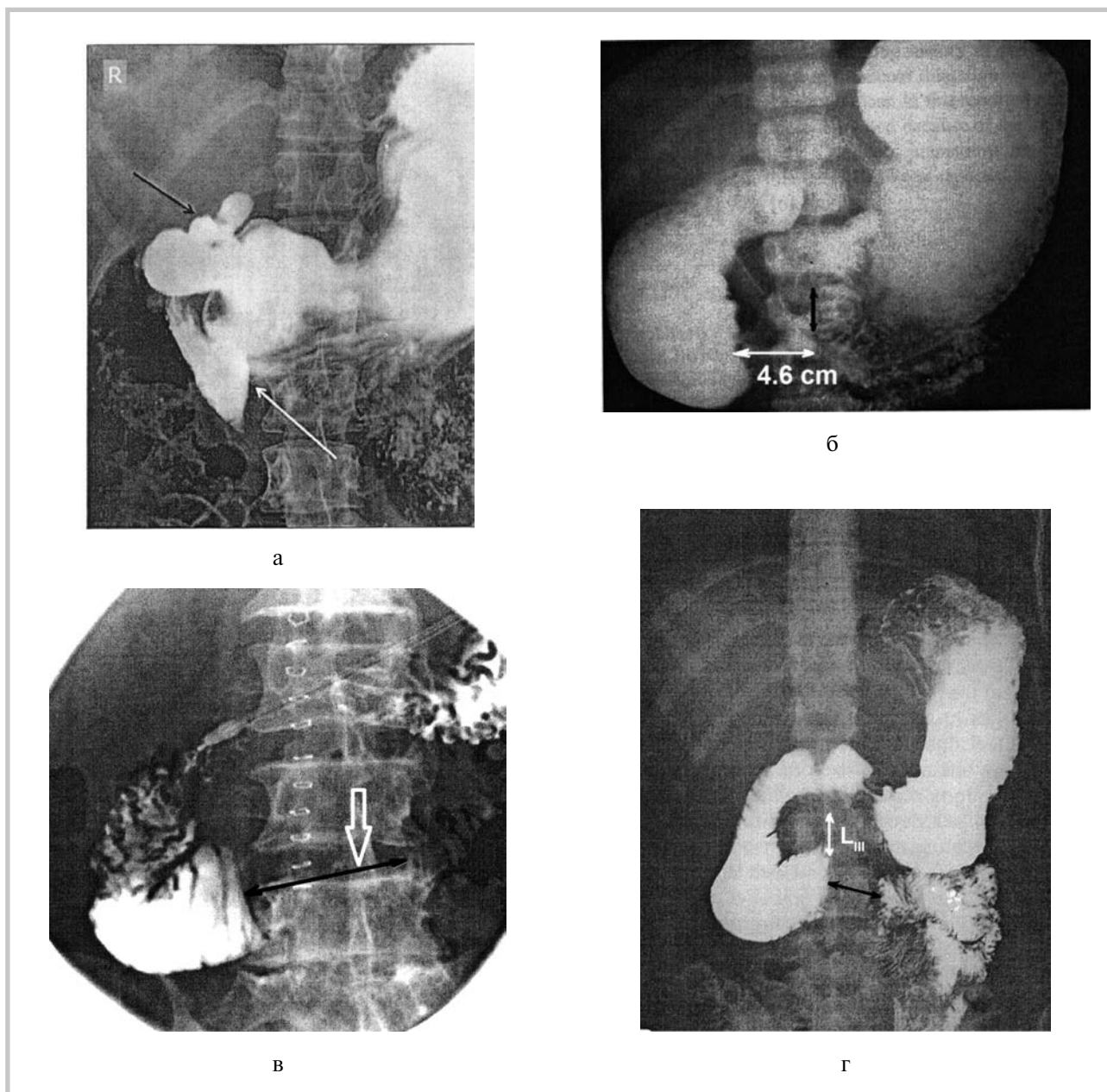


Рис. 5. Рентгенограммы больных с СВБА.

а — резкое сдавливание ДПК возникло справа от правого контура III поясничного позвонка (белая стрелка), черной стрелкой отмечена язвенная деформация луковицы ДПК [6]; б — расстояние между сдавленной стенкой ДПК и средней линией позвоночника, где расположен аортomezентериальный угол, равно 4,6 см (белая стрелка), высота III поясничного позвонка (черная стрелка) равна 2,5 см [7]; в — черной стрелкой обозначено рентгенонегативное расстояние длиной 5 см между контрастированными барьером проксимальной расширенной частью и нормальной ширины отводящей кишки, белая стрелка указывает расположение ВБА [8]; г — рентгенонегативное расстояние между контрастированными сегментами третьей части ДПК, соответствующая узкому сегменту, равно высоте III поясничного позвонка, т.е. 2,5 см [9].

как сфинктер. При резком повышении давления перед зоной сужения она раскрывается таким образом, как будто никакого сужения и не было [12]. Мы предполагаем, что причиной СВБА у большинства больных является дискинезия сфинктера Окснера.

Этиологические факторы СВБА (значительная потеря массы тела в катаболической стадии, тяжелые травмы, ожоги, злокачественные образования, язвенная болезнь, а

также состояния после тяжелых операций) — необходимый пусковой механизм (триггер), запускающий дискинезию сфинктера Окснера. Нетрудно убедиться, что перечисленные диагнозы являются тяжелыми стрессовыми факторами. Можно предположить, что их воздействие обусловлено резким снижением pH желудочного сока, характерного для стрессового состояния [13]. Уменьшение аортomezентериального угла является следствием тяжело-

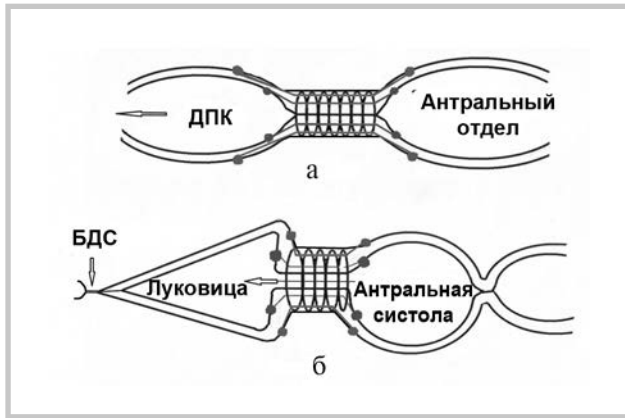


Рис. 6. Схема функционирования ПС.

а — после опорожнения луковицы ПС находится в сомкнутом состоянии; б — сильная перистальтическая волна отшнуровывает часть антрального отдела, создавая в какой-то момент замкнутую полость.

го состояния, сопровождающегося похуданием, а не причиной заболевания. У 6 (17%) больных с СВБА длина суженного участка составила около 1 см.

Дивертикулы ДПК. Первичные дивертикулы фактически являются приобретенными псеводивертикулами, которые возникают чаще всего в пожилом возрасте. В результате увеличения внутридуоденального давления происходит пролапс слизистой оболочки через слабое место в стенке мышечного слоя, где обычно входят мезентериальные сосуды [14, 15]. При манометрическом исследовании больных с юктапапиллярными (парапапиллярными) дивертикулами ДПК было обнаружено значительное увеличение базального и фазового давления по сравнению с таковыми у больных без дивертикулов [16]. Такие случаи сопровождаются не только повышением давления в ДПК, но и расширением более 10 мм общего желчного протока [17]. Другие авторы обнаружили снижение тонуса СО при юктапапиллярных дивертикулах и высказали предположение, что рефлюкс бактерий из ДПК в желчные пути мог играть основную роль в возникновении камней у больных с дивертикулами, а при дуоденопанкреатическом рефлюксе вызывать повреждение поджелудочной железы [18]. Аналогичные исследования приводят и другие авторы. Большинство из них считают, что причиной дисфункции СО является механическое давление дивертикула на него [16, 17, 19].

В нашем исследовании (3-я группа) почти все первичные дивертикулы располагались между сфинктерами Капанджи и Окснера. Кроме того, мы обнаружили, что ширина зон А и Б у больных с первичными дивертикулами достоверно меньше, чем у пациентов без дивертикулов. Эти данные свидетельствуют об увеличении тонуса ДПК, особенно между двумя сфинктерами, и подтверждают значение дискинезии сфинктеров Капанджи и Окснера в патогенезе как дивертикулов, так и дискинезии СО.

Заболевания панкреатобилиарной зоны. Причина дисфункции сфинктера Одди (ДСО) неизвестна. Во всех исследованиях большинство больных с ДСО — больные после холецистэктомии. После операции жалобы на боль в



Рис. 7. Схема анатомических взаимоотношений у большинства больных с СВБА.

Выделена зона сужения в области аортомезентериального угла.

правом подреберье предъявляют от 1 до 1,5% пациентов, а в группе отобранных больных с постхолецистэктомическими симптомами — 14% [20]. Частота ДСО по данным манометрии колеблется в зависимости от типа дискинезии от 12 до 95% [20]. Проведенные исследования позволяют нам предположить, что причиной ДСО может быть высокая кислотность желудочного сока. Она приводит к повышению тонуса сфинктеров Окснера и Капанджи. В результате увеличивается давление в ДПК между ними, которое способствует рефлюксу дуоденального содержимого в желчные пути [5, 21].

Таким образом, дискинезия ДПК, сопровождающаяся периодическим увеличением давления в ДПК между двумя сфинктерами, куда впадает СО, вызывает напряжение этого сфинктера. Для того чтобы провести желчь и панкреатический сок в камеру с относительно высоким давлением, сфинктер должен работать в усиленном режиме. Это может вызывать сначала повышение его тонуса, а со временем его слабость. Как в том, так и в другом случае возникают моменты, способствующие проникновению дуоденального содержимого в протоки. При дискинезии СО с высоким давлением частота ретроградной перистальтики может преобладать над антеградной [22, 23] и в таких случаях сам СО может пропускать дуоденальное содержимое в протоки.

Заключение

Мы обнаружили важную роль сфинктеров (БДС, Капанджи, Окснера) в физиологии ДПК. Это позволило предложить гипотезу двигательной функции ДПК, которая определяет базовые ее закономерности. Данные закономерности обусловлены деятельностью интрамуральной нервной системы, в которой главную роль выполняют клетки Кахала. Предложенная гипотеза позволяет понять, каким образом ДПК выполняет важные функции, и дает новые направления для понимания патогенеза приобретенных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Гипотеза не касается и не противоречит деятельности регулирующих систем: нервной (парасимпатиче-

ской возбуждающей и симпатической тормозящей) и гормональной (секретин, холецистокинин, гастрон, дуокринин, бомбезин и др.), которые регулируют скорость и объ-

ем выделения пищеварительных соков, а также тонус сфинктеров ДПК.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Самсонов А.А. *Болезни двенадцатиперстной кишки*. М.: МЕДпресс-информ; 2005.
2. Albot G, Kapandji M, Ringenbach J. Physiopathology of timed duodenal intubation. II. Role of Ochsner's sphincter in the mechanism of normal duodenal intubation and in that of certain prolongations of so-called Oddi's closed time. *Arch Mal Appar Dig Mal Nutr*. 1956;45(12):449-457.
3. Shafik A, El Sibai O, Shafik AA, Shafik IA. Demonstration of a physiologic sphincter at duodeno-jejunal junction. *Front Biosci*. 2006;11:2790-2794.
4. Shafik A, Shafik AA, Wahdan M, El Sibai O. Duodeno-jejunal junction: a histoanatomical study with the concept of the existence of an «anatomical» sphincter. *Surg Radiol Anat*. 2007;29(8):661-665.
5. Левин М.Д., Мендельсон Г., Троян В.В., Коршун З. К патогенезу первичных дивертикулов двенадцатиперстной кишки. *Новости хирургии (Витебск)*. 2010;18(4):105-112.
6. Shah D, Naware S, Thind S, Kuber R. Superior mesenteric artery syndrome: an uncommon cause of abdominal pain mimicking gastric outlet obstruction. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3(Suppl 1):S24-26.
doi:10.4103/2141-9248.121214.
7. Bhattacharjee PK. Wilkie's syndrome: an uncommon cause of intestinal obstruction. *Indian J Surg*. 2008;70(2):83-85.
doi:10.1007/s12262-008-0022-z.
8. Chan DK, Mak KS, Cheah YL. Successful nutritional therapy for superior mesenteric artery syndrome. *Singapore Med J*. 2012;53(11):e233-236.
9. Bandres D, Ortiz A, Dib J Jr. Superior mesenteric artery syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(1):152-153.
doi:10.1016/j.gie.2007.09.033.
10. Shafik A. Effect of duodenal distension on the pyloric sphincter and antrum and the gastric corpus: duodenopyloric reflex. *World J Surg*. 1998;22(10):1061-1064.
11. Левин М.Д., Фидельман З., Троян В.В. Двигательная функция желудка и двенадцатиперстной кишки в рентгенологическом изображении (гипотеза). *Медицина (Минск)*. 2008;2:7-11.
12. Витебский Я.Д. Диагностика и оперативное лечение артериомезентериальной компрессии двенадцатиперстной кишки. *Хирургия (Москва)*. 1977;12:22-26.
13. Lenz K, Buder R, Firlinger F, Lohr G, Voglmayr M. Effect of proton pump inhibitors on gastric pH in patients exposed to severe stress. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(1-2):51-56.
doi:10.1007/s00508-014-0637-y.
14. Dahnert W. *Radiology Review Manual*. 2-d ed. Williams & Wilkins; 1993:505.
15. Harii A, Siegelman SS, Hruban RH. Duodenal diverticulum mimicking a cystic pancreatic neoplasm. *Br J Radiol*. 2005;78:562-564.
16. Takaaki J, Kadama T, Akaki H et al. Relationship between juxtapapillary duodenal diverticula and biliopancreatic disease — evaluation by endoscopic biliary manometry. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1992;89(5):1270-1278.
17. Miyazaki S, Sakamoto T, Miyata M et al. Function of the sphincter of Oddi in patients with juxtapapillary duodenal diverticula: evaluation by intraoperative biliary manometry under a duodenal pressure load. *World Surg*. 1995;19(2):307-312.
18. Viceconte G, Viceconte GW, Bogliolo G. Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi in patients with and without juxtapapillary duodenal diverticula. *Scand J Gastroenterol*. 1984;19(30):329-333.
19. Wu S-D, Su Y, Fan Y et al. Relationship between intraduodenal peri-ampullary diverticulum and biliary disease in 178 patients undergoing ERCP. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007;6(3):299-302.
20. Corazziari E. Sphincter of Oddi dysfunction. *Dig Liver Dis*. 2003;35 Suppl 3:S26-29.
21. Левин М.Д., Мендельсон Г., Троян В.В. Функциональные сфинктеры двенадцатиперстной кишки и их роль в патогенезе синдрома верхней брыжечной артерии. *Здравоохранение (Минск)*. 2010;8:55-59.
22. Bennett E, Evans P, Dowsett J, Kellow J. Sphincter of Oddi dysfunction: Psychosocial distress correlates with manometric dyskinesia but not stenosis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(48):6080-6085.
23. Toouli J, Roberts-Thompson IC, Dent J, Lee J. manometric disorders in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology*. 1985;88:1243-1250.

Поступила 03.08.2015

Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С

Д.Н. АНДРЕЕВ, И.В. МАЕВ, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, Д.Т. ДИЧЕВА, Е.В. ПАРЦВАНИЯ-ВИНОГРАДОВА

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности двух схем эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С (ХГС) в зависимости от стадии фиброза печени (ФП).

Материалы и методы. Проведено проспективное клиническое исследование в параллельных группах. В 1-ю группу вошли (HCV-) 50 пациентов с ассоциированной с *H. pylori* язвенной болезнью (ЯБ) желудка/двенадцатиперстной кишки (ДПК), во 2-ю (HCV+) — 50 пациентов с сочетанием ассоциированной с *H. pylori* ЯБ желудка/ДПК и ХГС. Каждая группа разделена на 2 подгруппы в зависимости от назначаемой схемы ЭТ: трехкомпонентная (ингибитор протонного насоса — ИПН в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день 10 дней) или последовательная (первые 5 дней: ИПН в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, последующие 5 дней: ИПН в стандартной дозе + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день). Фиброз печени (ФП) оценивали методом непрямой эластометрии. Эффективность ЭТ определяли при дыхательном тесте (через 4 нед) с проведением анализа в зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat — ИТТ) и от полученного лечения (per-protocol — РР). Побочные явления регистрировались пациентом в специально разработанных дневниках.

Результаты. В 1-й группе эффективность ЭТ составила 74% (ИТТ) и 80,4% (РР), во 2-й группе — 76% (ИТТ) и 79,1% (РР). В обеих группах отмечалась тенденция к большей эффективности последовательной терапии по сравнению с классической трехкомпонентной на 11,9—12,4% (РР). Частота суммарно выявленных побочных эффектов составила 20% в 1-й группе и 28% во 2-й. При применении последовательной ЭТ частота побочных эффектов оказалась ниже, чем при классической. Эффективность ЭТ достоверно не зависела от стадии ФП. Только наличие сопутствующего сахарного диабета 2-го типа и использование макролидов (за 12 мес до лечения) достоверно снижали эффективность ЭТ. Наличие ФП независимо от выраженности достоверно определяло риск развития побочных явлений на фоне ЭТ. К группе с максимальным риском развития побочных явлений относились пациенты с циррозом печени.

Заключение. Пациентам с сопутствующим ХГС в рамках терапии заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, целесообразно назначать последовательную схему ЭТ как более эффективную и безопасную. ФП увеличивает риск развития побочных явлений на фоне ЭТ.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, HCV, гепатит С, фиброз печени, цирроз печени, антихеликобактерная терапия, побочные явления.

The efficiency and safety of anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C

D.N. ANDREEV, I.V. MAEV, YU.A. KUCHERYAVYI, D.T. DICHEVA, E.V. PARTSVANIA-VINOGRADOVA

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the efficiency and safety of two eradication therapy (ET) regimens for *Helicobacter pylori* infection in patients with concomitant chronic hepatitis C (CHC) in relation to the stage of liver fibrosis (LF).

Subjects and methods. A prospective clinical trial was conducted in parallel groups. Group 1 included 50 HCV-negative patients with *H. pylori*-associated peptic ulcer of the stomach or duodenum; Group 2 consisted of 50 HCV-positive patients with *H. pylori*-associated peptic ulcer of the stomach or duodenum concurrent with CHC. Each group was divided in 2 subgroups according to the used triple ET (a proton pump inhibitor (PPI) in a standard dose + amoxicillin 1000 mg twice daily + clarithromycin 500 mg twice daily for 10 days) or sequential therapy (PPI in a standard dose + amoxicillin 1000 mg twice daily within the first 5 days and then PPI in a standard dose + clarithromycin 500 mg twice daily + metronidazole 500 mg twice daily for the next 5 days). LF was assessed using indirect elastometry. The efficiency of ET was evaluated by a breath test (after 4 weeks) and an analysis depending on intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) treatments. A patients recorded adverse events in specially developed diaries.

Results. The efficiency of ET was 74% (ITT) and 80.4% (PP) in Group 1 and 76 (ITT) and 79.1% (PP) in Group 2. Both groups displayed a tendency towards an 11.9—12.4% increase in the efficiency of the sequential therapy versus the classical triple (PP) one. The rate of totally found side effects was 20% in Group 1 and 28% in Group 2. During sequential therapy, the rate of side effects was lower than that during the classical one. The efficiency of ET did not significantly depend on the stage of LF. Only the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus and the use of macrolides (12 months before treatment) significantly lowered the efficiency of ET (OR 0,21; 95% CI 0,06—0,69, p=0,0102 and OR 0,27 95% CI 0,08—0,9, p=0,0342). LF regardless of its magnitude significantly determined the risk of adverse events during ET (OR 3,33 95% CI 1,19—9,31, p=0,0217). A group at the highest risk of adverse events included patients with liver cirrhosis (OR 4,87; 95% CI 1,01—23,5, p=0,0492).

Conclusion. It is appropriate to prescribe a sequential ET regimen as more effective and safe for patients with concomitant CHC during therapy for *H. pylori* infection-associated diseases. LF increases the risk of adverse events during ET.

Keywords: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, HCV, hepatitis C, liver fibrosis, liver cirrhosis, anti-*Helicobacter pylori* therapy, adverse events.

ДИ — доверительный интервал
 ДПК — двенадцатиперстная кишка
 ИПН — ингибитор протонного насоса
 ОШ — отношение шансов
 СД-2 — сахарный диабет 2-го типа
 ФП — фиброз печени
 ХГС — хронический гепатит С
 ЦП — цирроз печени

ЭТ — эрадикационная терапия
 ЯБ — язвенная болезнь
 HCV — вирус гепатита С
 ИТТ — (intention-to-treat) — анализ эффективности в зависимости от назначенного лечения
 РР — (per-protocol) — анализ эффективности в зависимости от полученного лечения

Инфекция *Helicobacter pylori* и вирусный гепатит С — одни из наиболее распространенных патогенных инфекций современного человечества. В мире около 3,5 млрд человек инфицированы *H. pylori* [1]. Данная бактериальная инфекция рассматривается как важный этиопатогенетический фактор целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны, склонных к осложненному течению, включая язвенную болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), аденокарциному и MALT-лимфому желудка [2, 3]. Вирусом гепатита С (HCV) инфицированы более 200 млн человек в мире [4, 5]. Этот вирус является ведущей причиной хронической патологии печени, ассоциированной с формированием фиброза печени (ФП), цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы [6].

Согласно различным исследованиям, частота развития сочетанной инфекции *H. pylori* и HCV высока и достигает 73,1—88,6%, что определяет большую вероятность развития ассоциированных с *H. pylori* заболеваний в этой группе пациентов [7—9]. При этом аспекты влияния сопутствующей HCV-инфекции на эффективность и безопасность эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *H. pylori* изучены мало. В литературе существует только одно исследование, проведенное в Японии, в котором оценивалось влияние сопутствующего хронического гепатита С (ХГС) на эффективность ЭТ инфекции *H. pylori* [8]. Авторы выявили более высокую эффективность лечения в когорте больных ХГС по сравнению с HCV-негативными лицами. При этом в данной работе отмечена корреляция эффективности ЭТ с выраженностью стадии ФП. Так, у пациентов с ФП F₀₋₁ (по METAVIR) эффективность составила 83,3%, при F₂₋₃ — 93,1% и при F₄ — 95%. Однако в этом исследовании использовался лишь один режим ЭТ — 7-дневная классическая трехкомпонентная схема, эффективность которой в настоящее время является субоптимальной в большинстве регионов мира [2, 3]. Более того, в работе японских коллег не оценивалась безопасность ЭТ в зависимости от выраженности ФП.

В связи с этим цель нашего исследования состояла в оценке эффективности и безопасности двух современных схем ЭТ инфекции *H. pylori* у пациентов с сопутствующим ХГС в зависимости от стадии ФП.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, чл.-корр. РАН, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ

Кучерявый Юрий Александрович — к.м.н., доцент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Дичева Диана Тодоровна — к.м.н., доцент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Парцвания-Виноградова Екатерина Владимировна — аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Материалы и методы

На клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России проведено проспективное клиническое исследование в параллельных группах. В 1-ю группу (HCV-) вошли 50 пациентов с ассоциированной с *H. pylori* ЯБ желудка/ДПК. Во 2 группу (HCV+) включили 50 пациентов с сочетанием ассоциированной с *H. pylori* ЯБ желудка или ДПК и ХГС. Каждая группа разделена на 2 подгруппы в зависимости от назначаемой схемы ЭТ: трехкомпонентная (ингибитор протонного насоса — ИПН в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день на протяжении 10 дней) или последовательная (первые 5 дней: ИПН в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, последующие 5 дней: ИПН в стандартной дозе + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день).

Диагноз ЯБ желудка или ДПК устанавливали на основании жалоб пациента на боли в эпигастриальной области и пилородуоденальной зоне, явлений диспепсии, анамнеза заболевания, данных объективного обследования больного с окончательной верификацией путем эзофагогастродуоденоскопии. В исследование также включали пациентов с ЯБ желудка или ДПК в стадии ремиссии, у которых на момент обследования идентифицирована инфекция *H. pylori*, а ЭТ ранее не проводилась. Верификацию ХГС осуществляли лабораторными методами (anti-HCV и HCV RNA). Оценку ФП проводили при помощи метода непрямой эластографии на аппарате Fibroscan («EchoSens», Франция) с использованием датчиков Probe M и Probe XL. Неинвазивную экспресс-диагностику инфекции *H. pylori* при скрининге и контроле эрадикации осуществляли с помощью дыхательной тест-системы ХЕЛИК с индикаторной трубкой («АМА», Россия). Контроль эрадикации микроорганизма проводили не ранее чем через 4 нед после проведенного лечения. Побочные явления назначенной ЭТ регистрировали в первичную документацию, после чего переносили в индивидуальные регистрационные карты. Регистрации подлежали наиболее специфичные для ЭТ побочные явления, определенные в опроснике, предложенном специалистами Европейской группы по изучению *H. pylori* и включающем изменение вкуса во рту, потерю аппетита, тошноту, диарею и кожные высыпания [10].

Протокол настоящего исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с помощью специализированного программного обеспечения Statistica 8.0 («StatSoft», США) и MedCalc 15.8 («MedCalc Software», Бельгия). Основные критерии оценки (эффективность лечения и развитие побочных эффектов) оценивали как качественные переменные. Проверку статистических гипотез осуществляли с помощью непараметрических (критерий U Манна—Уитни, критерий T Вилкоксона) и параметрических (точный критерий Фишера) критериев. Различия расценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Результаты

Анализ эффективности ЭТ в обеих группах пациентов проводили в зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat — ИТТ) и от полученного лечения (per-protocol — РР). Итоговую выборку РР составили 46 пациентов 1-й группы (HCV-) и 48 пациентов 2-й группы (HCV+). Исключены из выборки РР 4 пациента 1-й группы и 2 пациента из 2-й группы в связи с тем, что не явились на контрольное обследование.

При сравнении эффективности ЭТ независимо от назначенной схемы лечения в обеих группах результаты оказались фактически сопоставимыми (рис. 1, а). В 1-й группе (HCV-) эффективность ЭТ составила 74% (ИТТ), 80,4% (РР), а во 2-й группе (HCV+) — 76 и 79,1% соответственно.

При сравнительной оценке эффективности классической трехкомпонентной терапии и последовательной те-

рапии в обеих группах получены следующие результаты (см. рис. 1, б). Эффективность последовательной терапии оказалась выше классической в обеих группах примерно на 10%. Так, в 1-й группе (HCV-) эффективность последовательной схемы составила 80% (ИТТ) и 86,3% (РР), а трехкомпонентной терапии — 68 и 73,9% соответственно. При анализе результатов, полученных у пациентов 2-й группы (HCV+), отмечалась схожая закономерность: при применении последовательной схемы эффективность составила 80% (ИТТ) и 86,9% (РР), против 72% (ИТТ) и 75% (РР) при использовании классической трехкомпонентной терапии.

Проведенный анализ безопасности назначавшихся схем ЭТ свидетельствует об удовлетворительной переносимости проводившейся терапии. Частота суммарно выявленных побочных эффектов составила 20% в 1-й группе (HCV-) и 28% во 2-й группе (HCV+) ($p=0,48$). Все отмеченные у пациентов побочные явления не требовали отмены терапии и купировались самостоятельно после ее окончания.

Анализ частоты развития побочных явлений в зависимости от схемы ЭТ продемонстрировал, что последовательная терапия сопровождалась статистически незначимым более редким развитием побочных явлений (22%) по сравнению с классической трехкомпонентной (26%) в обеих группах ($p=0,81$).

При раздельном анализе частоты каждого из выявленных побочных явлений доминировали такие проявления, как потеря аппетита, тошнота, изменение вкуса и диарея. Все описанные побочные явления чаще регистрировались во 2-й группе (HCV+), за исключением кожной сыпи, которая оказалась наиболее редким побочным явлением и зарегистрирована суммарно лишь в 3 случаях (рис. 2, а).

При сравнении двух схем ЭТ по частоте развития побочных между собой отмечено, что последовательная терапия более безопасна. Действительно такие нежелательные явления, как изменение вкуса, тошнота, диарея и сыпь, при применении последовательной терапии регистрировались реже, чем на фоне трехкомпонентной терапии. Эта тенденция отмечалась в обеих группах (см. рис. 2, б).

В рамках оценки влияния ФП на эффективность ЭТ во 2-й группе (HCV+) мы решили комбинировать стадии ФП по принципу F_0+F_1, F_2+F_3, F_4 для сопоставления результатов с работой N. Furusyo и соавт. [8]. Анализ результатов в этой группе пациентов показал фактически сопоставимую эффективность ЭТ. Так, эффективность ЭТ у пациентов с ФП F_{0-1} составила 80%, с F_{2-3} — 81% и с ФП F_4 — 83,3% больных, однако различия между подгруппами статистически незначимы (рис. 3, а).

В связи с тем что ФП F_1-F_3 отмечался и у 12 пациентов 1-й группы (HCV-) мы также проанализировали общую выборку больных. При этом получены практически сопоставимые показатели эрадикации с минимальным трендом к увеличению с прогрессией стадии ФП: 79,6% (F_{0-1}), 82,1% (F_{2-3}), 83,3% (F_4) без статистически значимых различий между подгруппами (см. рис. 3, б).

Таким образом, эффективность ЭТ достоверно не зависит от стадии ФП. В нашем исследовании только наличие сопутствующего сахарного диабета 2-го типа (СД-2) и использование макролидов (за 12 мес до лечения) статистически значимо снижали эффективность ЭТ (отноше-

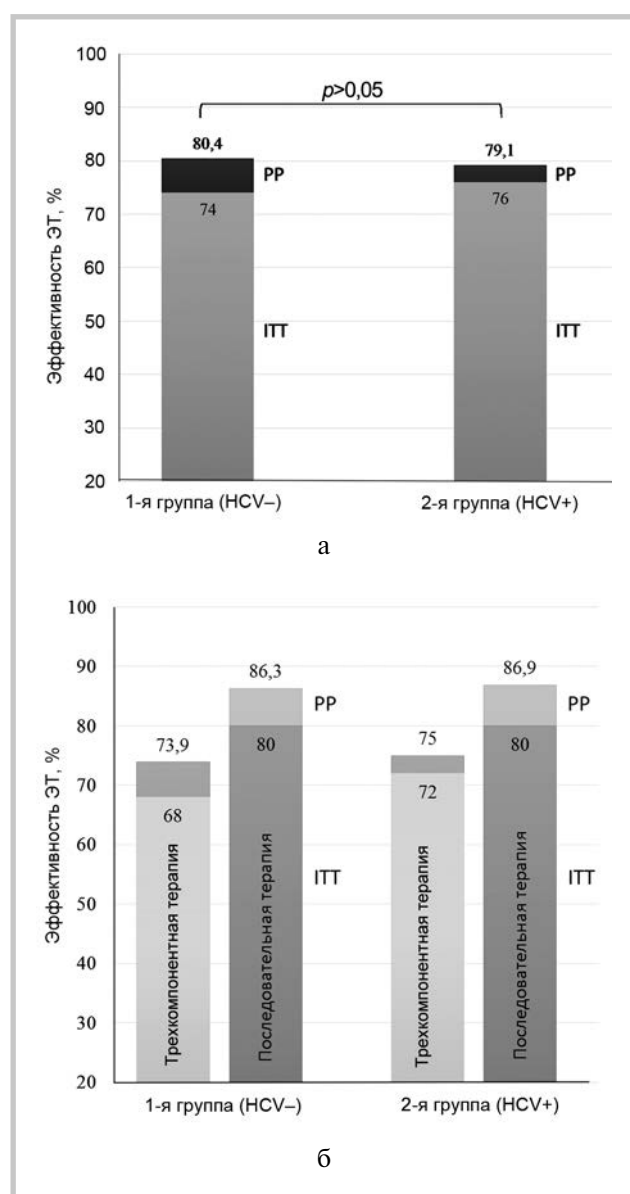


Рис. 1. Сравнительная оценка эффективности ЭТ (а) и двух разных схем ЭТ (б) у пациентов 1-й и 2-й групп.

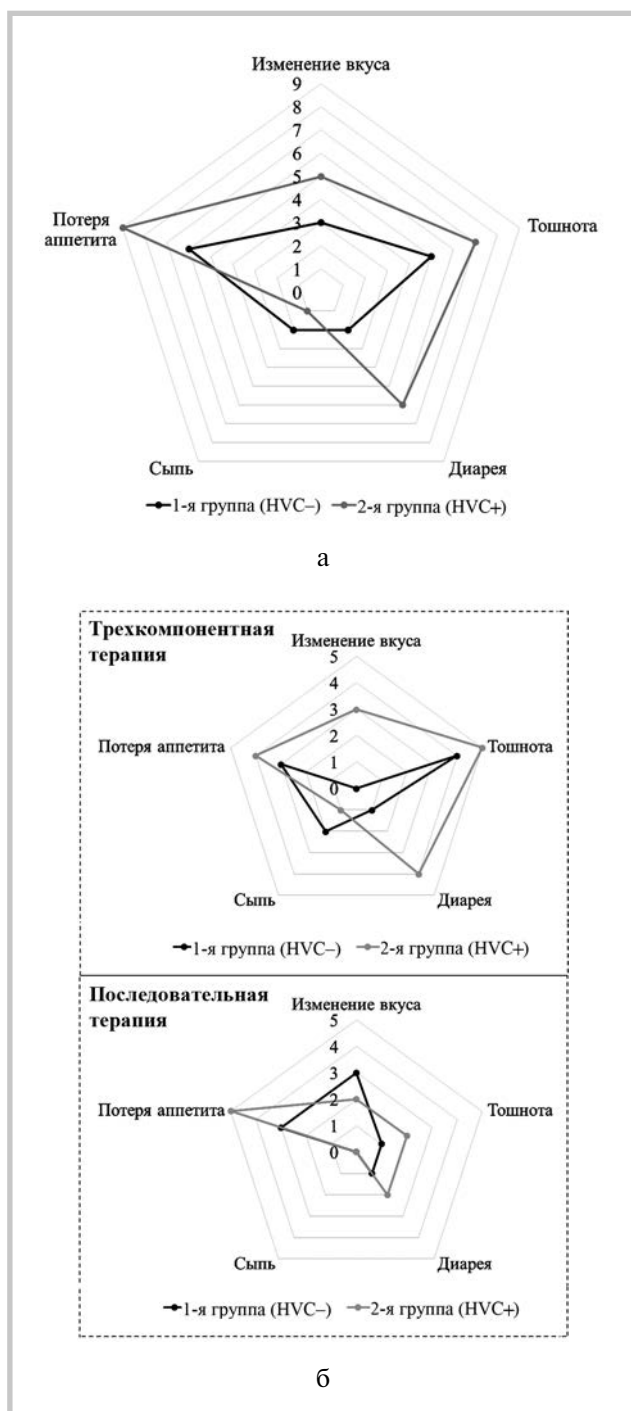


Рис. 2. Сравнительная оценка структуры побочных явлений у пациентов 1-й и 2-й групп.

а — общая; б — в зависимости от схемы ЭТ.

ние шансов — ОШ 0,21 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,06 до 0,69; $p=0,0102$ и ОШ 0,27 при 95% ДИ от 0,08 до 0,9; $p=0,0342$ соответственно).

При сопоставлении частоты побочных явлений у пациентов с различными стадиями ФП отмечалась тенденция к большей частоте развития нежелательных явлений у пациентов с выявленным ФП по сравнению с больными

без ФП. Так, при анализе общей выборки пациентов отмечено, что максимальная частота побочных явлений отмечалась в когорте больных с ЦП (рис. 4). При этом частота побочных явлений в зависимости от стадии ФП составила 13% (F_0), 35,3% (F_1), 23,1% (F_2), 29,4% (F_3), 57,1% (F_4). При статистическом анализе результатов отмечены статистически значимые различия по частоте нежелательных явлений при сравнении F_0 с F_4 ($p=0,018$), а также F_0 с F_1-F_4 ($p=0,02$).

Для иллюстрации указанных тенденций мы рассчитали ОШ развития побочных явлений при применении ЭТ в общей выборке пациентов, а также во 2-й группе (HCV+) (рис. 5). Так, наличие ФП независимо от его выраженности (F_1-F_4) статистически значимо определяет риск развития побочных явлений (ОШ 3,33 при 95% ДИ от 1,19 до 9,31; $p=0,0217$). Во 2-й группе (HCV+) наличие ФП (F_1-F_4) определяет риск развития побочных явлений (ОШ 3,13 при 95% ДИ от 0,34 до 28,1; $p=0,3072$). Максимальный риск побочных явлений выявлен у пациентов с ЦП (ОШ 4,87 при 95% ДИ от 1,01 до 23,5; $p=0,0492$) в общей выборке больных.

Обсуждение

В настоящей работе эффективность ЭТ инфекции *H. pylori* у пациентов с сопутствующим ХГС достоверно не отличалась от группы лиц без данной патологии печени (РР 79,1% против 80,4%; $p>0,05$). При этом эффективность последовательной терапии оказалась выше классической трехкомпонентной в обеих группах примерно на 10%. Полученные данные соответствуют результатам двух последних метаанализов L. Gatta и соавт. [11] и L. Feng и соавт. [12], демонстрирующих более высокую эффективность последовательной терапии (84,1—84,3%) по сравнению с 10-дневной классической трехкомпонентной (75,1—75,3%). Частота суммарно выявленных побочных явлений составила 20% в 1-й группе (HCV-) и 28% во 2-й группе (HCV+) ($p=0,48$). В целом частота побочных явлений, отмеченная в исследовании, соответствует результатам последнего метаанализа, демонстрирующего, что в среднем риск побочных явлений при применении ЭТ составляет 14—34% [13].

В нашей работе, как и в работе японских коллег [8], отмечен экспоненциальный тренд к повышению эффективности ЭТ с прогрессированием ФП, однако он был минимальным. Так, эффективность ЭТ в общей выборке пациентов составила 79,6% при F_{0-1} , 82,1% при F_{2-3} и 83,3% при F_4 . Достоверных различий между подгруппами не выявлено. Возможным объяснением данной ассоциации может служить изменение профиля фармакокинетики препаратов на фоне хронического заболевания печени [14, 15]. Однако для верификации такой гипотезы необходимо проведение комплексных фармакокинетических исследований. В процессе статистического анализа среди факторов, влияющих на эффективность ЭТ, нами выявлено, что только наличие сопутствующего СД-2 и использование макролидов (за 12 мес до лечения) достоверно негативно влияли на эффективность ЭТ. Эти данные согласуются с имеющимися в литературе [16—18] и позволяют сделать вывод, что в этих когортах пациентов необходимо оптимизировать эффективность ЭТ за счет известных способов (двойные дозы ИПН, добавление препарата

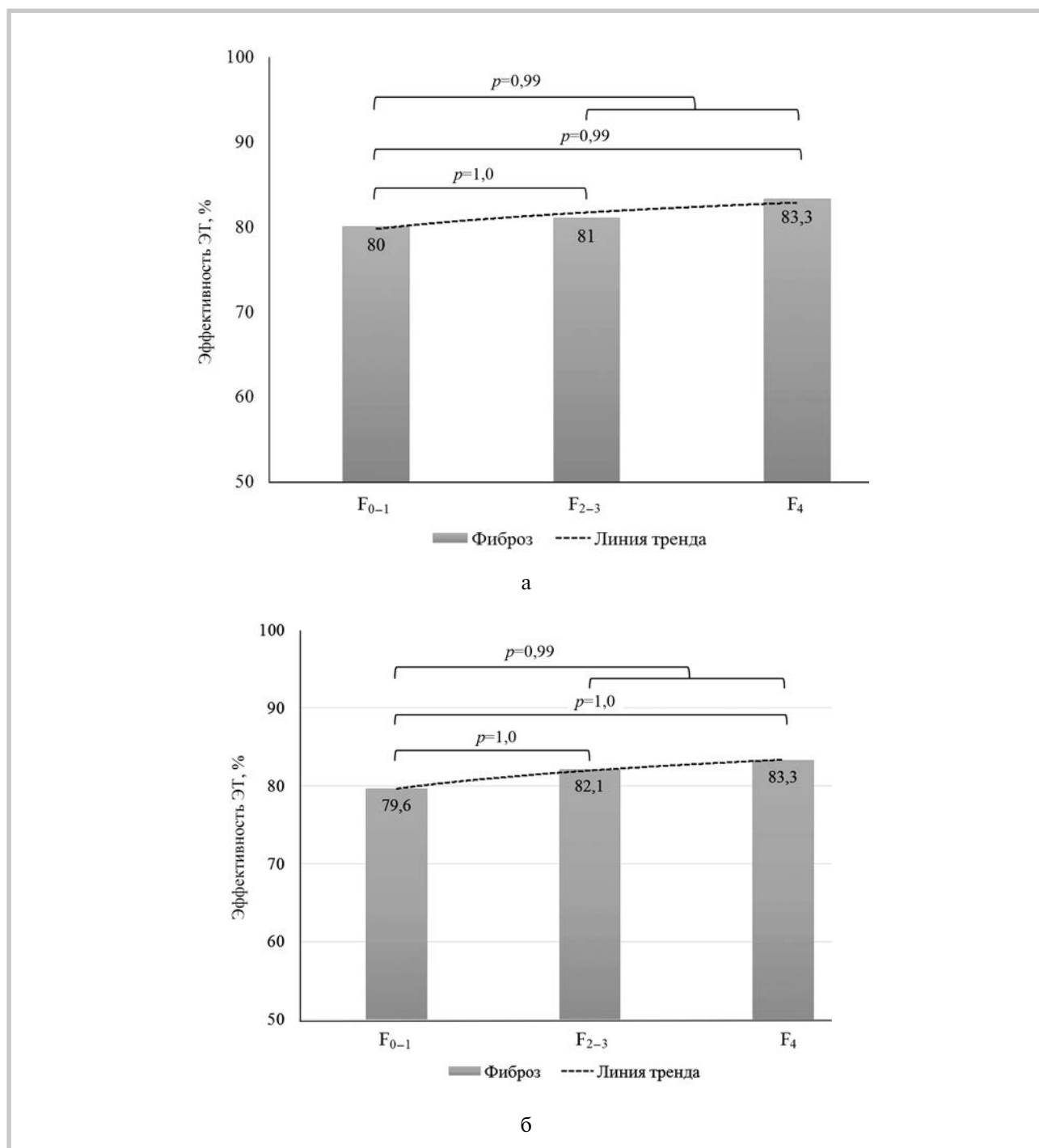


Рис. 3. Влияние выраженности ФП на эффективность ЭТ во 2-й группе (а) и обеих группах (б) при комбинированной оценке стадий ФП.

висмута в схему, использование адьювантной терапии с пробиотиками) [19, 20].

При оценке влияния ФП на безопасность ЭТ нами показано, что наличие ФП независимо от его выраженности (F₁–F₄) достоверно определяет риск развития побочных явлений. Максимальный риск побочных явлений выявлен у пациентов с ЦП. Действительно, согласно данным литературы пациенты с ЦП относятся к группе достоверно высокого риска развития побочных явлений ввиду

снижения метаболизма и клиренса лекарственных веществ, а также более высокой вероятности негативных лекарственных взаимодействий [21–24].

Заключение

Таким образом, пациентам с сопутствующим ХГС в рамках терапии заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, целесообразно назначать последователь-

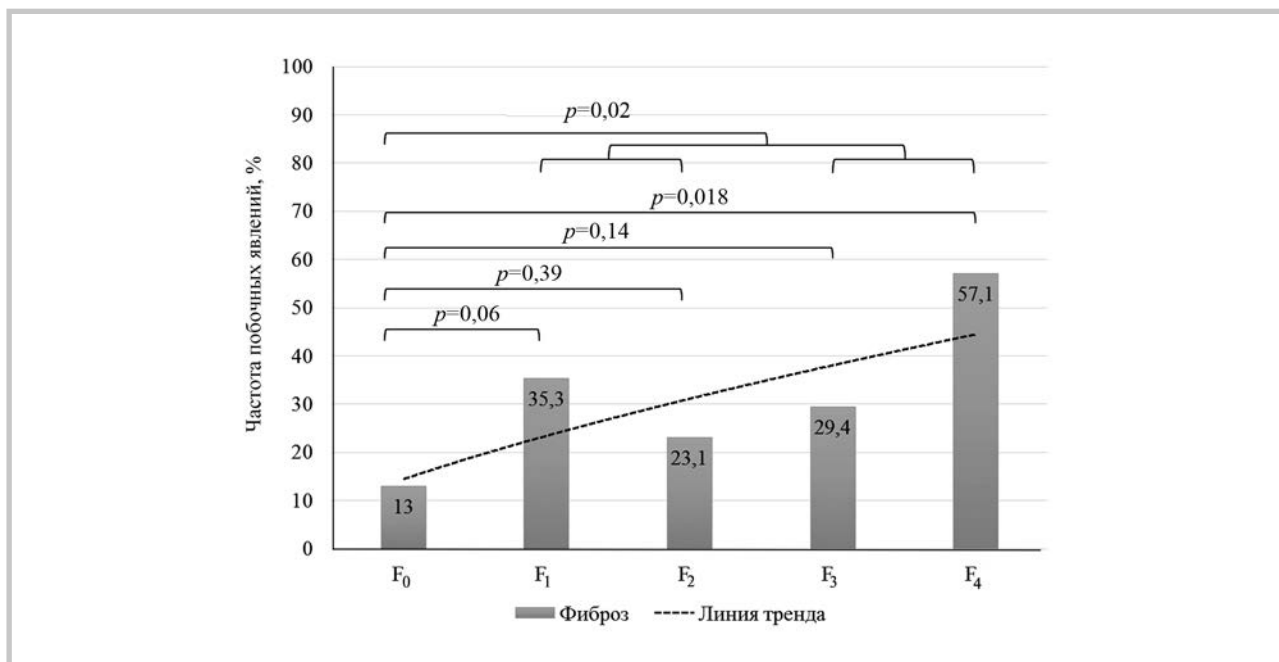


Рис. 4. Влияние выраженности ФП на безопасность ЭТ у пациентов 1-й и 2-й групп.

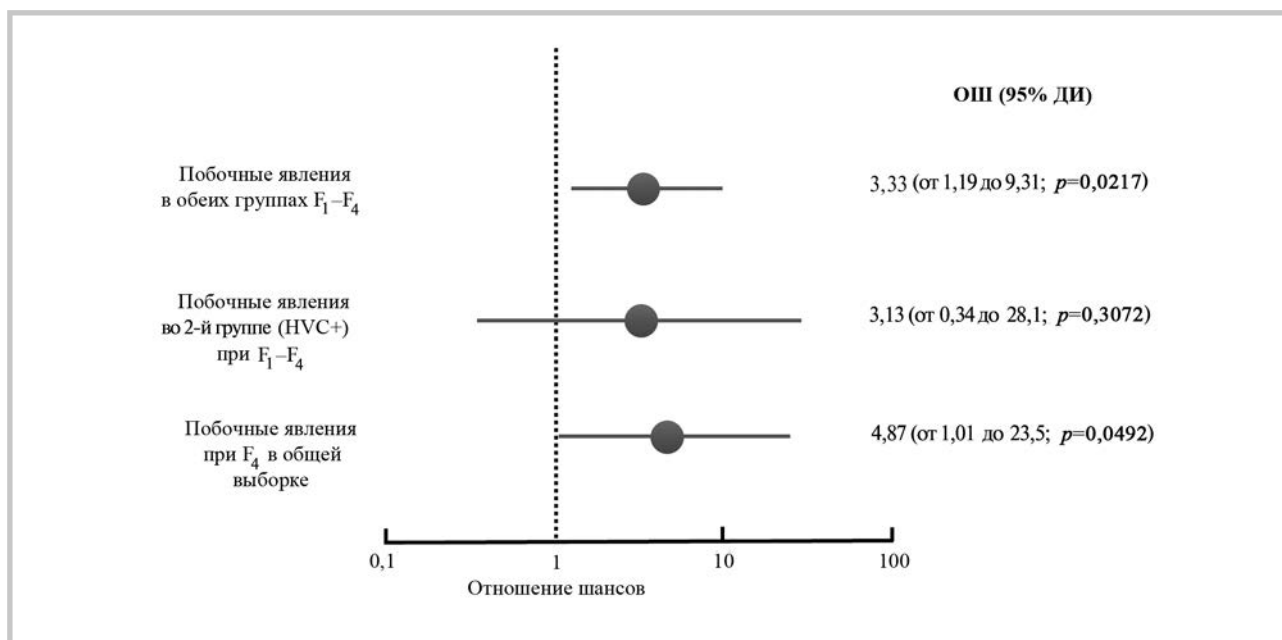


Рис. 5. ОШ развития побочных явлений в зависимости от стадии ФП.

ную схему ЭТ как более эффективную и безопасную. Для более точной идентификации влияния ФП на эффективность и безопасность ЭТ необходимо проведение даль-

нейших проспективных клинических исследований, а также фармакокинетических анализов.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. *Болезни желудка*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Гречушников В.Б., Коровина Т.И. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина*. 2013;8:4-12.
3. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(10):628-638. doi:10.1038/nrgastro.2014.99.

4. Morgan DR, Crowe SE. Helicobacter pylori infection. In.: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Ed. by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
5. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis*. 2014;46 Suppl 5:S158-164.
doi:10.1016/j.dld.2014.09.023.
6. Wedemeyer H. Hepatitis C. In.: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Ed. by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
7. El-Masry S, El-Shahat M, Badra G, Aboel-Nour MF, Lotfy M. Helicobacter pylori and Hepatitis C Virus Coinfection in Egyptian Patients. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(1):4-9.
doi:10.4103/0974-777X.59244.
8. Furusyo N, Walaa AH, Eiraku K, Toyoda K, Ogawa E, Ikezaki H, Ihara T, Hayashi T, Kainuma M, Murata M, Hayashi J. Treatment for Eradication of Helicobacter pylori Infection among Chronic Hepatitis C Patients. *Gut Liver*. 2011;5(4):447-453.
doi:10.5009/gnl.2011.5.4.447.
9. Ponzetto A, Pellicano R, Redaelli A, Rizzetto M, Roffi L. Helicobacter pylori infection in patients with Hepatitis C Virus positive chronic liver diseases. *New Microbiol*. 2003;26(4):321-328.
doi:10.1034/j.1600-0641.2000.033004648.x.
10. de Boer WA, Thys JC, Borody TJ, Graham DY, O'Morain C, Tytgat GN. Proposal for use of a standard side effect scoring system in studies exploring Helicobacter pylori treatment regimens. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(7):641-643.
11. Gatta L, Vakili N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 2013;347:f4587.
doi:10.1136/bmj.f4587.
12. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, Men RT, Yang L. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for Helicobacter pylori Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther*. 2015 Jan 7. [Epub ahead of print]
13. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, Xu JM, Yuan JQ, Zhang C, Li P, Ye QL, Guo B, Mao C, Ye DQ. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4052.
doi:10.1136/bmj.h4052.
14. Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, Chaves-Gnecco D, Rabino-vitz M, Shaikh OS, Branch RA. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(3):235-245.
doi:10.1016/j.clpt.2006.05.006.
15. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(5):399-431.
doi:10.2165/00003088-199937050-00004.
16. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y; Study Group participants. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34-42.
doi:10.1136/gutjnl-2012-302254.
17. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyi YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sci J*. 2014;30:134-140.
doi:10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61.
18. Sargyn M, Uygur-Bayramicli O, Sargyn H, Orbay E, Yavuzer D, Yayla A. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1126-1128.
doi:10.3748/wjg.v9.i5.1126.
19. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции Helicobacter pylori: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;3:94-99.
20. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*. 2014;4:73-79.
21. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf*. 2005;28(6):529-545.
doi:10.2165/00002018-200528060-00005.
22. Franz CC, Hildbrand C, Born C, Egger S, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: impact on adverse drug reactions and hospitalizations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(8):1565-1573.
doi:10.1007/s00228-013-1502-z.
23. Naranjo CA, Busto U, Mardones R. Adverse drug reactions in liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1978;13(6):429-434.
doi:10.1007/BF00566321.
24. Halilovic J, Heintz BH. Antibiotic dosing in cirrhosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(19):1621-1634.
doi:10.2146/ajhp140031.

Поступила 15.12.2015

Место иммуноглобулинов для внутривенного введения в современной клинической практике: Привиджен — новый 10% иммуноглобулин

Т.В. ЛАТЫШЕВА, Е.А. ЛАТЫШЕВА, И.А. МАРТЫНОВА

ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА, Москва, Россия

Аннотация

Имуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ) были изначально разработаны для лечения больных с первичными иммунодефицитами (ПИД). В связи с разнонаправленным действием ВВИГ на иммунную систему спектр нозологий, при которых успешно применяются данные препараты, неуклонно расширяется. В настоящее время ВВИГ активно используются в неврологии, ревматологии, гематологии, онкологии; для многих пациентов являются жизненно необходимыми препаратами. Несмотря на длительный опыт использования ВВИГ, механизм действия их остается неясным, продолжают множественные исследования по внедрению ВВИГ в клиническую практику. Поэтому растет потребность в увеличении объемов производства препаратов, что приводит к появлению на фармацевтическом рынке новых препаратов, отличающихся составом и технологией производства. Таким новым препаратом на российском рынке стал 10% иммуноглобулин для внутривенного введения Привиджен, безопасность и эффективность которого доказана в зарубежной практике.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, заместительная иммунотерапия, иммуноглобулины для внутривенного введения, иммуномодулирующая терапия.

A place of intravenous immunoglobulins in current clinical practice: Privigen is a novel 10% immunoglobulin

T.V. LATYSHEVA, E.A. LATYSHEVA, I.A. MARTYNOVA

National Research Center "Institute of Immunology", Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia

Intravenous immunoglobulins (IVIg) were initially designed to treat patients with primary immunodeficiencies (PID). Due to the multidirectional effect of IVIGs on the immune system, a range of nosological entities, in which these agents are successfully administered, is steadily expanding. As of now, IVIGs are successfully used in neurology, rheumatology, hematology, and oncology and they are essential drugs for many patients. In spite of the long experience with IVIGs, their mechanism of action remains unclear, numerous investigations for their clinical introduction are being continued. Therefore, there is a growing need to increase the production of the drugs, which gives rise to the emergence of novel medications, which differ in their composition and manufacture technologies, on the pharmacological market. The 10% intravenous immunoglobulin privigen, the safety and efficacy of which has been proven in foreign practice, is a novel drug on the Russian market.

Keywords: primary immunodeficiency, replacement immunotherapy, intravenous immunoglobulins, immunomodulatory therapy.

ВВИГ — иммуноглобулины для внутривенного введения («внутривенные иммуноглобулины») ДМ — дерматомиозит ИГ — иммуноглобулины ИГВМ — иммуноглобулины для внутримышечного введения

ПИД — первичные иммунодефициты ХВДП — хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатия ИгG — иммуноглобулин класса G

Имуноглобулины для внутривенного введения («внутривенные иммуноглобулины» — ВВИГ) — продукты крови, преимущественно состоящие из иммуноглобулинов класса G (IgG), получаемых из плазмы большого числа здоровых доноров [1].

Возможность выделять из плазмы крови иммуноглобулины (ИГ) и готовить из них препараты появилась в середине XX века после открытия метода спиртового фракционирования плазмы. В 1952 г. О. Брутоном впервые описан случай X-сцепленной агаммаглобулинемии у че-

ловека и проведен курс заместительной терапии γ -глобулином, полученным из плазмы крови здоровых доноров [2]. В 1953 г. компанией «Behringwerke» разработан первый ИГ для внутримышечного введения (ИГВМ) [3]. Однако препараты ИГВМ имели ряд серьезных недостатков: высокий уровень инактивации в месте введения, низкий уровень попадания в системный кровоток. Попытки внутривенного введения ИГВМ приводили к выраженным побочным эффектам (озноб, лихорадка, шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови), развивавшихся из-за мощной активации

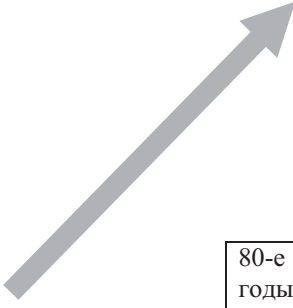
Сведения об авторах:

Латышева Елена Александровна — к.м.н., с.н.с. отд. иммунопатологии взрослых клиники Института иммунологии

Мартынова Ирина Александровна — врач-ординатор отд. иммунопатологии взрослых клиники Института иммунологии

Контактная информация:

Латышева Татьяна Васильевна — д.м.н., проф., зав. отд. иммунопатологии взрослых клиники Института иммунологии; 115478 Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2; e-mail: tvlat@mail.ru



90-е годы XX века — настоящее время	Четвертое поколение (обработка при кислой среде, т.е. низком рН) Высокий уровень вирусной безопасности, активность Fc-функции около 100% и распределение по подклассам IgG, близкое к таковому в плазме крови (Привиджен, Октагам, Гамунекс, Интрафект и др.)
80-е годы XX века	Третье поколение («мягкое фракционирование») Высокая степень очистки и вирусной безопасности благодаря многоступенчатой системе обработки (эндоглобулин)
70—80-е годы XX века	Второе поколение (химически модифицированные) Имели интактную молекулу иммуноглобулина, однако сохраняли ряд серьезных недостатков: низкая степень очистки, высокое содержание IgA, низкий показатель Fc-функции (не более 75%), а также неудобные условия хранения (интраглобин, пентаглобин и др.)
60-е годы XX века	Первое поколение (расщепленные ферментами) Обработка алкилированием приводила к утрате Fc-фрагмента и как следствие практически полному отсутствию функции иммуноглобулинов (иммунонин, иммуноглобулин человека нормальный и др.)

Классификация ВВИГ (Г.Г. Онищенко, В.А. Алешкина, 2002)

системы комплемента иммуноглобулиновыми агрегатами. Доказано, что данные агрегаты образовывались вследствие активации Fc-фрагмента ИГ в процессе производства [2, 4].

На смену ИГВМ пришли ВВИГ. В настоящее время принято выделять 4 поколения ВВИГ (см. рисунок).

Несмотря на наличие такого прогресса в области производства ИГ, поиск новых технологий, позволяющих улучшить качество производимых препаратов, продолжается. Приоритетными направлениями по-прежнему остаются улучшение биодоступности и безопасности ИГ, одной из новых немаловажных задач является также разработка форм, позволяющих лечению минимально влиять на повседневную активность больных, улучшая качество их жизни. Так, уже появились 10% растворы ВВИГ, существенно сокращающие время проведения переливания ВВИГ и необходимость пребывания пациента в стационаре, а также ИГ для подкожного введения, давшие возможность проводить лечение самостоятельно [2, 4].

По своему составу ВВИГ принято разделять на 3 основные группы [2, 4]:

1-я группа: стандартные (нормальные) ВВИГ, состоящие преимущественно из IgG;

2-я группа: обогащенные ВВИГ, содержащие ИГ трех классов: А, М, G. Данные препараты применяются для лечения тяжелых распространенных бактериальных инфекций;

3-я группа: специфические ИГ (гипериммунные препараты) для внутривенного введения, состоящие также преимущественно из IgG, но содержащие повышенную концентрацию специфических IgG против определенного возбудителя (например, цитомегаловируса или вируса гепатита В).

В данной статье речь пойдет о 1-й группе препаратов: стандартные ВВИГ.

В настоящее время на фармакологическом рынке представлен широкий выбор препаратов ВВИГ. Следует отметить, что все они являются оригинальными препаратами (дженериков среди них нет). Эти препараты отличаются страной изготовления плазмы, следовательно, может несколько различаться распределение специфических антител в зависимости от более характерных для данной страны инфекций, а также процессом производства. Именно он определяет такие свойства, как стабилизатор, консервант, рН, содержание IgA, IgG и его подклассов, а также степень очистки. Считается, что эффективность препаратов ВВИГ (особенно одного и того же поколения) сравнима, но различия, возникающие в процессе производства, определяют частоту возникновения тех или иных побочных эффектов, а следовательно переносимость препаратов и другие аспекты их использования, в т.ч. удобство [2].

На основании накопленного опыта о нежелательных явлениях, возникающих из-за компонентов, которые входят в состав ВВИГ за длительный период наблюдения, сформированы требования, предъявляемые к ВВИГ и позволяющие достигать максимальной эффективности при минимальном риске развития побочных реакций [5, 6].

Требования к современному препарату IgG для внутривенного введения (Р.Х. Бергер, С.М. Боде-Бергер, Ю.Ц. Фролик [5, 6])

1. Оптимальный спектр антител в соответствии с инфицированностью населения (более 1000 доноров).
2. Распределение IgG на подклассы, аналогично плазме крови.
3. Декларирование титра антител для каждой партии.
4. Малое содержание микроагрегантов (менее 1% от общего содержания IgG).
5. Антикомплемментарная активность $<1,0 \text{ CH}_{50}/1 \text{ мг}$ белка протеина.

6. Отсутствие гемолизинов, титр АВ-антител менее 1:8.

7. Отсутствие активаторов прекалликреина, консервантов, активированных ферментов, токсичных веществ.

8. Очень низкое содержание IgA.

9. Высокая противовирусная очистка.

Несмотря на многолетний период использования ВВИГ при различных заболеваниях, механизм их действия остается невыясненным. Известно, что в зависимости от режима дозирования ВВИГ могут оказывать разнонаправленное действие на иммунный ответ, и это обуславливает их применение или в качестве заместительной, или иммуномодулирующей терапии [7–9].

Основной задачей заместительной терапии (среднетерапевтические дозы 0,4–0,8 г/кг) является восполнение недостатка собственных IgG у пациентов с агамма- и гипогаммаглобулинемией. В этом случае эффект ВВИГ не ограничивается пассивным переносом донорских ИГ, осуществляющих основную функцию IgG в борьбе с инфекционными агентами и их токсинами и увеличивающих противобактериальную активность сыворотки. В таком режиме дозирования ВВИГ стимулируют фагоцитоз, модулируют деятельность цитокинов воспалительного процесса, активируют пролиферацию В-клеток и синтез ими антител, улучшают процессы дифференцировки дендритных клеток [7–9].

Высокие дозы ВВИГ оказывают прямо противоположный эффект (дозы до 2 г/кг): подавляют активность многих провоспалительных цитокинов: α -фактора некроза опухоли, γ -интерферона [7, 10], подавляют пролиферацию Т-клеток [2], индуцируют апоптоз лимфоцитов и моноцитов [10], нейтрализуют аутоантитела посредством антиидиотипических антител, связывающихся с Fab-фрагментом [2, 7, 9, 10], угнетают продукцию аутоантител [9], блокируют Fc-рецепторы на клетках ретикулоэндотелиальной системы [2, 9], угнетают активность системы комплемента у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, вызванными активацией системы комплемента [9].

Одновременно с пониманием механизма действия ВВИГ разрабатывались и показания к их применению. Изначально препараты ИГ использовались только в иммунологии и онкогематологии для заместительной терапии у пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитами, развивающимися на фоне заболеваний системы крови или как осложнения химиотерапии. Непрерывное усовершенствование технологий производства ИГ и накопление знаний привело к существенному расширению области их применения, однако в условиях «доказательной медицины» этот процесс идет достаточно медленно, так как требуется большое количество рандомизированных плацебо-контролируемых исследований на большой популяции больных.

В настоящее время Европейским медицинским агентством определен круг заболеваний, при которых показано использование ВВИГ [11].

В качестве заместительной терапии:

— первичные иммунодефициты — ПИД (X-сцепленная агаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта—Олдрича);

— множественная миелома с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими

бактериальными инфекциями при неэффективности вакцинации пневмококковой вакциной;

— хронический лимфоидный лейкоз с вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности антибактериальной терапии;

— врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека у детей при наличии рецидивирующих инфекций;

— гипогаммаглобулинемия у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

В качестве иммуномодулирующей терапии:

— идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у детей или у взрослых при высоком риске кровотечений перед хирургическими вмешательствами с целью коррекции количества тромбоцитов;

— синдром Гийена—Барре;

— болезнь Кавасаки;

— хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии (ХВДП).

Следует помнить, что в других странах список заболеваний, при которых официально рекомендовано использование ВВИГ, может отличаться от европейского [12]. Особенно это касается неврологических состояний, таких, как ХВДП: не все препараты исследовались и, соответственно, рекомендованы для использования у данного контингента пациентов.

Перечисленные показания рассматриваются как «установленные» для ВВИГ. Однако в течение последних десятилетий опубликовано большое количество материалов об использовании ВВИГ при различных состояниях не в соответствии с инструкцией по их применению [11, 12].

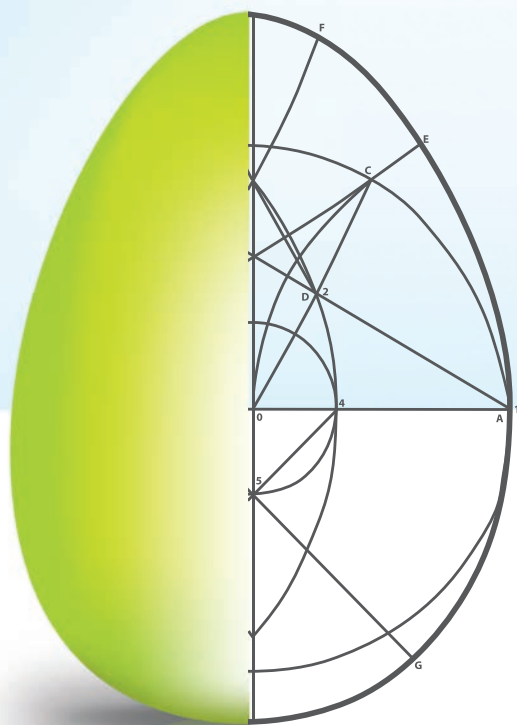
Опыт применения ВВИГ в качестве заместительной терапии при ПИД доказал, что использование ИГ у этих пациентов позволяет снизить количество острых инфекционных заболеваний и обострений хронических инфекций, кардинально изменив прогноз, качество и продолжительность жизни больных [11, 12]. Это стало основанием для использования препаратов данной группы не только у больных ПИД, но и при острой потере белка (в том числе гаммаглобулинов) в общеклинической практике. Так, существует множество примеров успешного применения ВВИГ в комплексной терапии при лечении тяжелых инфекций (пневмония, сепсис и др.), а также при тяжелых кровопотерях и ожогах, когда риск возникновения инфекционного процесса зачастую определяет прогноз пациента [9].

В течение последних десятилетий заместительная иммунотерапия ВВИГ доказала свою эффективность и у пациентов с вторичной гипогаммаглобулинемией. Кроме четырех состояний из этой группы, официально включенных в список показаний к ВВИГ, остается еще большой круг заболеваний, при котором ВВИГ используются не в соответствии с инструкцией по их применению. Плановое использование ВВИГ в качестве заместительной терапии изучается при таких заболеваниях, как тяжелые энтеропатии с потерей белка, нефротический синдром, неходжкинская В-клеточная лимфома, ВИЧ-инфекция, а также ятрогенная гипогаммаглобулинемия, вызванная приемом лекарственных средств (главным образом использованием анти-CD20 моноклональных антител, а также



привиджен®

- Первый и единственный ВВИГ*, стабилизированный пролином^{1,2}
- Готовый к применению 10% раствор ВВИГ¹
- Хорошо переносится^{1,2}
- Может храниться при комнатной температуре в течение 3-х лет¹
- Производится с применением нескольких инновационных методов очистки и 4-этапного процесса инактивации и удаления патогенных микроорганизмов¹



Совершенство в простоте

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

* ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН®

Иммуноглобулин человеческий нормальный в виде 10% раствора, содержит не менее 98% IgG. **Показания.** Заместительная терапия при: 1) первичных иммунодефицитах, таких как врождённые агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта-Олдрича; 2) множественной миеломе с тяжёлой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности вакцинации пневмококковой вакциной; 3) хроническом лимфоидном лейкозе с тяжёлой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности профилактической антибактериальной терапии; 4) врождённом синдроме приобретённого иммунодефицита человека у детей при наличии рецидивирующих инфекций; 5) гипогаммаглобулинемии у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Иммуномодулирующая терапия при: 1) идиопатической тромбоцитопенической пурпуре; 2) синдроме Гийена-Барре; 3) болезни Кавасаки; 4) хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатиях. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; повышенная чувствительность к гомологич-

ным иммуноглобулинам, особенно в очень редких случаях дефицита иммуноглобулина A (IgA), когда у пациента присутствуют антитела к IgA; гиперпролинемия. **Особые указания.** Только для внутривенного применения. Нельзя смешивать с другими лекарственными средствами и с 0,9% раствором натрия хлорида, разрешается разведение 5% раствором декстрозы. Следует тщательно соблюдать скорость введения препарата (максимально 12 мг/кг массы тела/мин). Раствор не содержит консервантов, после вскрытия содержимое флакона необходимо использовать в течение 24 часов. **Побочное действие.** В связи с внутривенным способом применения препарата нечасто возникали такие нежелательные реакции, как озноб, головная боль, лихорадка, рвота, аллергические реакции, тошнота, боль в суставах, снижение артериального давления и умеренные боли в спине. Редко возникали реакции гиперчувствительности с резким снижением артериального давления и в отдельных случаях анафилактическим шоком. Большинство нежелательных реакций были лёгкими или среднетяжёлыми. Установленные тяжёлые нежелательные реакции могут быть связаны со скоростью введения препарата.

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

Список литературы: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПРИВИДЖЕН®. Регистрационный номер ЛП-002452. 2. Stein MR, Nelson RP, Church J et al. Safety and Efficacy of Privigen, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2009; 29: 137-144.

Филиал ООО «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмБХ»

125167, Москва, Ленинградский пр., д. 39, стр. 80. Эл. почта: inforussia@cslbehring.com. Тел.: +7 (495) 788-52-89

УНИКАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ

Рекомендовано врачам-исследователям, аспирантам, редакторам медицинских изданий

РЕКОМЕНДАЦИИ по подготовке научных медицинских публикаций

Под редакцией С.Е. Бащинского, В.В. Власова



*В настоящем издании
собраны важнейшие
статьи и документы,
обобщающие современный
мировой опыт подготовки
научных медицинских
изданий*

Реклама

Приобрести книгу «**Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций**» можно в издательстве "Медиа Сфера"

Вы можете заказать книгу (только в пределах РФ) через интернет (www.mediasphera.ru)

Почтовый адрес издательства "Медиа Сфера":
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

По вопросам приобретения просим обращаться по адресу: 127238 Москва, Дмитровское шоссе, дом 46, корпус 2, издательство "Медиа Сфера"

- ОФОРМЛЕНИЕ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ
- ЭТИКА НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ
- ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ РАБОТЫ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЖУРНАЛОВ
- ОЦЕНКА КАЧЕСТВА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПУБЛИКАЦИЙ

Тел. отдела распространения:
(495) 482-4329, 482-0604
Факс: (495) 482-4312
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

глюкокортикостероидов и других иммуносупрессивных препаратов) [11, 13].

В качестве иммуномодулирующей терапии в высоких дозах ВВИГ успешно используются в неврологии, гематологии, ревматологии. Существуют работы, свидетельствующие об успешном применении ВВИГ при неврологических заболеваниях, не входящих в список официальных показаний к препаратам: мультифокальная моторная невропатия, миастения, некоторые паранеопластические нейропатии, рассеянный склероз, дерматомиозит и др. [10, 11]

В гематологии ВВИГ используются не только для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, но и в терапии других гематологических заболеваний: гемолитической болезни новорожденных, ассоциированная с ВИЧ тромбоцитопения, острая красноклеточная аплазия, острая гипогаммаглобулинемия (осложнение в результате малигнизации), неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения, посттрансфузионная пурпура [1, 11].

В ревматологии наибольший опыт использования ВВИГ накоплен в области их применения при болезни Кавасаки, где ВВИГ являются основным методом лечения. Однако есть данные об эффективном использовании ВВИГ при идиопатических воспалительных заболеваниях (полимиозит, дерматомиозит — ДМ, ювенильный ДМ и др.), системной красной волчанке, антифосфолипидном синдроме у беременных, васкулитах, ассоциированных с перинуклеарными антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [11, 14].

Парадоксально, что пациентов с вторичной гипогаммаглобулинемией и аутоиммунными заболеваниями намного больше, чем пациентов с ПИД. Но отсутствие достаточного количества данных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований не позволяет сделать четкие выводы об эффективности данной терапии в указанных клинических ситуациях. Тем не менее эти области являются очень перспективными для дальнейшего исследования с целью расширения списка показаний к применению ВВИГ.

ВВИГ широко представлены на российском рынке как зарубежными, так и отечественными препаратами. Как уже отмечалось, они имеют некоторые различия в процессах производства, которые обуславливают различную переносимость, особенно у больных с сопутствующей патологией (почек, сердечно-сосудистой, эндокринной и др.).

Однако основным отличием, позволяющим разделить препараты на две основные группы, является содержание белка в растворе (5% и 10%). До недавнего времени в России было только два представителя 10% ВВИГ — октагам («Octapharma») и гамунакс («Grifols Therapeutics Inc.»). Теперь в арсенале врачей появился третий, новый 10% ВВИГ от компании «CSL Behring» Привиджен.

Привиджен соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным ВВИГ, описанным выше. Вместе с тем он имеет ряд преимуществ по сравнению со своими аналогами [3]. Стабилизатором, используемым для изготовления препарата Привиджен, является L-пролин — аминокислота, которая всегда присутствует в человеческом организме, поэтому L-пролин не вызывает нежелательных побочных реакций со стороны нервной системы (даже в высоких дозах 2—5 г/кг) в отличие от глицина, при

введении которого в высоких дозах отмечены побочные неврологические реакции [3, 15]. Привиджен не содержит сахарозу или другие углеводные стабилизаторы, что делает его использование предпочтительным у пациентов с почечной недостаточностью [3, 16].

Кроме того, L-пролин в сочетании с низким рН позволяет снизить содержание димеров IgG до требуемого $\leq 12\%$ (по данным изготовителя, технологии производства препарата Привиджен позволяют поддерживать количество димеров на еще более низком уровне: 4,4—8%) [3].

Образование димеров и агрегатов молекулами IgG при хранении — серьезная проблема, с которой сталкиваются все производители современных препаратов. Это, как правило, обратимое явление, но усиливающееся с повышением концентрации IgG в растворе; оно связано с природной активностью ИГ. Однако при внутривенном введении повышенное ($>12\%$) число димеров и агрегатов молекул IgG может вызывать такие нежелательные явления, как головная боль, повышение температуры тела и гиперемия. В более ранних клинических работах показано, что меньшее содержание димеров в жидком ВВИГ способствует его лучшей переносимости и реже вызывает побочные эффекты [17]. L-пролин, будучи небольшой амфифильной физиологической молекулой, оказался способным защищать домены молекул IgG и, таким образом, эффективно противодействовать образованию димеров [3].

Сочетание L-пролина и низкого рН позволяет также хранить препарат в течение 36 мес (3 года) при температуре 2—25 °С без потери эффективности и ухудшения переносимости. Отсутствие необходимости соблюдения «холодовой цепи» позволяет минимизировать риск разрушения препарата в процессе транспортировки и дает врачу уверенность в том, что целостность молекулы не нарушена. В российских условиях это особенно важно, так как зачастую пациенты транспортируют препарат самостоятельно. Кроме того, это позволяет использовать препарат немедленно без нагревания при наличии экстренных показаний в гематологической и ревматологической практике [3].

Привиджен практически не содержит натрия — менее 1 ммоль/л. Это делает безопасным назначение лекарства пациентам с гипертонической болезнью и болезнями почек. Немаловажным является и физиологический уровень осмоляльности препарата — 320 мосмоль/кг [3].

Важное свойство препарата Привиджен — низкое содержание IgA (не более 0,025 мг/мл). С учетом, что большинство анафилактических реакций на введение ВВИГ связано с наличием у больного антител именно к IgA, это позволяет свести к минимуму риск развития анафилаксии у пациентов, получающих заместительную терапию ВВИГ [3].

В 2013 г. компанией CSL Behring была внедрена в производство препарата Привиджен уникальная программа IsoLo - скрининга донорской плазмы, позволяющая при помощи исключения из общего пула плазмы ~ 5 % доноров с высокими титрами анти-A-изоагглютинаина существенно понизить титр изоагглютининов в конечном продукте и тем самым уменьшить возможный риск гемолитических осложнений. А разработанный этой же компанией в 2014 г. новый дополнительный этап очистки — иммуноаффинная хроматография позволяет ещё более

Расчетное время, необходимое для введения 28 г ИГ (Модель пациента: масса тела 70 кг, доза ИГ 0,4 мг на 1 кг массы тела) при максимальной разрешенной скорости инфузии для современных ВВИГ

Показатель	ВВИГ			
	Привиджен 10%, Октагам 10%	Гамунекс 10%	Интрафект 5%	И.Г.Вена 5%
Максимальная скорость введения, мл на 1 кг массы тела в 1 ч	7,2	4,8	1,9	1,85
Расчетное время введения 28 г при максимальной скорости, мин	33,3	50	250	260

Примечание. Данные по препаратам взяты из официальных инструкций по медицинскому применению (Источник: www.grls.ru).

снижать титры анти-А и анти-В изоагглютининов, вплоть до минимально определяемых [24,25].

Внедрение новейших технологических разработок в производство препарата Привиджен позволило также обеспечить высокие показатели безопасности и чистоты. Помимо тщательного отбора доноров и проверки донаций в производственный процесс препарата также включены три механизма элиминации патогенов: инактивация вирусов при низком рН, нанофильтрация, порционирование преципитацией с глубинной фильтрацией. Эти три метода, включенные в 4-этапную систему очистки и концентрации ИГ, позволяют удалять как оболочечные, так и безоболочечные вирусы, а также прионы [3].

Высокая степень очистки препаратов ВВИГ имеет и большое клиническое значение. Помимо очевидных преимуществ в виде обеспечения безопасности и переносимости (чем выше степень очистки, чем больше механизмов и этапов задействовано в производстве, тем меньше риск возникновения нежелательных явлений), показательным здесь является сравнение максимальных скоростей введения.

Высокая скорость введения ВВИГ — практическое преимущество, позволяющее, с одной стороны, существенно сократить время инфузии (тем самым экономия время как самого пациента, так и медперсонала), и одновременно показатель качества продукта, напрямую зависящий от степени очистки при производстве — с другой. Очевидно, именно этим можно объяснить то, что при раз-

нице концентраций IgG в препаратах только в 2 раза (5% и 10% ВВИГ) для введения одной и той же дозы ИГ разница во времени введения при максимальной скорости может составлять 5 раз и более (при логически ожидаемой около 2 раз). Для сравнения в **таблице** приведены ориентировочные расчеты минимального времени, необходимого для введения различных препаратов ВВИГ на модели пациента с массой тела 70 кг и рекомендованной дозой ИГ 0,4 г/кг (требуемая доза для введения IgG 28 г): как видно, результаты могут значительно превышать ожидаемую двукратную разницу.

Привиджен имеет три формы выпуска во флаконах 100, 50 и 25 мл, что делает возможным персонализированный подход в выборе дозы у каждого пациента [3, 18].

Препарат Привиджен имеет один из самых широких спектров зарегистрированных показаний. Его эффективность и безопасность доказаны в зарубежных многоцентровых клинических исследованиях при таких заболеваниях, как ПИД у детей и взрослых [19–21], идиопатической тромбоцитопенической пурпуре [22]. Кроме основных показаний, разрешенных Европейским медицинским агентством, он также успешно изучался и в настоящее время официально рекомендован при ХВДП [23].

Таким образом, опираясь на данные зарубежных публикаций, можно отметить, что теперь и у нас в стране появился современный высокотехнологичный высокоэффективный и безопасный 10% ВВИГ Привиджен.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, Huebsch L, Hume H, McLeod A, Meyer R, Moltzan C, Nahirniak S, Nantel S, Pineo G, and Rock G. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions. *Transfusion Med Rev.* 2007;21(2) Suppl 1:S9-S56. doi:10.1016/j.tmr.2007.01.001.
- Кондратенко И.В., Заплатников А.Л., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? (Лекция). *Детская больница.* 2010;4:56-60. <http://www.rdkb.ru/files/file217.pdf>
- Привиджен. Монография по продукту
- Донюш Е. Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике. *Вопросы современной педиатрии.* 2011;2(10):49-63.
- Латышева Т. *Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ, IVIG) в клинической практике.* Пособие для врачей. Экон-Информ; 2009.
- Райнер Х. Бергер, Стефания М., Боде-Бергер, Юрген Ц., Фролих. Иммуноглобулины для внутривенного введения. *Medizinische kliniek.* 1995;9:520-526.
- Аллергология и иммунология. Национальное руководство, краткое издание.* Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-медиа; 2013.
- Kaveri SV, Maddur MS, Hegde P, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy. *Clin Exp Immunol.* 2011;164 Suppl 2:2-5. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04387.x.

9. Латышева Е.А., Латышева Т.В. Применение внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2013;1(10):26-30.
doi:10.15690/pf.v10i1.586.
10. Clinical Guidelines for immunoglobulin use. Second edition update. Department of Health. July 2011 http://www.ivig.nhs.uk/documents/dh_129666.pdf
11. AAAAI Position Paper: Use of IGIV — January 2005 <http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/IGIV-2005.pdf>
12. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin Replacement Therapy in Secondary Hypogammaglobulinemia. *Front Immunol*. 2014;5:626.
doi:10.3389/fimmu.2014.00626.
13. Elovaara A, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sorensen P, Udd B. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008;15:893-908.
doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02246.x.
14. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in Rheumatic Diseases. *Rheumatology*. 2015;54(3):383-391.
doi:10.1093/rheumatology/keu429.
15. Spycher MO, Kronthaler U, Dickneite G. Investigation of potential neurological effects of stabilizers used in immunoglobulin products for intravenous use: comparison of L-proline and glycine. Presented at the American College of Allergy, Asthma and Immunology, Dallas, Texas, USA, November 8 college of Allergy, Asthma
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy — United States, 1985—1998. *Morb Mortal Weekly Rep*. 1999;48(24):518-518i.
17. Spycher MO, Bolli R, Hodler G, Gennari K, Hubsch A, Spath P, Schnorf J. Well-tolerated liquid intravenous immunoglobulin G preparations (IVIGs) have a low immunoglobulin G dimer (IgG-dimer) content. *J Autoimmun*. 1999;96(Suppl. 1):96.
18. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Привиджен. Государственный реестр лекарственных средств: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=84899&t=
19. Stein MR, Nelson RP, Church JA, Wasserman RL, Borte M, Vermylen C, Bichler J, for the IgPro10 in PID study group. Safety and efficacy of Privigen, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2009;29(1):137-144.
doi:10.1007/s10875-008-9231-2.
20. Church JA, Leibl H, Stein MR, Melamed IR, Rubinstein A, Schneider LC, Wasserman RL, Pavlova BG, Birthistle K, Mancini M, Fritsch S, Patrone L, Moore-Perry K, Ehrlich HJ; US-PID-IGIV 10% Study Group. Efficacy, safety and tolerability of a new 10% liquid intravenous immune globulin [IGIV 10%] in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2006;26(4):388-395.
doi:10.1007/s10875-006-9025-3.
21. Hoffmann R, Lotichius P, Pfruender D. Efficacy and tolerability of polyvalent intravenous immunoglobulin (IVIG) PrivigenR — a multicenter noninterventional study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):AB141.
doi:10.1016/j.jaci.2009.12.554.
22. Robak T, Salama A, Kovaleva L, Vyhovska YI, Davies S, Mazzucconi MG, Zenker O, Kiessling P, for the International PrivigenR in ITP Study Group. Efficacy and safety of PrivigenR, a novel liquid intravenous immunoglobulin formulation, in adolescent and adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2009;14(4):227-236.
doi:10.1179/102453309x439773.
23. Leger J, De Bleeker J, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Mielke O, Tackenberg B, Shebl A, Bauhofer A, Zenker O, Merkies I. Efficacy and safety of Privigen in patients with inflammatory demyelinating polyneuropathy: a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripheral Nervous System*. 2013;18(2):130-140.
doi:10.1111/jns5.12017.
24. Siani B., Willimann K., Wymann S. et al. Isoagglutinin reduction in human immunoglobulin products by donor screening. *Biol Ther* 2014;4:15–26.
25. Hubsch A., EI Menyawi I., Siani B. et al. Isoagglutinin depletion in human immunoglobulin products: donor screening or a specific immunoaffinity chromatography step. Poster presented at the 16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) 29.10–01.11.2014, Prague, Czech Republic

Поступила 19.01.2016

Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта

Э.П. ЯКОВЕНКО¹, Н.А. АГАФОНОВА¹, А.Н. ИВАНОВ¹, А.В. ЯКОВЕНКО¹, М.А. АЛДИЯРОВА¹, Т.В. ВОЛОШЕЙНИКОВА², Ю.В. ГРИГОРЬЕВА², И.П. СОЛУЯНОВА³

¹ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУ КБ УДП РФ, Москва, Россия; ³ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия

Аннотация

Ребамипид является цитопротективным препаратом, который стимулирует продукцию эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка, тонкой кишке и ускоряет заживление эрозивно-язвенных повреждений, вызванных инфекцией *Helicobacter pylori* и приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Основные свойства ребамипида включают стимуляцию простагландинов и синтеза гликопротеинов слизи, ингибирование реактивных форм кислорода, воспалительных цитокинов и хемокинов и ингибирование активации нейтрофилов. В статье отражена способность ребамипида повышать эффективность терапии инфекции, вызванной *H. pylori*, уменьшать воспаление, в том числе после ее эрадикации, ускорять заживление язв и предотвращать прогрессирование пренеопластических повреждений.

Ключевые слова: ребамипид, желудочная цитопротекция, язвенная болезнь, простагландины, фактор роста, цитокины, *Helicobacter pylori*, НПВП-ассоциированная гастропатия, энтеропатия.

The cytoprotective drug rebamipide in therapy for inflammatory and erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract

E.P. YAKOVENKO¹, N.A. AGAFONOVA¹, A.N. IVANOV¹, A.V. YAKOVENKO¹, M.A. ALDIYAROVA¹, T.V. VOLOSHEINIKOVA², YU.V. GRIGORYEVA², I.P. SOLUYANOVA³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Clinical Hospital, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia, ³Amursk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Blagoveshchensk, Amursk Region

Rebamipide is a cytoprotective drug that stimulates the generation of endogenous prostaglandins in the gastric and small intestinal mucosa and accelerates the healing of erosions and ulcers caused by *Helicobacter pylori* infection and NSAID administration. The major properties of rebamipide include stimulation of prostaglandins and synthesis of mucus glycoproteins, inhibition of reactive oxygen species, inflammatory cytokines, and chemokines, and suppression of neutrophil activation. This paper shows the ability of rebamipide to enhance the efficiency of therapy for *Helicobacter pylori*-induced infection, to reduce inflammation, including that after infection eradication, to accelerate ulcer healing, and to prevent the progression of preneoplastic lesions.

Keywords: rebamipide, gastric cytoprotection, gastric ulcer, prostaglandins, growth factor, cytokines, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter pylori*-associated gastropathy, enteropathy.

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИПН — ингибиторы протонного насоса
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

СО — слизистая оболочка
СОЖ — слизистая оболочка желудка
ЦОГ — циклооксигеназа

Слизистая оболочка (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) постоянно подвергается воздействию экзогенных и эндогенных агрессивных субстанций, которые посредством различных механизмов способны вызывать ее повреждение. При этом в каждом биотопе пищеварительного тракта содержатся как общие, так и присущие только этому отделу факторы агрессии. Желудок является наиболее повреждаемым органом пищеварительной системы, и в то же время обладает самыми мощными цитопротективными механизмами, противостоящими факторам агрессии [1, 2]. Факторы агрессии присутствуют постоянно или поступают в желудок перорально и гематогенным путем, а также продуцируются непосредственно в слизистой оболочке желудка (СОЖ) при различных пато-

логических состояниях. К основным эндогенным внутрипросветным повреждающим субстанциям, с которыми СОЖ длительно контактирует, относятся свободные водородные ионы (H⁺), пепсин и забрасываемые в желудок желчь и панкреатические ферменты. Экзогенные внутрипросветные факторы поступают в желудок периодически, в различных сочетаниях и количествах. К ним относятся бактерии, в первую очередь *Helicobacter pylori*, вирусы, этанол, лекарственные вещества, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кортикостероиды, цитостатики и другие, пищевые компоненты (специи), а также слишком горячая и холодная пища. Гематогенные повреждающие факторы включают провоспалительные и вазоактивные медиаторы, продукты нару-

шенных метаболических процессов (мочевина, мочева кислота и др.), а также ряд токсичных веществ, поступающих в организм, минуя ЖКТ (вирусы, бактерии и их токсины, лекарственные вещества, химические субстраты, соли тяжелых металлов и др.). Под влиянием экзо- и эндогенных ксенобиотиков, а также ишемии в СО ЖКТ нарушаются метаболические процессы, что приводит к появлению новых биологических субстратов, оказывающих деструктивный эффект.

Механизмы действия факторов агрессии на СОЖ включают деграцию пристеночной слизи и повреждение поверхностного эпителия, падение трансмембранного потенциала поверхностного эпителия, способствующего обратной диффузии водородных ионов, индукцию синтеза провоспалительных веществ и субстратов окислительного стресса, снижение в СО содержания простагландинов и АТФ, активацию тканевых фосфолипаз и перекисного окисления липидов, нарушение кровотока и сосудистой проницаемости и др.

При воздействии различных факторов агрессии механизмы повреждения СОЖ нередко однотипны и в то же время имеют определенные различия (см. таблицу).

Основными факторами агрессии для СО кишечника являются патогенные бактерии и вирусы, нарушения нормального состава кишечного микробиома, деконъюгированные желчные кислоты, лекарственные препараты (НПВП, цитостатики и др.), этанол, раздражающие компоненты пищи, а также ряд патологических субстанций, поступающих гематогенным путем. Механизмы повреждения СО кишечника в значительной степени совпадают с желудочными и включают деграцию защитной слизи, прямое повреждение эпителия СО, индукцию синтеза провоспалительных веществ, снижение синтеза тканевых простагландинов и АТФ, повышение продукции субстратов окислительного стресса, сосудистой проницаемости, снижение кровотока, нарушение процессов регенерации эпителия и др.

Желудочная цитопротекция представлена большим спектром внутрипросветных и тканевых субстратов, взаимодействии которых обеспечивает целостность СОЖ и ее устойчивость к факторам агрессии. Защитный барьер желудка имеет 3 линии защиты [3]. Первая линия (слизистобикарбонатный барьер) включает гидрофобную слизь, желудочную секрецию бикарбонатов. Слизь представляет собой водонерастворимый гель, состоящий из гликопротеиновых полимеров, тесно прилегающих к поверхности

эпителиальных клеток, а также в ее состав входят IgA, лизоцим, лактоферрин и другие компоненты. Слой слизи защищает СОЖ от физических и химических воздействий, действия соляной кислоты и пепсина, бактерий вирусов и их токсинов. Вторая линия защиты СОЖ представлена покровным желудочным эпителием с тесными межклеточными соединениями, который чрезвычайно устойчив к обратной диффузии H^+ благодаря наличию на базолатеральных поверхностях клеток двух транспортных систем, удаляющих водородные ионы из СОЖ. В состав эпителиального барьера входят сульфгидрильные группы (глутатион- и тиолсодержащие протеины), которые являются мощными естественными антиоксидантами, а также ловушками для свободных радикалов водорода и кислорода. Определенная роль в поддержании второй линии защиты принадлежит компонентам врожденного и адаптационного (приобретенного) иммунитета (Толл-подобные рецепторы, антибактериальные пептиды, α и β -дефензины, IgA и др.), которые обеспечивают устойчивость СОЖ к внедрению патогенных бактерий, вирусов и их токсинов. Целостность данного барьера регулируется эндогенными факторами роста, одним из которых является трансформирующий α -фактор роста. Третья линия защиты включает нормальный кровоток, который способствует удалению H^+ , обеспечивает энергией метаболические процессы, поддерживает первую и вторую линии защиты, а также репаративные процессы в СОЖ. Кишечная цитопротекция за небольшим исключением сходна с желудочной и два компонента ее являются ведущими: в ответ на повреждающие факторы усиливается продукция слизи и простагландинов.

Уже давно стало аксиомой, что эрозивно-язвенные поражения развиваются при нарушении баланса между факторами агрессии и защиты СОЖ и двенадцатиперстной кишки [4, 5]. При этом ведущие механизмы формирования деструктивных нарушений в желудке определяются их этиологией. Наиболее частыми этиологическими факторами развития язв и эрозий в гастродуоденальной зоне, которые в первую очередь нарушают защитные свойства СО ЖКТ, являются персистенция *H. pylori*, прием НПВП, стрессовые ситуации с выраженными гемодинамическими расстройствами, дуоденогастральные рефлюксы. В этих условиях как повышенный, так и нормальный и даже сниженный уровень секреции H^+ оказывает агрессивный эффект на СОЖ. Основной целью терапии эрозивно-язвенных поражений является снижение факторов агрессии и повышение защитных свойств СО ЖКТ. Что касается подавления продукции соляной кислоты и соответственно активности пепсина этот вопрос решен однозначно: ведущая роль принадлежит ингибиторам протонного насоса (ИПН), которые блокируют H^+ , K^+ -АТФазу в секреторных каналах париетальной клетки и оказывают кислотодепрессивное действие независимо от механизма стимуляции ее продукции [6, 7]. Использование ИПН и непрерывное усовершенствование методов эрадикации *H. pylori* существенно повысили эффективность терапии и профилактики рецидивов язвенной болезни, ассоцииро-

Сведения об авторах:

Агафонова Наталья Анатольевна — к.м.н., доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Иванов Александр Николаевич — к.м.н., доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Яковенко Андрей Владиславович — к.м.н., доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Алдиярова Малика Абдулжатпаровна — к.м.н., докторант каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Волошейникова Татьяна Васильевна — зав. отд.-нием гастроэнтерологии ФГБУ КБ УДП РФ

Григорьева Юлия Васильевна — к.м.н., ординатор отд.-ния гастроэнтерологии КБ УДП РФ

Солуянова Ирина Петровна — к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии АГМА

Контактная информация:

Яковенко Эмилия Прохоровна — д.м.н., проф. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; e-mail: kafgastro@mail.ru

Ведущие механизмы повреждающего действия основных факторов агрессии на СОЖ

Механизмы повреждения СОЖ	Фактор агрессии					
	H ⁺	<i>H. pylori</i>	НПВП	желчные кислоты	этанол	ишемия СОЖ
Обратная диффузия H ⁺	+	+	+	+	+	+
Деградация защитной слизи, прямое повреждение эпителия СОЖ	+	+	+	+	+	+
Индукция синтеза провоспалительных веществ	—	+	—	—	+	—
Снижение синтеза тканевых простагландинов, АТФ	—	+	+	—	—	+
Активация тканевых фосфолипаз	—	+	—	—	+	—
Окислительный стресс	—	+	+	—	+	—
Повышение сосудистой проницаемости	—	+	+	—	—	+
Снижение кровотока	—	—	+	—	—	+
Нарушение процессов регенерации эпителия	+	+	+	+	+	—

Примечание. (+) — эффект доказан; (—) — эффект отсутствует.

ванной с *H. pylori*. В то же время остаются проблемы: при наличии низких защитных свойств СО гастродуоденальной зоны отмечается увеличение сроков рубцевания язв и эрозий, длительная персистенция воспалительного процесса и рецидивирование эрозивно-язвенных поражений после успешной эрадикации *H. pylori*, снижение эффективности антихеликобактерной терапии, развитие побочных эффектов и резистентности бактерии к антибиотикам. Возрастает также частота развития гастро- и энтеропатий, ассоциированных с приемом НПВП, и рефлюкс-гастрита [8]. В связи с этим возникает необходимость использования дополнительных методов терапии, направленных на восстановление цитопротективных свойств СО ЖКТ. В течение длительного времени в качестве цитопротекторов используются препараты висмута, реже — сукральфат, мизопростол и пентоксифиллин [9]. Каждый из препаратов имеет свои отличительные механизмы действия, показания к назначению и побочные эффекты [10].

С конца 80-х годов прошлого века в Японии и других странах в качестве цитопротектора широко используется ребамипид с химическим наименованием N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)аланин.

Проведенные в 90-х годах экспериментальные и клинические исследования, показали, что препарат дает цитопротективный и язвозаживляющий эффекты. В последующем при углубленных исследованиях оказалось, что механизм действия ребамипида многогранен и включает стимуляцию синтеза простагландинов и гликопротеинов в СО желудка и кишечника, связывание субстратов окислительного стресса, ингибирование продукции воспалительных цитокинов и хемокинов. Показано, что ребамипид стимулирует в СО ЖКТ синтез циклооксигеназы, факторов роста, экспрессию рецепторов простагландина E, а также снижает активность нейтрофилов и блокирует адгезию *H. pylori* [11].

Для уточнения влияния ребамипида на исходы инфекции *H. pylori*, скорость и качество рубцевания язв, частоту развития и течение ассоциированных с НПВП гастро-, энтеропатий, на желудочный онкогенез и воспалительные процессы в толстой кишке и в других органах проведен ряд экспериментальных и контролируемых клинических исследований.

Инфекция *H. pylori* и ребамипид. Фундаментальные проблемы, которые решались в процессе клинических и экспериментальных исследований, были следующие: может ли дополнительное к антихеликобактерной терапии назначение ребамипида редуцировать воспаление, в том числе после успешной эрадикации *H. pylori*, повлиять на скорость и качество рубцевания язв и профилактики их рецидивов, предупредить прогрессирование пренеопластических повреждений. Результаты клинического исследования, проведенного К. Nebiki и соавт. [12], подтвердили, что одновременное назначение ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в день и стандартной антихеликобактерной терапии существенно повышают частоту эрадикации *H. pylori*. В исследовании К. Nagata и соавт. [13] показано, что длительная терапия ребамипидом у пациентов с хеликобактерным гастритом, которым не проводилась эрадикационная терапия, приводила к существенному снижению степени выраженности нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации в СО антрального отдела и тела желудка, а также уровня гастрина в сыворотке крови. По данным К. Higuchi и соавт. [14], использование ребамипида оказалось эффективным в предупреждении рецидивирования язв у пациентов — носителей *H. pylori*.

Положительный эффект ребамипида при инфекции *H. pylori* опосредуется через ряд механизмов. Препарат блокирует адгезию *H. pylori* к желудочному эпителию, уменьшает продукцию интерлейкина-8 (ИЛ-8), ответственного за миграцию нейтрофилов и других клеток в зону воспаления в местах проникновения патогена. Ребамипид подавляет активацию нуклеарного фактора κ B, что приводит к блокаде продукции провоспалительных цитокинов и свободных радикалов [15]. Кроме того, установлено, что ребамипид предотвращает повреждение СОЖ, вызванные экзогенно вводимой мочевиной [16], и снижает проницаемость СОЖ для макромолекул, которая остается повышенной даже после успешной эрадикации *H. pylori*, являясь фактором риска формирования эрозий в ранней постэрадикационной фазе [17].

Скорость и качество рубцевания гастродуоденальных язв и ребамипид. Быстрое рубцевание язв необходимо во всех случаях, особенно если имеются язвы больших размеров, с осложнениями (кровотечение), выраженным болевым синдромом. Не менее важным является и качество

рубца. Частота рецидивов язв существенно возрастает при наличии в зоне рубца массивной воспалительной инфильтрации и при формировании незрелых регенерирующих желез. Эти изменения связаны с низкой концентрацией тканевых простагландинов и персистенцией *H. pylori* [18]. Многоцентровые двойные слепые контролируемые исследования показали положительное влияние ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в день продолжительностью от 4 до 12 нед на скорость и качество рубцевания язв, а также на частоту их рецидива. Это касается язв, ассоциированных с *H. pylori*, с приемом НПВП и стрессом, а также ран после эндоскопической подслизистой диссекции по поводу аденомы или раннего рака желудка [19].

Механизмы спазмолитического эффекта ребамипида связаны со способностью препарата стимулировать синтез простагландинов в СОЖ, которые оказывают гастропротективный и регенераторный эффект. В то же время препарат обладает и другими положительными свойствами, позволяющими быстро зарубцеваться язвам с образованием качественного рубца и предупредить их рецидивы. В частности, ребамипид увеличивает содержание гликопротеинов слизи — одного из важных факторов защиты СО ЖКТ [20], защищает клетки от повреждающего действия желчных кислот [21], повышает экспрессию эпидермального фактора роста и его рецепторов — стимуляторов пролиферации эпителия [22]. Способность препарата ингибировать воспалительную реакцию лежит в основе формирования качественного (с отсутствием выраженной лимфоидной и нейтрофильной инфильтрации и низким содержанием макрофагов) рубца и предупреждения рецидивов язв. Все указанное служит обоснованием для включения в противоязвенную терапию ребамипида, независимо от этиологии эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. При этом данный препарат дает локальный эффект на организм с отсутствием системной активности и существенных побочных эффектов [23].

Желудочный онкогенез и ребамипид. В исследовании *in vitro* с использованием клеточной линии рака желудка (AGS) ребамипид дозозависимо тормозил их пролиферацию за счет блокады белка, который поддерживает митоз и ингибирует апоптоз раковых клеток и дает преимущество для их выживания и роста [24]. Однако, что касается влияния препарата на предупреждение развития пре- и неопластических изменений СОЖ у пациентов, вопрос остается открытым и нуждается в дальнейшем изучении.

Ассоциированные с НПВП гастро- и энтеропатии и ребамипид. Частота выявления индуцированных с НПВП и аспирином повреждений СО ЖКТ существенно возрастает. Патогенез формирования гастро- и энтеропатий при использовании НПВП включает механизмы, независимые и зависимые от ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), участвующего в синтезе защитных простагландинов [5, 25]. Независимые механизмы связаны с местным повреждающим действием данных препаратов, которые разрушают тесные межклеточные соединения и свободно диффундируют в межклеточные пространства, а также проникают через мембрану эпителиальных клеток в цитоплазму, где накапливаются в очень высокой концентрации, вызывая локальные токсические эффекты, которые практически не зависят от ингибирования ЦОГ. Проникнув в СО ЖКТ, НПВП

стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, субстратов окислительного стресса, активацию нейтрофилов, тканевой эластазы. В результате в СО возникают подслизистые геморрагии, эрозии и язвы. В течение первых 2 нед от начала приема НПВП данный механизм повреждения СО является ведущим. В дальнейшем включаются механизмы, зависимые от блокады ЦОГ. В результате в СО ЖКТ снижается концентрация простагландинов, обладающих цитопротективным свойством, что приводит к нарушению кровотока, накоплению продуктов перекисного окисления липидов, подавлению секреции бикарбонатов, защитной слизи, сульфгидрильных компонентов и пролиферации клеток. Данные патологические процессы существенно снижают протективные свойства СО ЖКТ. Независимые от ингибирования ЦОГ ассоциированные с НПВП повреждения СОЖ могут быть предупреждены с помощью препаратов, заключенных в энтеросолюбильные оболочки или содержащих компоненты, связывающие соляную кислоту и/или пепсин. В то же время установлено, что в связи с широким использованием НПВП в кишечнорастворимой оболочке частота выявления повреждений СО тонкой кишки существенно выросла [26].

Известно, что основным фактором защиты СО тонкой кишки, как и желудка, является простагландин E₂, который регулирует кишечный кровоток, стимулирует секрецию слизи и регенерацию эпителия. Недавно показано, что в патогенезе индуцированных НПВП повреждений тонкой кишки ключевое значение принадлежит ингибированию ЦОГ-2 [27]. Экспериментальные исследования показали, что применение ребамипида одновременно с аспирином приводило к предупреждению повреждения плотных межклеточных соединений, восстановлению барьерных структур СО кишечника, снижению проницаемости кишечного барьера [28]. Результаты клинических исследований доказали, что ребамипид в дозе 300 мг/сут в виде монотерапии или в сочетании с омега-3 кислотами по сравнению с плацебо существенно снижал частоту развития индуцированных НПВП повреждений тонкой кишки [29].

Таким образом, ребамипид оказывает цитопротективный и противовоспалительный эффект на СО ЖКТ, который связан со способностью препарата стимулировать синтез простагландинов в СО, гликопротеинов слизи, повышать экспрессию эпидермального фактора роста и его рецепторов — стимуляторов пролиферации эпителия, уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-8, ответственного за миграцию нейтрофилов и других клеток в зону воспаления, а также хемокинов и свободных радикалов. Ребамипид повышает эффективность антихеликобактерной терапии, способствует разрешению воспаления в СОЖ, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*. Препарат увеличивает скорость рубцевания эрозивно-язвенных поражений СО ЖКТ, способствует формированию качественного рубца, предупреждает развитие ассоциированных с НПВП поражений СО ЖКТ. Ребамипид целесообразно использовать в дозе 100 мг 3 раза в день от 2 до 8 нед в комплексной терапии гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений, независимо от их этиологии, при хроническом рефлюкс-гастрите, а также для лечения и профилактики ассоциированных с НПВП повреждений СО ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Rose S, ed. *Gastrointestinal and Hepatobiliary pathophysiology*. Madison, Connecticut: Fence Greek Publishing, LLC; 1998.
- Whittle BJR. Protective mechanisms of the gastric mucosa. In Gustavsson S, Kumar D, Graham DY, eds. *The stomach*. Edinburgh, London, Madrid: Churchill Livingstone; 1992:81-101.
- Sol AH. Peptic ulcer and its complications. In Sleisenger M, Fordtrans JS, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia-London-Toronto-Monreal-Sydney-Tokyo; 2003.
- Григорьев П.Я., Яковенко А.В. *Клиническая гастроэнтерология*. 3-е издание. М.: МИА; 2004.
- Feldman M, Scharshmidt BF, Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. W.B. Saunders Company; 1998.
- Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Илларионова Ю.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С., Солюянова И.П. Ингибиторы протонной помпы в профилактике и терапии стрессовых язв. *Лечащий врач*. 2010;(2):52-55.
- Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Илларионова Ю.В., Агафонова Н.А., Лаврентьева С.А., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Краснолобова Л.П. Пантопрозол в терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2012;2:45-50.
- Кононов А.В. Гетерогенность воспалительного ответа в популяции при *Helicobacter pylori*-инфекции. *Педиатрия*. 2002;2(прил.):124-130.
- Prichard P, Walt R, Chapman R. *Drugs for the GUT. A practical guide to gastrointestinal and liver therapy*. London, Philadelphia, Toronto, Sydney: WB Saunders company limited; 1998.
- Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С., Иванов А.Н., Алдиярова М.А., Солюянова И.П., Анашкин В.А., Оприщенко И.В. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата. *Клиническая и экспериментальная диагностика*. 2006;2:56-60.
- Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y et al. 15th Anniversary of Rebamipide: Looking Ahead to the New Mechanisms and New Applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(1):S3-S11. doi:10.1007/s10620-005-2800-9.
- Nebiki H, Higuchi K, Arakawa T et al. Effect of rebamipide on *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer. *Dig Dis Sci*. 1998;(43):203-206.
- Haruma K, Ito M, Kido S et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47:862-867. doi:10.1023/a:1014716822702.
- Higuchi K, Arakawa T, Nebiki H et al. Rebamipide prevents recurrence of gastric ulcers without affecting *Helicobacter pylori* status. *Dig Dis Sci*. 1998;43:99S-106S.
- Kim H, Seo JY, Kim KH. Inhibition of lipid peroxidation, NFκB activation and IL-8 production by rebamipide in *Helicobacter pylori*-stimulated gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2000;45:621-628. doi:10.1023/a:1005474013988.
- Takaishi O, Arakawa T, Yamasaki K, Fujiwara Y, Uchida T, Tomiyama K, Watanabe T, Higuchi K, Fukuda T, Kobayashi K and Kuroki T. Protective effect of rebamipide against ammonia-induced gastric mucosal lesions. *Dig Dis Sci*. 1998;43:78s-82s.
- Matysiak-Budnik T, Thomas-Collignon A, Megraud F, Heyman M. Alterations of epithelial permeability by *Helicobacter* and IL-1β in vitro: protective effect of rebamipide. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1558-1566. doi:10.1023/a:1010664626431.
- Nebiki H, Atakawa T, Higuchi K, Kobayashi K. Quality of ulcer healing influences the relapse of gastric ulcers in humans. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12:109-114. doi:10.1111/j.1440-1746.1997.tb00393.x.
- Takayama M. Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5706-5712. doi:10.3748/wjg.v19.i34.5706.
- Ishihara K, Komuro Y, Nishiyama N et al. Effect of rebamipide on mucus secretion by endogenous prostaglandin-independent mechanism. *Drug Res*. 1992;42:1462-1466.
- Watanabe S, Wang X-E, Hirose M. et al. Effects of rebamipide on bile acid induced inhibition of gastric epithelial repair in a rabbit cell culture model. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(6):927-932. doi:10.1046/j.1365-2036.1996.105276000.x.
- Tarnawski A, Arakawa T, Kobayashi K. Rebamipide treatment activates EGF and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa. The molecular mechanism of its ulcer healing action. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12(suppl):A221.
- Naito Y, Yoshikawa T, Iinuma S et al. Local gastric and serum concentrations of rebamipide following oral administration to patients with chronic gastritis. *Arzneimittelforschung*. 1996;46:698-700.
- Tarnawski A, Pai R, Chiou S, Chai J, Chu E. Rebamipide inhibits gastric cancer growth by targeting survivin and Aurora-B. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;334(1):207-212. doi:10.1016/j.bbrc.2005.05.204.
- Hawkey C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut*. 2003;52(4):600-608. doi:10.1136/gut.52.4.600.
- Endo H, Sakai E, Higurashi T et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis*. 2012;44(10):833-838. doi:10.1016/j.dld.2012.05.016.
- Takeuchi K, Tanaka A, Kato S, Amagase K, Satoh H. Roles of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage. *Clin Chim Acta*. 2010;411(7-8):459-466. doi:10.1016/j.cca.2009.12.026.
- Mizoguchi H, Ogawa Y, Kanatsu K, Tanaka A, Kato S, Takeuchi K. Protective effect of rebamipide on indomethacin-induced intestinal damage in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(10):1112-1119. doi:10.1046/j.1440-1746.2001.02592.x.
- Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol*. 2013;49(2):239-244. doi:10.1007/s00535-013-0805-2.

Поступила 03.02.2016

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения: описание клинического случая

В.В. ЗАХАРОВ, Н.В. ВАХНИНА, Д.О. ГРОМОВА, А.В. ТАРАПОВСКАЯ

ФГБУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) представляет собой результат церебральной микроангиопатии, чаще всего вследствие неконтролируемой артериальной гипертензии. При этом головной мозг страдает вследствие повторных «немых» инфарктов и/или микрокровоизлияний без клинических проявлений инсульта и хронической ишемии мозга. Основным проявлением хронического прогрессирующего неинсультного сосудистого поражения мозга служат прогрессирующие когнитивные расстройства с преобладанием недостаточности концентрации внимания, снижения темпа познавательной деятельности, нарушением планирования и контроля при относительной сохранности памяти. Как правило, указанные расстройства сочетаются с изменениями в эмоциональной сфере в виде аффективной лабильности и депрессии. Приводится описание характерного клинического случая ХНМК, разбираются механизмы формирования неврологических симптомов, излагаются современные подходы к ведению подобных пациентов.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистые когнитивные нарушения.

Chronic cerebral circulatory insufficiency: A clinical case report

V.V. ZAKHAROV, N.V. VAKHNINA, D.O. GROMOVA, A.V. TARAPOVSKAYA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Chronic cerebral circulatory insufficiency (CCCI) is a result of cerebral microangiopathy, most commonly due to uncontrolled hypertension. In this case, the brain is affected due to recurrent silent infarcts and/or microbleedings without clinical manifestations of stroke and chronic brain ischemia. Progressive cognitive impairments with a preponderance of inadequate attention and lower rates of cognitive performance, with impaired planning and control abilities in relative preservation of memory serve as the main manifestation of chronic progressive non-stroke vascular lesion in the brain. The above impairments are generally associated with emotional changes as affective lability and depression. The paper gives an account of a characteristic clinical case of CCCI, analyzes the mechanisms for the development of neurological symptoms, and sets forth current approaches to managing these patients.

Keywords: chronic brain ischemia, dyscirculatory encephalopathy, vascular cognitive impairments.

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
ГБН — головные боли напряжения
ГМ — головной мозг
КР — когнитивные расстройства
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

МРТ — магнитно-резонансная томография
МС — метаболический синдром
СКН — сосудистые когнитивные нарушения
СОАС — синдром обструктивных апноэ во сне
ХНМК — хроническая недостаточность мозгового кровообращения

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК; син.: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, хроническое цереброваскулярное заболевание и др.) представляет собой одно из самых распространенных патологических состояний во взрослой неврологической практике. В последние годы произошла существенная ревизия взглядов на патогенез формирования хронических цереброваскулярных расстройств. Ранее основное внимание уделялось длительно существующей диффузной гипоперфузии головного мозга (ГМ) вследствие локальных стенозов крупных артерий и других механических препятствий кровотоку. В настоящее время установлено, что основной причиной развития хронического сосудистого неинсультного поражения ГМ является микроангиопатия, а в качестве механизмов такого поражения имеют значение не только хроническая ишемия ГМ, но и повторные острые нарушения мозгового кровообращения без клинических признаков инсульта — так называемые немые инфаркты и/или кровоизлияния [1—8].

Ревизия представлений о патогенезе имеет большое значение для выбора приоритетных направлений терапии ХНМК. Если раньше основное внимание уделялось вазотропной терапии с целью «расширения» артерий ГМ и увеличения его кровенаполнения, то в настоящее время во главу угла ставится профилактика повторных инфарктов мозга, устранение причины микроангиопатии (артериальной гипертензии — АГ, сахарного диабета и др.), коррекция дисфункции эндотелия и обеспечение нейропротекции [9—11].

Существенному изменению подверглись также представления о важнейших клинических проявлениях ХНМК. В прошлом ранняя диагностика ХНМК базировалась преимущественно на выявлении субъективных неврологических симптомов (головная боль, головокружение, шум в голове, повышенная утомляемость и т. д.) в сочетании с так называемой очаговой неврологической микросимптоматикой в виде повышения сухожильных рефлексов, анизорефлексии, легких дискоординаторных расстройств и

др. Однако последующая клиническая практика показала крайне низкую специфичность так называемых очаговых микросимптомов, которые обычно представляют собой ни что иное как часто встречающийся вариант нормы. Что касается головной боли, головокружения, шума в голове и повышенной утомляемости, то такие жалобы, действительно, встречаются у пациентов с ранними формами ХНМК, но они не связаны непосредственно с хронической ишемией ГМ, а имеют более сложный патогенез. По последним данным, в их основе лежат расстройства тревожно-депрессивного спектра, которые почти всегда сопровождают начальные стадии ХНМК. Показано, что инфаркты подкорковой локализации и диффузные изменения белого вещества ГМ могут вызывать синдром сосудистой депрессии, в рамках которой отмечаются разнообразные субъективные жалобы неврологического и соматического характера [12—17].

Однако тревожно-депрессивные расстройства сами не могут быть достаточным основанием для диагноза ХНМК. Самым надежным и воспроизводимым при повторных осмотрах клиническим коррелятом сосудистого поражения ГМ являются сосудистые когнитивные нарушения (СКН). В силу анатомо-физиологических особенностей кровоснабжения ГМ при микроангиопатии наиболее уязвимы подкорковые серые узлы и глубинные отделы белого вещества ГМ. Указанные церебральные образования играют ключевую роль в познавательном процессе. В дальнейшем именно динамика выраженности когнитивных расстройств (КР) может служить врачу индикатором прогрессирования основного патологического процесса и мерилем эффективности терапевтических мероприятий [7, 9, 18—20].

Приводим описание клинического случая.

Пациент П., 55 лет, по профессии инженер-строитель в частной компании. Жалуется на повышенную утомляемость при умственной работе, головные боли сдавливающего характера затылочно-теменной локализации, беспокойный ночной сон. Главная причина обращения — трудности, которые пациент в последнее время испытывает на работе (перестал справляться со своими обязанностями). С повышенными нагрузками пациент связывает головные боли и нарушения ночного сна.

Впервые головная боль, очень сильная в виде чувства ломоты в затылке, возникла 7 лет назад. Измеренное по этому поводу артериальное давление (АД) составило 150/100 мм рт.ст. По данным повторных самостоятельных измерений АД 140—150/80—100 мм рт.ст. В поликлинике по месту жительства назначен эналаприл по 10 мг 2 раза в день. В результате регулярного приема его в течение около полугода АД нормализовалось, исчезли головные боли, и пациент самостоятельно прекратил прием препарата и контроль АД. Полгода назад, после увеличения нагрузки на работе, головные боли возобновились. Присоединились также нарушения ночного сна: помимо трудностей засыпания, отмечает частые ночные пробуждения.

Со слов жены пациента, в последние 6 мес у него изменился характер: он стал более нервным, раздражительным, вспыльчивым, замкнутым, очень рассеян. Обращает внимание периодический сильный храп пациента во время ночного сна.

Анамнез жизни: всегда отличался хорошим здоровьем, помимо АГ других заболеваний не отмечалось. В семейном анамнезе: мать умерла в 73 года от инфаркта миокарда, отец — в 65 лет от рака пищевода. У матери пациента в последние годы жизни отмечался негрубый тремор в руках, однако выраженные двигательные затруднения отсутствовали, к врачам по этому поводу не обращалась.

Вредные привычки: в настоящее время пациент курит по 4—5 сигарет в день. Алкоголь употребляет 1—2 раза в месяц по 200—300 г крепких напитков. Имеется пристрастие к жирной и соленой пище.

При осмотре состояние удовлетворительное, положение активное. Питание повышенное: рост 169 см, масса тела 95 кг (индекс массы тела 33), окружность талии 108 см, что свидетельствует о наличии абдоминального ожирения. АД 140/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 80 уд/мин. Органы и системы без существенных отклонений, за исключением акцента II тона над аортой.

В неврологическом статусе: сознание ясное, в месте и времени ориентирован правильно, критика сохранена. Оживлены рефлексы орального автоматизма: хоботковый, ладонно-подбородочные рефлексы с двух сторон. Парезов нет, сухожильные рефлексы повышены, D=S, без расширения зон вызывания, патологический рефлекс Тремнера с двух сторон. Мышечный тонус в норме. Чувствительность интактна. При выполнении координаторных проб обращает внимания легкий интенционный тремор в левой руке.

Когнитивный статус: краткая шкала оценки психического статуса 28 баллов (норма). Видимых нарушений восприятия, речи, абстрагирования нет. Однако обращает внимания значительная замедленность при выполнении всех когнитивных тестов. Тест «цифры и буквы» (по инструкции нужно как можно быстрее провести карандашом линию от буквы к цифре, меняя буквы в алфавитном порядке, а цифры — в возрастающем), часть А — 70 с (норма до 60 с), Б — 160 с (норма до 90 с).

Оценка эмоционального статуса — по шкале Бека пациент набирает 17 баллов, что соответствует легкой депрессии.

Параклинические исследования: общий анализ крови и мочи, биохимический скрининг крови без отклонений. Липидный состав крови: липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) 4,5 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,1 ммоль/л, триглицериды 4,2 ммоль/л (гиперлипидемия IV типа).

На электрокардиограмме признаки гипертрофии миокарда. Ультразвуковое сканирование магистральных артерий головы: признаки утолщения комплекса интима—медиа, без гемодинамически значимых препятствий кровотоку.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) ГМ: единичные лакуны в области полосатых тел и таламуса с двух сторон, диффузные изменения белого вещества легкой степени выраженности (рис. 1).

Заключение: подкорковая артериосклеротическая лейкоэнцефалопатия (I.67.3). Синдром СКН умеренной выраженности. Хронические головные боли напряжения (ГБН). Эссенциальный тремор.

Пациент консультирован сомнологом: имеются клинические признаки синдрома обструктивных апноэ во сне (СОАС). Для верификации диагноза рекомендована полисомнография. Однако пациент воздержался от проведения данного метода исследования.

Назначена терапия: нолипрел 2,5 мг один раз в сутки утром, бисопролол 2,5 мг один раз в сутки, розувастатин 10 мг/сут, мексидол по 250 мг 3 раза в день. От назначения антидепрессантов принято решение воздержаться из-за крайне негативного отношения к ним пациента. Рекомендовано прекратить курение.

Повторная консультация через 3 мес: на фоне терапии АД в течение дня не превышает 120—130/70—80 мм рт.ст. Однако по утрам приблизительно 1—2 раза в неделю отмечаются подъемы АД до 140/90 мм рт.ст.

Общее самочувствие значительно улучшилось: возросла умственная работоспособность, меньше беспокоит утомляемость, головные боли также уменьшились по частоте, возникают не чаще 1 раза в неделю. Пациент стал более активен в повседневной

Сведения об авторах:

Вахнина Наталья Васильевна — к.м.н., доцент каф. нервных болезней и нейрохирургии

Громова Д.О. — врач, ст. лаборант каф. нервных болезней и нейрохирургии

Тараповская А.В. — врач, аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии

Контактная информация:

Захаров Владимир Владимирович — д.м.н., проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии; e-mail: zakharovenaar@gmail.com

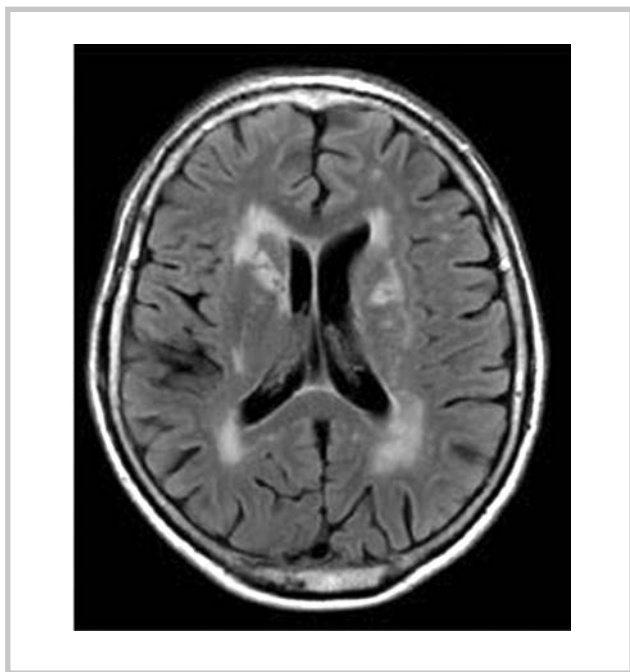


Рис. 1. МРТ пациента П., 55 лет. Перивентрикулярный лейкоареоз, единичные лакуны.

жизни. Однако сохраняются нарушения сна и повышенная раздражительность.

При повторном неврологическом осмотре: сохраняются рефлексы орального автоматизма, повышение сухожильных рефлексов, симптом Тренера, интенционный тремор справа. Повторное когнитивное тестирование: увеличение темпа познавательной деятельности, тест «Цифры и буквы», часть А — 56 с (норма), часть Б — 100 с (незначительное отклонение от нормы). При повторном исследовании эмоционального статуса несмотря на положительную динамику сохраняется легкая депрессия: по шкале Бека пациент набирает 12 баллов.

Комментарий. Представлен типичный пациент с начальной стадией ХНМК на фоне АГ и гиперлипидемии. Диагноз АГ у данного пациента впервые установлен за 7 лет до консультации неврологом. Поводом для измерения АД послужил сильный приступ головной боли. Как известно, среди неспециалистов бытует мнение, что повышение АД вызывает головную боль. На самом деле многочисленные отечественные и международные исследования свидетельствуют об отсутствии связи между уровнем АД и цефалгией [21–23]. Международная классификация головной боли (МКГБ) допускает две ситуации, когда головная боль может быть следствием АГ: острая гипертоническая энцефалопатия и быстрое повышение АД 160/120 мм рт.ст. [24]. Однако приступ цефалгии у нашего пациента не был связан ни с одной из этих ситуаций. Нам представляется более реалистичной обратная причинно-следственная связь: приступ первичной головной боли (мигрень или ГБН) у пациента с АГ вызвал рефлекторное повышение АД. Об отсутствии прямой связи головной боли и уровня АД свидетельствуют также последующие наблюдения: пациент еще несколько раз фиксировал аналогичные цифры АД без цефалгии.

После установления диагноза АГ пациенту назначена терапия, которая была эффективной. Несмотря на это, пациент самостоятельно прекратил лечение. Причиной тому послужило распространенное в российской популяции иррациональное предубеждение против любой медикаментозной терапии. Негативную роль сыграло отсутствие серьезной проблемы. Следует отметить, что отсутствие субъективной симптоматики не является чем-то исключительным для АГ; напротив, очень часто первым клиническим проявлением этого заболевания служат его тяжелые ос-

ложения в виде поражения сердца, ГМ, почек и других органов-мишеней.

У представленного пациента поражение органов-мишеней дебютировало через 7 лет от установления диагноза в виде хронической прогрессирующей цереброваскулярной недостаточности. Как отмечалось ранее, основным клиническим коррелятом безынсультного сосудистого поражения ГМ являются СКН, обычно сопровождающиеся снижением фона настроения (сосудистой депрессией). В нашем случае мы видим указанное типичное сочетание симптомов. Главной причиной обращения к неврологу были трудности концентрации внимания при умственной работе и повышенная утомляемость. При этом жалобы на трудности концентрации отражают КР, а утомляемость может быть связана как с когнитивными, так и с эмоциональными расстройствами. Согласно критериям МКБ-10 повышенная утомляемость является одним из 3 основных диагностических критериев депрессии (наряду с подавленным настроением и ангедонией).

По данным когнитивных тестов, у пациента отсутствуют выраженные расстройства памяти на текущие события, нет афазии, апраксии, агнозии. Ведущим когнитивным симптомом является брадифрения, т.е. замедленность познавательной деятельности. Выполнение наиболее чувствительного к этому симптому теста («цифры и буквы», часть Б, см. Приложение), оказалось почти в 2 раза большим по сравнению с возрастным нормативом. Такой тип КР отражает дисфункцию лобно-подкорковых структур и весьма специфичен для сосудистой патологии ГМ. В то же время наличие прогрессирующих расстройств памяти на текущие события, афазии, апраксии и агнозии более характерно для начинающейся болезни Альцгеймера. По выраженности мы расценили имеющиеся КР как умеренные, так как они отражаются в жалобах, подтверждаются с помощью специальных тестов, но не лишают пациента самостоятельности в повседневной жизни. Способность преодолевать когнитивный дефект и сохранять независимость в повседневных делах свидетельствует, что КР не достигают выраженности деменции. Дифференциальный диагноз между деменцией и умеренными КР имеет большое практическое значение, так как от него зависит дальнейшая терапевтическая тактика. У пациентов с деменцией препаратами первого ряда являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин, в то время как при умеренных КР — нейрометаболические и/или вазотропные препараты.

Эмоционально-поведенческие расстройства у нашего пациента представлены депрессией легкой выраженности, подтвержденной результатами анкетирования по шкале депрессии Бека. С высокой степенью вероятности можно предположить органический, а точнее сосудистый характер депрессии: она впервые возникла в возрасте старше 50 лет на фоне сосудистого заболевания (АГ), носит соматизированный характер, сочетается со значительно выраженными когнитивными симптомами [12, 13]. Депрессия в представленном случае носит легкий характер в соответствии с оценкой по шкале Бека и тем не менее существенно ухудшает качество жизни пациента и его коммуникацию с близкими людьми. Так, супругу пациента беспокоят изменения его характера и поведения, такие как раздражительность, нервозность и замкнутость.

С нашей точки зрения, именно изменения в эмоционально-поведенческой сфере являются предпосылками для формирования субъективных неврологических симптомов у нашего пациента в виде частых головных болей и трудностей засыпания. Головные боли соответствуют диагностическим критериям ГБН: они носят двусторонний, сдавливающий характер, достигают умеренной интенсивности, не сопровождаются фоно- и фотофобией. Так как головные боли отмечаются у нашего пациента больше 15 дней в месяц, их можно классифицировать как хронические ГБН [24]. Как известно, снижение фона настроения является основным фактором риска развития хронических ГБН.

Нарушения ночного сна у пациента также может частично объясняться имеющимися эмоционально-поведенческими расстройствами. («мысли о работе, которые все время крутятся в голове»). Однако имеющиеся клинические данные позволяют обсуждать также другую весьма серьезную причину инсомнии —

СОАС. Этот синдром в типичных случаях развивается у пациентов с избыточной массой тела и проявляется триадой симптомов: сильный храп, прерывистый ночной сон и повышенная дневная сонливость. Все указанные признаки имеются у пациента [25]. Для верификации диагноза обструктивных апноэ во сне применяется полисомнография. Однако пациент воздержался от этого метода исследования по причине его высокой стоимости и психологической неприемлемости для пациента возможного лечения (CPAP-терапия*). Тем не менее СОАС представляет собой серьезное заболевание, которое может усугублять или вызывать когнитивную недостаточность и существенно снижать эффективность терапии АГ. В представленном случае нарушения цикла сон—бодрствование непосредственно угрожают жизни пациента, так как лежат в основе повышенной сонливости во время управления автомашиной. Поэтому в дальнейшем планируется продолжить разъяснительную работу с пациентом и убедить его в необходимости диагностики и лечения нарушений дыхания во сне. Следует отметить, что СОАС представляет собой очень частое сочетанное заболевание у пациентов с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом (МС), особенно у мужчин. Значение этого синдрома нередко недооценивается, в то время как он серьезно ухудшает прогноз жизни. Поэтому при работе с пациентами с абдоминальным ожирением необходима врачебная настороженность в отношении нарушений дыхания во сне.

В неврологическом статусе пациента имеется так называемая очаговая микросимптоматика, которая традиционно служит основанием для диагноза дисциркуляторной энцефалопатии. В нашем случае она представлена оживлением рефлексов орального автоматизма, повышением сухожильных рефлексов, патологическим симптомом Тремнера и интенционным тремором с одной стороны. Однако наш опыт работы свидетельствует, что рефлексы орального автоматизма и повышение сухожильных рефлексов не всегда являются патологическими, но определяются у многих молодых и здоровых людей. То же можно сказать о симптоме Тремнера который, в отличие, например, от симптома Бабинского не всегда свидетельствует о дисфункции верхнего мотонейрона. Что же касается одностороннего интенционного тремора, то следует обратить внимание на семейный анамнез пациента. У матери пациента отмечался тремор рук в отсутствие других двигательных нарушений. Это может свидетельствовать о самом распространенном в популяции экстрапиримидном заболевании — эссенциальном треморе. Данное заболевание носит семейный характер и наследуется по аутосомно-доминантному типу. При этом большинство пациентов с эссенциальным тремором никогда не обращаются к врачу, так как амплитуда тремора невелика и он не мешает в повседневной жизни. Дрожание при эссенциальном треморе носит постурально-кинетический характер с интенционным компонентом. Следует подчеркнуть, что изолированный интенционный тремор в отсутствие других дискоординаторных расстройств не является достаточным основанием для диагностики поражения мозжечка. В нашем случае мы считаем более вероятным связать односторонний интенционный тремор с предполагаемым семейным заболеванием. Отсутствие связи «очаговой микросимптоматики» с сосудистым заболеванием ГМ косвенно подтверждается отсутствием динамики этих симптомов на фоне терапии. В то же время лечение способствовало некоторому регрессу КР и эмоциональных расстройств.

КР и эмоционально-поведенческие расстройства, специфические для хронического прогрессирующего сосудистого поражения ГМ, которые развиваются у пациента с неконтролируемой АГ, с нашей точки зрения, являются достаточным основанием для диагноза ХНМК. Однако точная верификация диагноза возможна только с использованием методов нейровизуализации — компьютерной рентгеновской томографии или МРТ. В представ-

ленном случае выполнена МРТ, которая полностью подтвердила диагноз. Наиболее специфичным для сосудистого поражения ГМ изменением на МРТ являются последствия инфарктов ГМ [3, 5, 8]. У нашего пациента выявлено несколько лакун (последствий лакунарных инфарктов) типичной локализации (подкорковые серые узлы). Следует отметить, что согласно современным исследованиям большинство лакунарных инфарктов развиваются без клинических признаков инсульта [3, 8]. Клиническим выражением повторных «немых» инфарктов ГМ служат, как и в нашем случае, прогрессирующие СКН и эмоциональные расстройства. Другой нейровизуализационный коррелят — диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) также выявлены у нашего пациента. Считается, что причиной формирования лейкоареоза является хроническая ишемия ГМ вследствие микроангиопатии [2, 6, 7]. Помимо «немых инфарктов» и лейкоареоза для ХНМК также весьма характерны микрокровоизлияния в подкорковых базальных ганглиях и глубинных отделах белого вещества [4]. Однако в нашем случае они отсутствовали.

В соответствии с МКБ-10 основной клинический диагноз сформулирован как подкорковая прогрессирующая сосудистая (артериосклеротическая) лейкоэнцефалопатия. Под этим термином понимается в первую очередь лейкоареоз, который развивается при хронической неконтролируемой АГ и обычно сочетается с повторными лакунарными инфарктами.

Лечение больных с ХНМК должно быть направлено на базисное сосудистое заболевание, а также на основные патогенетические звенья ишемии ГМ и наиболее важные клинические симптомы. Для лечения основного заболевания в представленном случае назначены комбинация периндоприла и индапамида. С учетом имеющейся тахикардии также назначены небольшие дозы бисопролола. Однако эффект указанной терапии оказался недостаточным: через 3 мес у пациента сохранялся повышенный уровень АД в утреннее время. Мы связываем это с вероятным СОАС, при котором ночная и утренняя АГ характеризуется относительной фармакорезистентностью. Успех дальнейшей базисной терапии во многом зависит от того, как точно будет соблюдать пациент рекомендации по диагностике и лечению предполагаемых нарушений дыхания во сне.

С учетом гиперлипидемии пациенту также даны соответствующие рекомендации и назначена терапия розувастатином, что привело к снижению уровня ЛНП до целевого (менее 3 ммоль/л).

В качестве основного препарата для патогенетической и симптоматической терапии ХНМК в представленном случае выбран мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) представляет собой молекулу эмоксипина с внедренной в ее структуру янтарной кислотой. Препарат оказывает выраженный антиоксидантный и мембранопротективный эффект. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что на фоне использования мексидола отмечается уменьшение активности основного индикатора окислительного стресса малондиальдегида и, напротив, увеличение содержания эндогенного «чистильщика» свободных радикалов — фермента супероксиддисмутазы. Препарат повышает устойчивость клеточных мембран к процессам свободнорадикального окисления, уменьшает вязкость и увеличивает текучесть мембран, активирует пре- и постсинаптические рецепторы, тем самым оптимизируя процессы синаптической передачи. Мексидол дает как прямой нейропротективный эффект, так и воздействует на форменные элементы крови, способствуя оптимизации микроциркуляции ГМ [26, 27].

Антиоксидантный эффект мексидола доказан в эксперименте при моделировании окислительного стресса введением глутамата — основной возбуждающей аминокислоты центральной нервной системы [26]. Важно подчеркнуть, что перекисное окисление липидов представляет собой универсальный конечный механизм поражения нейронов как при острой, так и при хронической ишемии ГМ, а также при нейродегенеративном процессе. При ишемическом поражении ГМ опосредованная глутаматом эксайтоксичность является важным звеном так называемого ишемического каскада.

* — от англ. continuous positive airway pressure — постоянное положительное давление в дыхательных путях.

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



В клинической практике с 1996 года



Препарат выбора №1*



Реклама



- 🧠 Оригинальный
этилметилгидроксипиридина сукцинат
- 🧠 Противоишемическое действие**
антигипоксанта́нный и антиоксидантный
эффекты
- 🧠 Патогенетический препарат в терапии
цереброваскулярных болезней***
- 🧠 Базовая терапия ишемического
инсульта****

* Назрда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации.

1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга».

** Погорельский В.Е., Арлыт А.В., Гавей М.Д. с соавт. «Противоишемические эффекты производных 3-оксипиридина при цереброваскулярной патологии». Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, № 5, с.15-17.

Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А. с соавт. «Эффективность препарата «Мексидол» при экспериментальной ишемии головного мозга». Вестник экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1.

*** МКБ10, I60-I69 Цереброваскулярные болезни.

**** Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга № 1740н от 29.12.12.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
эсклюзивный дистрибьютор лекарственных
препаратов ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»



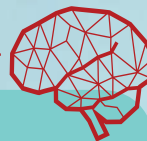


СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА® В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Нозология	Ампулы 50 мг/мл (2 мл и 5 мл), рекомендуемая суточная дозировка	Таблетки 125 мг, рекомендуемая суточная дозировка	Путь введения	Кратность приема и длительность терапии
Острый инфаркт миокарда	500–750 мг (10–15 мл)		5 сут. в/в (капельно или медленно струйно), затем в/м	на 3 приема, 2 недели
Ишемическая болезнь сердца		750 мг	per os	на 3 приема (по 2 таб. 3 раза в день), не менее 1,5–2 месяцев
Последствия перенесенного инсульта	200–250 мг (4–5 мл)		в/в (капельно или медленно струйно) или в/м	1 раз в сутки, 2 недели
		750 мг	per os	на 3 приема (по 2 таб. 3 раза в день), 1 месяц
Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия)	200–500 мг (4–10 мл)		в/в (капельно или медленно струйно) или в/м	на 1–2 приема, 2 недели
		750 мг	per os	на 3 приема (по 2 таб. 3 раза в день), 1 месяц
Когнитивные нарушения атеросклеротического генеза	200–250 мг (4–5 мл)		в/м	на 1–2 приема, 2 недели
		750 мг	per os	на 3 приема (по 2 таб. 3 раза в день), 1 месяц
Последствия черепно-мозговых травм	250–500 мг (5–10 мл)		в/в (капельно или медленно струйно) или в/м	на 1–2 приема, 2 недели
		750 мг	per os	на 3 приема (по 2 таб. 3 раза в день), 1 месяц
Вегето-сосудистая дистония, тревожные расстройства	200–250 мг (4–5 мл)		в/м	1 раз в сутки, 2 недели
		750 мг	per os	на 3 приема (по 2 таб. 3 раза в день), 1 месяц

За полной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.

При инфузионном способе введения Мексидол® следует разводить в 0,9% р-ре натрия хлорида. Струйно Мексидол® вводится медленно в течение 5–7 минут, капельно – со скоростью 40–60 капель в минуту. Максимальная суточная дозировка: р-р. - 1200 мг, таб. - 800 мг.

Предназначено для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций среди медицинских и фармацевтических работников.

В клинической практике мексидол зарекомендовал себя как высокоэффективный нейропротективный и нейрометаболический препарат при ХНМК, в восстановительном периоде ишемического инсульта, черепно-мозговой травмы и при других патологических состояниях. Так, в исследовании И.Н. Смирновой и соавт. [28] показано, что на фоне терапии мексидолом отмечается достоверный регресс субъективных неврологических симптомов дисциркуляторной энцефалопатии, таких как головокружение, нарушение сна, утомляемость, снижение памяти и настроения. Одновременно зафиксировано статистически значимое снижение концентрации гидроперекисей липидов и повышение резистентности липопротеидов клеточных мембран к свободнорадикальному окислению, что свидетельствует о патогенетическом эффекте препарата [28].

В Научном центре неврологии РАН проводилась сравнительная оценка эффективности мексидола при начальных стадиях дисциркуляторной энцефалопатией у пациентов с МС. Пациенты получали препарат внутривенно в дозе 500 мг/сут в течение 2 нед и затем внутрь в течение 2 мес. Указанная терапия способствовала достоверному регрессу по сравнению с контрольной группой выраженности нарушений равновесия и эмоциональных расстройств. Наряду с этим авторы отметили также снижение содержания ЛПНП в сыворотке крови. Следует отметить, что у нашего пациента также имелись МС и гиперлипидемия [29].

В исследовании Е.И. Чукановой и соавт. [30] 45 пациентов с диагнозом «хроническая ишемия мозга» получали мексидол в дозе 500 мг/сут в виде внутривенных инфузий в течение 2 нед и затем в той же дозе внутрь (по 2 таблетки 2 раза в сутки) в течение 2 мес. На фоне описанной терапии отмечены достоверное улучшение когнитивных функций и регресс нарушений равновесия. Важно подчеркнуть, что когнитивные нарушения и расстройства поструральной устойчивости являются основными клиническими коррелятами ишемических изменений белого вещества ГМ. Поэтому, вероятно, одновременное улучшение данных показателей на фоне терапии свидетельствует о патогенетическом эффекте мексидола при хронической патологии ГМ [30]. О благоприятном влиянии мексидола на когнитивные функции пациентов с ХНМК сообщают и другие авторы [31–33].

Важной особенностью терапевтического профиля мексидола является благоприятное воздействие на психоэмоциональную сферу пациентов. В большом числе исследований показано, что лечение мексидолом способствует регрессу выраженности депрессии, тревоги и астенических расстройств [30, 34, 35]. Как уже отмечалось, эмоционально-поведенческие нарушения почти всегда сопровождают СКН, будучи также закономерным следствием хронического диффузного ишемического поражения ГМ. Эмоционально-поведенческие нарушения существен-

но ухудшают качество жизни пациентов и лежат в основе таких симптомов дисциркуляторной энцефалопатии, как головная боль, несистемное головокружение и другие неприятные ощущения в голове.

Многочисленные клинические исследования и длительный опыт повседневного практического применения свидетельствуют о высокой безопасности и хорошей переносимости мексидола. Применение данного препарата не связано с существенными побочными эффектами, в том числе у пациентов пожилого возраста с сопутствующими хроническими заболеваниями [26–35].

У представленного пациента на фоне терапии мексидолом зафиксирован клинически значимый регресс выраженности СКН. При этом результат наиболее специфичного для цереброваскулярных расстройств диагностического теста «цифры и буквы» под влиянием лечения почти нормализовался. Этому соответствовали улучшение самочувствия пациента, существенное уменьшение выраженности таких субъективных симптомов, как головная боль и повышенная утомляемость. Однако при повторной консультации отмечена сохранность таких симптомов, как нарушения сна и повышенная раздражительность. Указанные симптомы, с нашей точки зрения, имеют эмоциональную природу в рамках так называемой сосудистой депрессии.

Наличие у пациента сосудистых эмоциональных расстройств, которые сохраняются при повторной консультации, обуславливает необходимость назначения антидепрессивной терапии. Однако представленный случай ярко иллюстрирует очень распространенное в российской популяции иррациональное предубеждение против назначения каких бы то ни было психотропных препаратов, которые, по мнению неспециалистов, вызывают «привыкание», «зависимость» и тяжелые побочные эффекты. Для преодоления этих абсолютно не основанных на реальных фактах мнений требуется большая и кропотливая разъяснительная работа лечащих врачей. В нашем случае она обязательно будет продолжена.

Таким образом, причиной хронического прогрессирующего сосудистого поражения ГМ в представленном случае была длительно существующая неконтролируемая АГ. Лейкоареоз, который сформировался на этом фоне, и единичные лакунарные инфаркты клинически проявлялись сочетанием СКН и эмоциональных расстройств. Лечение базисного сосудистого заболевания и патогенетическая антиоксидантная и нейропротективная терапия привели к значительному регрессу выраженности симптоматики. Эта терапия, безусловно, должна быть продолжена в дальнейшем для предотвращения повторных острых нарушений мозгового кровообращения и развития сосудистой деменции.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартынов А.И., Шмырёв В.И., Остроумова О.Д., Попова С.А., Боброва Т.А. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией. *Клиническая медицина*. 2000;6:11–15.
2. Pantoni L, Garsia J. Pathogenesis of leukoaraiosis. *Stroke*. 1997;28:652–659. doi:10.1161/01.STR.28.3.652
3. Желтишев Р.Р., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Ивашенко Р.А. Клиническое значение асимптомных инфарктов при цереброваскулярных заболеваниях и их связь с когнитивными нарушениями. *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. 2014;XLVI(2):8–12.
4. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Salman R Al-S, Warach S, Lauener LJ, Buchem MAV, Breteler MMB. Cerebral microbleeds: a field guide to the detection and interpretation. *Lancet Neurology*. 2009;8(2):1654–1674. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70013-4.
5. Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, Brien JO, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D. Age, hypertension and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and disability in the elderly) study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(5-6):315–322. doi:10.1159/000091536.
6. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001;6(2):10–16.
7. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001;6(3):10–19.

8. Желтишев Р.Р., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Ивашенко Р.А. Распространенность и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга. *Клиницист*. 2015;9(1):13-17. doi:10.17650/1818-8338-2015-1-13-17.
9. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*. 2007;12(5):45-50.
10. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных нарушений. *Consilium medicum. Неврология и ревматология*. 2015;1:5-10.
11. Захаров В.В., Громова Д.О. Диагностика и лечение хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2015;2:48-54.
12. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:915-922. doi:10.1001/archpsyc.1997.01830220033006.
13. Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;154:497-501. doi:10.1176/ajp.154.4.497.
14. Hama S, Yamashita H, Shigenobu M, Watanabe A, Kurisu K, Yamawaki S, Kitaoka T. Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *Eur Arch Psych Clin Neurosci*. 2007;257:149-152.
15. Teodorczuk A, Firbank MG, Pantoni L et al. Relationship between late-life white matter changes and development of late life depressive symptoms: 3 years results from the LADIS study. *Psychol Med*. 2010;40(4):603-610.
16. Firbank MJ, Teodorczuk A, van der Filler M, Gouw AA, Wallin A., Erkinjuntti T, Inzitari D, Wahlund L-O, Pantoni L, Poggesi A, Pracucci G, Langhorne P, O'Brien J, the LADIS group. Relationship between progression of brain white matter changes and late life depressive symptoms: 3 years results from the LADIS study. *Br J Psychiatr*. 2012;201(1):40-45.
17. Sneed JR, Culang-Reinlieb ME. The vascular depression hypothesis: an update. *Am J Ger Psychiatry*. 2011;19(2):99-103. doi:10.1097/JGP.0b013e318202fc8a.
18. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(2):13-17.
19. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврологический журнал*. 2004;2:30-35.
20. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006;11(Приложение 1):4-12.
21. Шварева И.С., Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Головные боли при гипертонической болезни. *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. 2002;8:4-10.
22. Алексеев В.В., Шварева И.С., Парфенов В.А., Рыжак А.А. Головная боль у больных артериальной гипертонией. *Клиническая геронтология*. 2001;5:3-9.
23. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексеев В.В. *Головная боль*. М.: Ремедиум; 2000:151.
24. Classification and diagnostic criteria for headache disorder, cranial neuralgias and facial pain. Headache classification committee of the international headache society. *Cephalalgia*. 1988;8(Suppl. 7):96.
25. Левин Я.И., Полуэктов М.Г. *Сомнология и медицина сна*. М.: 2013.
26. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013;12:126-129.
27. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011;11:35-41.
28. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Сулина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Нервные болезни*. 2006;1:33-36.
29. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова С.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;112(11):21-26.
30. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015;2:71-74.
31. Дроздова Т.В., Фитьмова О.А., Фитьмова А.А. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных нарушений в рамках хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека*. 2012;14:97-103.
32. Рубина С.С. Эффективность мексидола в лечении когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;Приложение 1:46-31.
33. Шетакаури С.А. Современные возможности антиоксидантной терапии и опыт лечения мексидолом больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;Приложение 1:156-158.
34. Дума С.Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. *Терапевтический архив*. 2013;12:100-105.
35. Антипенко Е.А. Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;3:49-54.

Поступила 26.01.2016

Приложение

Тест соединения цифр и букв. Taylor, Partington et al., 1944. (рекомендуется для ранней диагностики сосудистых когнитивных нарушений) (рис. 2).

Часть А. Положите перед пациентом тестовый листок (рис. 2, А), карандаш и скажите: «Посмотрите, пожалуйста, на этот лист бумаги. Здесь расположены цифры от 1 до 25. Ваша задача соединить их карандашом по порядку. От цифры «1» Вы должны вести линию к цифре «2», потом к «3» и так дальше, до 25. Старайтесь делать это как можно быстрее, так как это задание на время, но не пропускайте ни одной цифры». Когда Вы убедитесь, что пациент правильно понял инструкцию, включаете секундомер и начинаете задание. Если пациент пропускает цифру, его следует исправить, при этом секундомер не выключается. На цифре «25» выключите секундомер и зафиксируйте время.

Часть Б. Положите перед пациентом другой тестовый листок (рис. 2, Б) и скажите: «Теперь более сложное задание. На этом листке, как Вы видите, расположены не только цифры, но и буквы. Вы должны по порядку соединять цифру с буквой, потом букву с цифрой и так далее. Цифру «1» Вы соединяете с буквой «А», потом ведете линию к цифре «2», потом к букве «Б» и так далее, по порядку, до цифры «13», где написано «конец». Как и в первый раз, постарайтесь делать это как можно быстрее, но не пропускайте, ни букв, ни цифр». Включается секундомер и начинается задание. Как и в части А, если больной пропускает цифры или буквы, его следует поправить, не выключая секундомера. На цифре «13» секундомер выключается и фиксируется время.

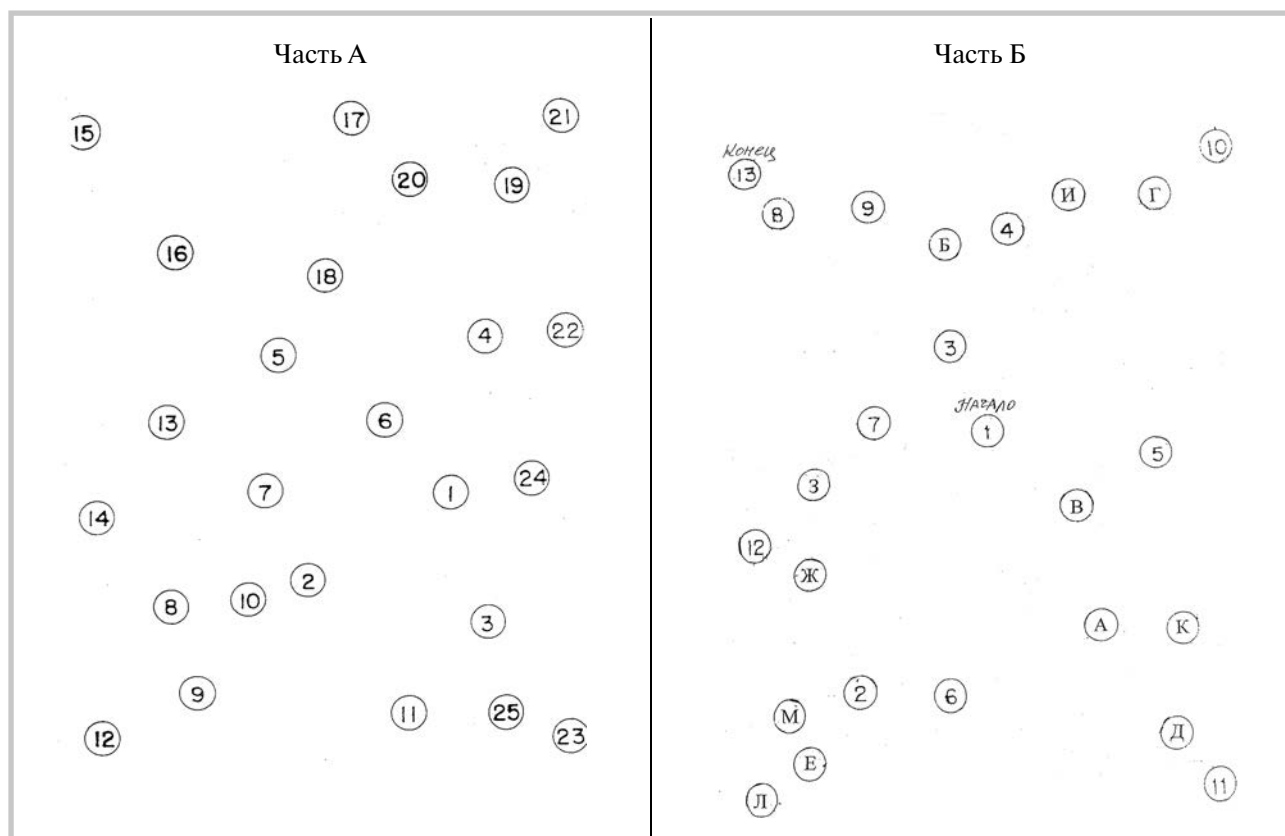


Рис. 2. Тест соединения цифр и букв.

Объяснения в тексте.

Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов — 2015 г.»

Т.С. ПЕРЕПАНОВА

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Статья «Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов — 2015 г.» посвящена обзору последних федеральных рекомендаций 2015 г. В обзоре уделяется внимание этиологии и патогенезу неосложненной инфекции нижних мочевых путей (НИНМП), приводятся данные последнего российского исследования возбудителей мочевой инфекции — ДАРМИС-2011, их резистентности к основным антимикробным препаратам. Раскрываются причины персистенции уропатогенной кишечной палочки — основного возбудителя НИНМП, создание внутриклеточных бактериальных сообществ в поверхностном слое слизистой оболочки мочевого пузыря, характерных для рецидивирующего цистита. Приводятся обоснованные схемы лечения и профилактики НИНМП и рецидивирующей НИНМП, как препараты первого ряда, так и альтернативные.

Ключевые слова: неосложненная инфекция мочевых путей, антибактериальная терапия, коллатеральный эффект.

The 2015 Federal Clinical Guidelines for Antimicrobial Therapy and Prevention of Infections of the Kidney, Urinary Tract, and Male Genitals

T.S. PEREPANOVA

N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

This paper reviews the latest federal guidelines published in 2015. Emphasis is placed on the etiology and pathogenesis of uncomplicated lower urinary tract infection (uLUTI). There are data of the last Russian Darmis-2011 study of urinary tract infection pathogens and their resistance to essential antibiotics. The paper reveals the causes of persistence of uropathogenic *Escherichia coli*, the main pathogen of uLUTI, and shows the occurrence of intracellular bacterial communities in the superficial layer of the bladder mucosa, which are characteristic of recurrent cystitis. There are justified treatment and prevention regimens using both first-line and alternative drugs for uLUTI and recurrent iLUTI.

Keywords: uncomplicated lower urinary tract infection, antibiotic therapy, collateral effect.

БЛРС — β-лактамазы расширенного спектра
ИМП — инфекция мочевых путей
ИНМП — инфекция нижних мочевых путей
ЛС — лекарственные средства
НИНМП — неосложненная ИНМП

РИМП — рецидивирующая (возвратная) ИМП
РИНМП — рецидивирующая ИНМП
СО — слизистая оболочка
ССВР — синдром системной воспалительной реакции
УПЕК — уропатогенная кишечная палочка

Рациональный выбор и эффективное применение лекарственных препаратов невозможны без достоверной и научно-обоснованной информации о них. Создание Российских национальных рекомендаций «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» инициировано в 2012 г. проблемной комиссией «Инфекции почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» Научного совета по «Уронефрологии» Российской академии медицинских наук, совместно с Российским обществом урологов и межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Рекомендации 2012 г. перизданы в 2014 г. с небольшими правками [1].

В 2015 г. изменилось не только название рекомендаций — «Федеральные клинические рекомендации», но в них внесено много правок. Это прежде всего связано с ключевыми вопросами стратегии и тактики лечебного и профилактического применения антимикробных средств с учетом экологического «коллате-

рального эффекта» применения антимикробных препаратов — селекция резистентных микроорганизмов, нежелательное развитие колонизации или инфекции мультирезистентными микроорганизмами. Внесены правки в раздел «Асимптоматическая бактериурия» — возможность персистенции непатогенных штаммов кишечной палочки в моче объясняет рекомендации — «не назначать антимикробные препараты при бессимптомной бактериурии в отсутствие клинических признаков инфекционно-воспалительного заболевания». В связи с новыми знаниями о патоген-

Контактная информация:

Перепанова Тамара Сергеевна — д.м.н., проф., зав. отд. инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии; 105425 Москва, 3-я Парковая, 51;
e-mail: Perepanova2003@mail.ru

незе изменился подход к ведению пациенток с рецидивирующим циститом — на первом месте стоят меры неантимикробной профилактики, и только при их неэффективности рекомендуется антимикробная терапия. Полностью переписан раздел по периперационной антибактериальной профилактике в соответствии с новой главой в Руководстве европейской урологической ассоциации. Впервые дано ранжирование урологических операций в плане опасности развития инфекционно-воспалительных осложнений.

После подготовки разделов все аспекты Федеральных рекомендаций 2015 г. были обсуждены и утверждены экспертами на специальных совещаниях.

Цель рекомендаций: представить современное состояние имеющихся знаний как согласованное мнение специалистов в этой области, чтобы помочь не только урологам, но и врачам других специальностей — терапевтам, семейным врачам, нефрологам, гинекологам, дерматовенерологам в их повседневной практике.

Методы: значительные аспекты по антимикробной терапии и профилактике урогенитальной инфекции структурированы в 6 разделов, отражающих наиболее важные проблемы в этой области. Эти разделы писали специалисты — урологи, клинические фармакологи, микробиологи и специалисты по интенсивной терапии и реанимации (д.м.н., проф. Т.С. Перепанова, д.м.н., проф. Р.С. Козлов, д.м.н., проф. В.А. Руднов, д.м.н., проф. Л.А. Сняжкова). В данных рекомендациях мы выделили разделы, отражающие современное понимание инфекционно-воспалительных процессов в мочевой системе, в частности понятия о неосложненной и осложненной инфекции мочевых путей (ИМП), инфекцию биопленок, уросепсис, бессимптомную бактериурию. В рекомендациях представлена также современная классификация мочевой инфекции, предложенная секцией по инфекциям в урологии Европейского общества урологов (ESIU) [2]. Авторы предлагают учитывать факторы риска приобретения мочевой инфекции (ORENУC). Актуальным разделом является «Уросепсис», патологический процесс, при котором клинические проявления локальной ИМП осложняются развитием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [3]. Знание критериев ССВР (температура тела выше 38 °С или менее 36 °С, частота сердечных сокращений более 90 уд/мин; число дыханий >20 в 1 мин или РаСО₂ менее 32 мм рт.ст.; лейкоциты крови >12·10⁹/л или <4·10⁹/л или незрелых форм >10%, гиперпродукция белков острой фазы воспаления) позволит врачам правильно оценить тяжесть состояния пациента и принять срочные меры по удалению очага инфекции (которым может быть не только абсцесс почки, но и инфицированный катетер, дренаж или стент) и начать интенсивную терапию. В рекомендациях большой раздел посвящен микробиологической структуре урогенитальной инфекции и больничных инфекционных осложнений; принципам антибактериальной терапии при урогенитальной инфекции.

При написании разделов авторы использовали не только источники литературы, но и ссылки онлайн. Исследования, взятые из источников, ранжированы в соответствии с уровнем доказательств и значимостью (силой) рекомендаций в соответствии с U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Health Care Policy and Research, 1992 [4].

Каждая глава обсуждалась неоднократно группой экспертов как по интернету, так и в живой дискуссии для достижения согласованного мнения и при необходимости в нее внесли обновления и изменения. После достижения согласованного мнения по каждому разделу все они были предоставлены в распоряжение всех экспертов и редакторов, вовлеченных в этот процесс. В финале все эксперты и редакторы собирались на специальных совещаниях, на которых вновь обсуждали все разделы, общую концепцию, дискутировали по рекомендациям, пока не было достигнуто окончательное согласованное мнение. После этого все материалы редактировались ответственными редакторами. Все разделы соответствуют принципам доказательной медицины и отражают достижение согласованного мнения [5].

В данной статье мы рассмотрим современные рекомендации по лечению и профилактике неосложненной инфекции нижних

мочевых путей (НИНМП), рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей (РИНМП), то с чем сталкиваются семейные врачи, терапевты, врачи общей практики в своей повседневной работе. К НИНМП относят цистит: острый, спорадический или рецидивирующий.

НИНМП — эпизод острой инфекции нижних мочевых путей (ИНМП) у пациентов (чаще женщин) в отсутствие нарушений оттока мочи из почек и мочевого пузыря, структурных изменений в органах мочевой системы и клинически значимых сопутствующих заболеваний, которые могут утяжелить ее течение или привести к неэффективности лечения.

К неосложненной инфекции относят и рецидивирующую (возвратную) инфекцию мочевых путей (РИМП), т.е. возникновение более 2 эпизодов НИМП в течение 6 мес или 3 эпизодов в течение 1 года [2].

Основным возбудителем НИНМП является уропатогенная *Escherichia coli*, которую выявляют у 75–90% пациентов. Реже возбудителями НИМП могут быть *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*. Этиологически значимым является постановки диагноза НИНМП, помимо клинических проявлений заболевания (дисурия; неотложные, частые позывы; боль над лоном; отсутствие в течение предшествующих 4 нед урологических симптомов), является наличие в моче лейкоцитов >10 в 1 мм³ или уропатогенов >10³ КОЕ/мл [2].

У 10–30% пациентов с клиническими проявлениями ИМП бактериурия не выявляется современными стандартными методами диагностики. Анаэробные бактерии, присутствующие в кишечнике в гораздо большем количестве, крайне редко вызывают инфекционные процессы в мочевом пузыре и почках. Необходимо также отметить, что хламидии, уреаплазмы не являются возбудителями цистита и пиелонефрита. Такие заболевания, как атрофический вагинит, инфекции, передаваемые половым путем (вызванные хламидиями, гонококками, герпес-вирусной инфекцией), а также кандидозный и трихомонадный вагинит, при которых также наблюдается учащенное мочеиспускание, не относятся к ИМП.

У детей наиболее частыми патогенными возбудителями также служат грамотрицательные микроорганизмы кишечной группы. Из них *E. coli* встречается в 90% случаев ИМП, а грамположительные микроорганизмы, в частности *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. — в 5–7%.

Восходящий путь инфицирования при неосложненной ИМП давно доказан многочисленными исследованиями [2, 6]. Уропатогенная кишечная палочка (УПЕК) колонизирует периуретру и влагалище, затем восходит по мочеиспускательному каналу в мочевой пузырь.

Важнейшим фактором вирулентности уропатогенных штаммов *E. coli* других микробов семейства *Enterobacteriaceae* следует считать их способность к адгезии к уротелию с помощью ворсинок 1-го типа (pili); ворсинок (pap); S-ворсинок (sfa); афимбриального адгезина-1 (afa1); антигенов полисахаридной капсулы микроба [7].

Ответная воспалительная реакция слизистой оболочки (СО) мочевого пузыря зависит от экспрессии рецепторов на ней — хемокиновые рецепторы, Toll-подобные рецепторы, распознающие ассоциированные с патогеном микробные соединения, запускающие сигнал для ответного «цитокинного каскада», — продукция про- и противовоспалительных цитокинов, интерферонов, хемокинов, привлечение новых нейтрофильных гранулоцитов из кровеносных сосудов через межклеточные щели в просвет мочевого пузыря и уничтожение уропатогенов [8].

Адгезия бактерий позволяет противостоять току мочи, скапливаться на поверхности СО мочевых путей. Она не только способствует колонизации, но также благоприятствует инвазии микроорганизмов в поверхностные клетки СО уротелия, формированию внутриклеточных бактериальных сообществ, в которых они могут персистировать в течение длительного времени, периодически вызывая обострения цистита — рецидивирующий цистит. Чем больше нарушены местные (иммунитет СО) и общие защитные механизмы организма человека, тем меньшая вирулентность бактерий способна привести к ИМП.

Чувствительность пациента к ИНМП обусловлена генетическими механизмами, которые контролируют врожденный иммунный ответ СО; более того, сама УПЕК способна модулировать воспалительный ответ уротелия [9].

Актуальной проблемой, связанной с лечением рецидивирующей ИНМП, является также рост резистентности уропатогенов к антимикробным препаратам. Данные, полученные в ходе последнего отечественного многоцентрового исследования по оценке динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в различных субпопуляциях пациентов (ДАРМИС, 2011 г.), в которое включены 987 внебольничных штаммов уропатогенов из 28 центров 20 городов России, Беларуси и Казахстана (из России в исследование включены 903 штамма), свидетельствуют о преимущественном положении *E. coli* в этиологической структуре внебольничных ИМП [10]. Доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 83,5%. При этом *E. coli* являлась возбудителем ИМП у 63,5% пациентов, а частота ее выделения существенно не различалась у пациентов с неосложненными (64,6%) и осложненными (62,1%) инфекциями. В целом частота выделения других возбудителей также значительно не различалась у пациентов с осложненными и неосложненными ИМП (табл. 1) [10].

Общепринято, что антимикробные препараты не должны применяться в качестве эмпирической терапии, если уровень резистентности к ним превышает 10–20% в популяции. Именно поэтому для определения возможности использования антимикробных препаратов различных групп в качестве эмпирической и этиотропной терапии ИМП данные, позволяющие определить изменения этиологии и резистентности возбудителей к ним, являются крайне необходимыми.

Полученные в ходе исследования (ДАРМИС, 2011 г.) результаты позволяют проанализировать частоту выделения резистентных штаммов возбудителей ИМП. И вполне естественно, что в связи с доминированием *E. coli* в этиологической структуре ИМП, наибольший практический интерес представляют прежде всего данные по суммарной устойчивости всех выделенных возбудителей семейства *Enterobacteriaceae* (табл. 2), особенно кишечной палочки.

Ввиду того что чувствительность уропатогенов, выделенных у пациентов с осложненными и неосложненными ИМП, несколько различается, данные по этим формам ИМП для *E. coli* приведены раздельно (табл. 3).

Выбор начального эмпирического режима терапии должен основываться на данных местного микробиологического мониторинга с учетом спектра возбудителей мочевой инфекции и уровня их резистентности к антибиотикам. При неосложненной ИМП выбор первого антибиотика определяется данными региональных или национальных бактериологических исследований [11]. По результатам последнего российского исследования ДАРМИС-2011 г., из пероральных препаратов наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали фосфомицин (98,4%), фуразидин калия (95,7%), нитрофурантоин (94,1%) и пероральные цефалоспорины третьего поколения (цефтибутен и цефиксим). В отношении же всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* активностью более 90% обладал только фосфомицин (91,5%).

Особую тревогу с практической точки зрения вызывает высокая частота продукции β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) — 13,3% среди всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* и 9,6% среди штаммов *E. coli*, что во многих случаях обуславливает необходимость пересмотра существующих алгоритмов эмпирической терапии ИМП. Предварительное лечение цефалоспорины третьего поколения и азтреонамом — независимый фактор риска продукции БЛРС *E. coli* и *Klebsiella* sp. Озабоченность вызывает также резистентность к фторхинолонам. Так, чувствительность *E. coli* составила 80,5% к налидиксовой кислоте, 84,1% к ципрофлоксацину и 84,7% к левофлоксацину. Чувствительность к хинолонам суммарно у всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* существенно не отличалась от таковой у *E. coli* и составила 79, 82,5 и 83,4% соответственно. Из-за коллатерального экологического эффекта, ведущего к селекции полирезистентных микроорганизмов не только тех, на которые направлен спектр действия этих антибиотиков, но и на другие ми-

Таблица 1. Структура возбудителей внебольничных ИМП, ДАРМИС-2011 (n=294)

Возбудитель	Частота выделения, %
<i>Escherichia coli</i>	64,63
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,50
<i>Enterococcus</i> spp.	6,46
<i>Staphylococcus</i> spp.	5,10
<i>Proteus mirabilis</i>	4,08
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,72
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,36
<i>Enterobacter</i> spp.	1,70
<i>Acinetobacter</i> spp.	1,02
<i>Morganella morganii</i>	1,02
<i>Candida</i> spp.	1,02

кроорганизмы, не входящие в спектр действия антибиотика, рекомендовано ограничение эмпирического применения фторхинолонов и цефалоспоринов в амбулаторной практике при лечении НИИМП, кроме специфических ситуаций [2].

Таким образом, при остром неосложненном бактериальном цистите препаратами выбора являются следующие:

- фосфомицин трометамол внутрь 3 г однократно или
 - фуразидина калиевая соль с карбонатом магния внутрь 100 мг 3 раза в сутки, 5 дней или
 - нитрофурантоин внутрь 100 мг 3 раза в сутки, 5 дней.
- Как альтернативная терапия рекомендуются:
- офлоксацин внутрь 200 мг 2 раза в сутки, 3 дня или
 - ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 раза в сутки, 3 дня или
 - левофлоксацин внутрь 500 мг 1 раз в сутки, 3 дня или
 - цефтибутен внутрь 400 мг 1 раз в сутки, 5 дней или
 - цефиксим внутрь 400 мг 1 раз в сутки, 5 дней.

Препаратами выбора при эмпирической терапии, т.е. без данных бактериологического анализа мочи от конкретной больной или не дожидаясь результатов этого анализа, являются антимикробные препараты, к которым, по данным современных исследований резистентности возбудителей мочевой инфекции, выявлен наименьший процент резистентных штаммов уропатогенов.

Альтернативными являются препараты, которые назначают при невозможности использовать препараты выбора. Для лечения острого неосложненного цистита мы рекомендуем применять препараты, используемые для лечения только этого заболевания. Применение фуразидина калиевой соли с магния карбонатом основным (фурамаг) при ИИМП обусловлено высокой чувствительностью основных уропатогенов (*E. coli* — 96,8%, *Enterococcus* spp. — 100%, *Staphylococcus* spp. — 100%; данные исследования ДАРМИС-2011), отсутствием выраженных побочных эффектов и влияния на облигатную микрофлору организма. В отличие от других нитрофуранов фурамаг создает более высокие концентрации действующего вещества в моче.

Рецидивирующая (неосложненная) ИИМП. По ведению пациентов с ИИМП общее мнение не найдено. Наличие 2 обострений цистита за 6 мес и/или 3 обострений в год расценивается как ИИМП. Лечение больных с ИИМП трудное, требующее исключения многих факторов, поддерживающих заболевание, как урологических, так и сопутствующих. В последнее время появляется все больше доказательств генетической предрасположенности, нарушений врожденного иммунитета СО, способности уропатогенной кишечной палочки обходить механизмы иммунного ответа СО [12]. Трудность лечения больных с ИИМП обуславливает необходимость поиска альтернативных методов профилактики, которые рекомендуют использовать в первую очередь; только при их неэффективности рекомендовано антибактериальное лечение [2].

Альтернативные методы лечения ИИМП. Альтернативными видами терапии могут быть иммуноактивная профилактика препаратом уро-ваксом — лиофилизат бактериального лизата 18

Таблица 2. Суммарная чувствительность штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от пациентов с ИМП (Россия, 2010—2011 гг., n=825)

Антибиотик	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	256	46,2	2,1	51,7
Ко-амоксиклав	32	65,6	18,9	15,5
Амикацин	8	97,3	0,2	2,4
Гентамицин	64	86,1	1,1	12,8
Имипенем	0,0625	99,9	0	0,1
Эртапенем	0,0625	99,8	0,1	0,1
Цефотаксим	256	87,6	0,4	12,0
Цефтазидим	8	90,1	1,8	8,1
Цефиксим	16	82,4	1,8	15,8
Цефтибутен	2	93,1	1,8	5,1
Цефепим	16	86,8	2,7	10,5
Налидиксовая кислота	512	79,0	0	21,0
Ципрофлоксацин	32	82,5	0,5	17,0
Левифлоксацин	8	83,4	1,6	15,0
Нитрофурантоин	128	76,8	8,6	14,5
Фосфомицин	32	91,5	0	8,5
Фуразидин калия	32	86,3	5,2	8,5
Ко-тримоксазол	128	74,7	0	25,3

Примечание. Здесь и в табл. 3: МПК₉₀ — минимальная подавляющая концентрация антимикробного препарата, при которой гибнет 90% исследуемых микроорганизмов. Ч — чувствительные, У/Р — условно резистентные, Р — резистентные.

Таблица 3. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с ИМП (Россия, 2010—2011 гг.)

Антибиотик	Неосложненные ИМП (n=190)				Осложненные ИМП (n=381)			
	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	256	60,5	2,6	36,8	256	52,0	2,9	45,1
Ко-амоксиклав	16	72,6	20,0	7,4	32	67,5	19,9	12,6
Амикацин	4	100	0	0	4	98,2	0,3	1,5
Имипенем	0,0625	100	0	0	0,0625	100	0	0
Эртапенем	0,0312	100	0	0	0,0312	100	0	0
Цефотаксим	0,125	97,9	0	2,1	256	87,9	0	12,1
Цефтазидим	0,5	96,3	0	3,7	4	91,9	2,3	5,8
Цефиксим	1	93,2	1,6	5,3	0,5	83,5	1,8	14,7
Цефтибутен	1	97,9	0,5	1,6	1	94,5	1,0	4,5
Цефепим	0,125	96,3	1,6	2,1	32	87,7	2,4	10,0
Налидиксовая кислота	512	86,8	0	13,2	512	77,2	0	22,8
Ципрофлоксацин	0,5	90,0	0,5	9,5	32	80,8	0	19,2
Левифлоксацин	1	90,5	1,1	8,4	8	81,1	1,3	17,6
Нитрофурантоин	32	94,7	2,1	3,2	32	93,7	3,9	2,4
Фосфомицин	4	98,9	0	1,1	4	97,9	0	2,1
Фуразидин калия	4	96,8	2,6	0,5	4	95,0	2,1	2,9
Ко-тримоксазол	128	77,4	0	22,6	128	74,8	0	25,2

штаммов кишечной палочки. Препарат активирует врожденный иммунный ответ СО и специфический иммунный ответ организма [13].

Препарат может применяться для лечения и профилактики рецидивов ИМП независимо от вида возбудителя. В остром периоде заболевания препарат назначают по одной капсуле ежедневно натощак в течение 10 дней как дополнительное лечение к антимикробной терапии до исчезновения симптомов. Для профилактики рецидивов ИМП уро-ваксом применяют по 1 капсуле утром натощак в течение 3 мес. С осторожностью может использоваться при беременности и лактации.

Из иммуноактивных препаратов возможно применение препарата генферон, содержащего интерферон- α_2 в, таурин и бензокаин. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследова-

нии показано, что использование генферона по 1 суппозиторию 1 000 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней с последующим переходом на поддерживающий курс по 1 суппозиторию 1 000 000 МЕ через день в течение 40 сут обеспечивает способность организма более адекватно реагировать на рецидив инфекции как на уровне местных защитных процессов, так и в результате системного иммунного ответа.

Из фитопрепаратов эффективно применение препарата канефрон Н. Это комбинированный препарат растительного происхождения, в состав которого входят трава золототысячника, корень любистока и листья розмарина. Препарат обладает мочегонным, противовоспалительным, спазмолитическим, антимикробным, сосудорасширяющим и нефропротекторным свойствами. Канефрон Н назначают взрослым внутрь по 50 капель или по

2 драже 3 раза в сутки. После купирования острой фазы заболевания следует продолжить лечение еще 2—4 нед; возможно применение до 3 мес непрерывно.

Альтернативным методом профилактики рецидивирующего цистита является также использование продуктов клюквы — клюквенный сок или экстракт ягод клюквы с витамином С в таблетированном виде (биодобавка монурель). Для профилактики рецидивирующего цистита рекомендована 1 таблетка в день 2 нед в течение 1 мес, всего 3 мес.

Профилактика рецидивов пробиотиками основана на микробном антагонизме. Вагинальные аппликации препаратов лактобактерий 1—2 раза в неделю уменьшают частоту и выраженность рецидивов НИМП. Однако имеются доказательные данные эффективности вагинального применения пробиотиков, содержащих только *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* RC-14. Препараты, содержащие *L. crispatus*, при вагинальных аппликациях также способствуют уменьшению частоты и выраженности рецидивов цистита [2].

Эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата могут использоваться для восстановления разрушенного гликозаминогликанового слоя СО мочевого пузыря не только у пациентов с интерстициальным циститом, лучевым циститом, гиперактивным мочевым пузырем, но и для профилактики рецидивов бактериального цистита.

У женщин в постменопаузе вагинальное (но не пероральное) применение эстрогенов (эстриол — крем, свечи) способствует профилактике рецидивов бактериального цистита, дизурии [2].

Антимикробная терапия РИНМП. Несмотря на то что в течение нескольких предыдущих лет разные руководства рекомендовали длительные курсы антибактериальной профилактики рецидивов ИМП, которая для ко-тримоксазола составляла от 2 до 5 лет, для других лекарственных средств (ЛС) 6—12 мес [1], в настоящее время выявлен коллатеральный экологический эффект длительного нерационального применения антибиотиков, особенно β-лактамов (аминопенициллинов, цефалоспоринов) и фторхинолонов. Этот эффект заключается в селекции полирезистентных микроорганизмов, причем устойчивых не только к ан-

тибиотикам, в спектр действия которых они входят, но даже к антибиотикам, в спектр действия которых они не входят [14]. Более того, длительный прием антимикробных препаратов в субингибирующих дозах приводит к селекции резистентных штаммов микроорганизмов, способствует образованию биопленки, развитию аллергических реакций, а после прекращения такого поддерживающего лечения примерно у 60% женщин в течение 3—4 мес отмечается рецидив инфекции.

Альтернативой является лечение при обострении ИМП полными курсовыми дозами антимикробных препаратов:

— фосфомицина треметамол 3 г одна доза, каждые 10 дней в течение 3 мес или

— фуразида калиевая соль в сочетании с магния карбонатом основным по 100 мг 2 раза 7 дней, или в зависимости от результатов бактериологического анализа мочи и чувствительности к антибиотикам:

— левофлоксацин по 500 мг 1 раз, 5 дней, или

— ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза, 5 дней.

При часто рецидивирующем цистите необходимо проведение урологического обследования.

По данным исследований, выполненных в НИИ урологии за последние 5 лет, хорошая и отличная бактериологическая эффективность фуразида калиевой соли с магния карбонатом основным (фурамаг) при острой и рецидивирующей НИМП продемонстрирована у 157 (98,1%) пациенток и лишь у 3 (1,9%) бактериологический эффект отсутствовал. Хорошая клиническая эффективность отмечена у 145 (92,35%) больных.

Только одна пациентка отметила головокружение на фоне приема фурамага, которое прекратилось после лечения, и 2 женщины жаловались на тошноту во время приема препарата, но не прекратили прием препарата. Остальные больные не отметили нежелательных побочных реакций во время терапии фурамагом. Аллергических реакций, связанных с приемом препарата, у пациентов не выявлено. Таким образом, переносимость препарата была отличной у 154 (98,1%) пациенток.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». М.; 2012.
2. Grabe M (Chair), Bartoletti R, Johansen BTE, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. *Guidelines on Urological Infections*. European Association of Urology; 2015.
3. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство. Москва: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2004.
4. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Health Care Policy and Research; 1992.
5. Urogenital infections. Ed. Kurt Naber, Anthony J. Schaeffer, Chris F. Heyns, Tetsuro Matsumoto, Daniel A. Shoskes, T.E. Bjerklund Johansen. *International Consultation on Urogenital Infections*, Stockholm, Sweden, March 2009; Ed. 2010, EAU.
6. Kunin CM. *Urinary Tract Infections: Detection, Prevention and Management*. 5th ed. Williams & Wilkins; 1997.
7. *Escherichia coli. Virulence Mechanisms of a Versatile Pathogen*. Ed. by MS Donnenberg. USA: Elsevier Science; 2002.
8. Roche N, Bergsten G et al. *Colonization of mucosal surfaces*. ASM press; 2005
9. Lutay N, Ambite I, Gronberg Hernandez J, Rydstrom G, Ragnarsdottir B, Puthia M et al. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. *J Clin Investigat*. 2013;123(6):2366-2379.
10. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа «ДАРМИС». Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010—2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(4):280-302.
11. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. *Антибактериальная терапия*. Практическое руководство под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова Москва; 2000
12. *Bacterial pathogenesis: a molecular approach*. Wilson BA, Salyers AA, Whitt DiD, Malcolm E. Winkler-3rd ed. 6. USA: ASM press; 2011.
13. *Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практикующих врачей*. Под ред. Лопаткина Н.А., Перепановой Т.С.. М.: Литтерра; 2012.
14. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Antimicrobial Stewardship Guidelines CID* 2007;44 (15 January) 159.

Поступила 20.01.2016

Поражение миокарда, ассоциированное с хроническим гепатитом С: клинические варианты и патогенетические звенья

Л.А. СТРИЖАКОВ, С.Ю. КАРПОВ, В.В. ФОМИН, Т.Н. ЛОПАТКИНА, Е.Л. ТАНАШУК, М.В. ТАРАНОВА

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Поражение сердца — одно из внепеченочных проявлений хронического гепатита С (ХГС). Представлены данные отечественных и зарубежных авторов о взаимосвязи ХГС и поражения миокарда. Обсуждаются различные патогенетические звенья (прямое воздействие вируса, иммунологические), через которые вирус гепатита С может индуцировать развитие миокардита и кардиомиопатий у больных ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, миокардит, кардиомиопатия.

Myocardial injury associated with chronic hepatitis C: Clinical types and pathogenetic components

L.A. STRIZHAKOV, S.YU. KARPOV, V.V. FOMIN, T.N. LOPATKINA, E.L. TANASHCHUK, M.V. TARANOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Heart injury is one of the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C (CHC). The paper gives Russian and foreign authors' data on a relationship between CHC and myocardial injury. It discusses different pathogenetic components (the direct effect of the virus, immunological components), through which hepatitis C virus can induce myocarditis and cardiomyopathies in patients with CHC.

Keywords: chronic hepatitis C, myocarditis, cardiomyopathy.

АФК — активные формы кислорода
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
ГКГ — главный комплекс гистосовместимости
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
ИЛ — интерлейкин
ИФН — интерферон
КМП — кардиомиопатия

КМЦ — кардиомиоцит
ПВТ — противовирусная терапия
СН — сердечная недостаточность
ХГС — хронический гепатит С
НСV — вирус гепатита С
NT-pro-BNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

Хронический гепатит С (ХГС) — актуальная междисциплинарная проблема. Хорошо изучены различные внепеченочные проявления ХГС, такие как смешанная криоглобулинемия, гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай, синдром Шегрена и др. Однако существует целый ряд системных проявлений, которые нуждаются в более тщательном изучении, в частности поражение сердца. При ХГС описаны миокардит, гипертрофическая (ГКМП) и дилатационная (ДКМП) кардиомиопатии, коронарит вследствие криоглобулинемического васкулита мелких сосудов сердца, аритмогенная дисплазия правого желудочка, аневризма левого желудочка, раннее развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца [1–6]. Возможно развитие цирротической кардиомиопатии (КМП), которая наблюдается при циррозах печени различной этиологии, в том числе вирусной. Развивается диастолическая дисфункция миокарда и синдром удлинённого интервала Q–T, выраженность которого увеличивается по мере нарастания декомпенсации функции печени [7–11]. Наконец, широко используемая противовирусная терапия (ПВТ) ХГС может сопровождаться кардиотоксичностью интерферона (ИФН), имеющей клинические особенности и нередко проявляющейся развитием декомпенсации деятельности сердца.

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (НСV), и поражение миокарда. Клинические проявления вирусного миокардита варьируют от стертых, латентных форм до ярких признаков миокардита с быстрым развитием застойной сердечной недостаточности (СН) [3–5, 12, 13]. Отечественными авторами предложен ряд признаков, обнаружение которых помогает в диагностике хронического миокардита [14–16]. К наиболее важным клиниче-

ским диагностическим признакам относят связь дебюта аритмии с перенесенной инфекцией; выявление диагностически значимого титра специфических антимиокардиальных антител (IgG >1:200) и антител к «кардиотропным» вирусам, признаки поражения проводящей системы сердца, зоны гипоперфузии миокарда по данным сцинтиграфии. «Золотым стандартом» диагностики миокардитов считается морфологическая диагностика — эндокардиальная биопсия миокарда.

Миокардит является одним из мало изученных внепеченочных проявлений ХГС [3, 4]. В клинике им. Е.М. Тареева описана серия наблюдений из 22 больных хроническим гепатитом вирусной этиологии с миокардитом, у 13 из которых диагностирован цирроз печени. Поражение сердца у 4 больных стало причиной летального исхода. В 3 наблюдениях на аутопсии выявлена картина хронического активного миокардита: обширные очаги лизиса кардиомиоцитов (КМЦ) с очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией; многочисленные продуктивные и продуктивно-деструктивные эндофлебиты; диффузный фиброз стромы; лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы. В одном случае диагностированы диффузный кардиосклероз, миокардиофиброз, диффузный склероз эндокарда. Особенностью двух других наблюдений явились выраженные изменения в проводящей системе сердца: волокна проводящей системы замурованы в грубоволокнистую фиброзную ткань, отмечены резко выраженная дистрофия и некролиз КМЦ. У этих больных наблюдались различные нарушения проводимости [4].

Первичные КМП представляют собой гетерогенную группу заболеваний миокарда различной этиологии. Наибольший интерес к проблеме миокардитов и КМП, ассоциированных с НСV-

инфекцией, отмечен у исследователей из Японии. Выявлена высокая распространенность HCV-инфекции у больных ГКМП, ДКМП и миокардитом [17–20]. При многоцентровом исследовании по программе Комитета по изучению идиопатических КМП в Японии, антитела HCV в сыворотке выявлены у 74 (10,6%) из 697 больных ГКМП и у 42 (6,3%) из 633 больных ДКМП, значительно превышая частоту обнаружения антител HCV у сопоставимых по возрасту доноров крови (2,4%) [20].

По данным А. Matsumori [1], у 113 больных ГКМП, HCV-инфекция диагностирована у 16 (14,1%), причем ни у одного из них не было семейного анамнеза по ГКМП. В 4 наблюдениях имелись указания на гемотрансфузии в анамнезе, у 10 больных определялся повышенный уровень трансаминаз в сыворотке, у 7 выявлен гепатоцеллюлярный рак. При морфологическом исследовании отмечены умеренная или выраженная гипертрофия правого и левого желудочков, фиброз различной степени и умеренная клеточная инфильтрация миокарда. РНК HCV генотипа 1b выявлена в сыворотке у 7 больных, РНК HCV в ткани миокарда — у 6, минус-цепи РНК HCV обнаружены в биоптатах сердца у 2 больных. Другая группа исследователей выявила антитела HCV у 18 (22,5%) из 80 больных ГКМП [21].

Многоцентровое исследование, проводимое научным комитетом по изучению КМП Всемирной федерации заболеваний сердца, ставило задачу выявления вирусных геномов энтеровирусов, аденовируса, цитомегаловируса и HCV в формалиновых срезах ткани сердца. Геном HCV выявлен в 2 (18%) из 11 биоптатов больных ДКМП и миокардитом в Италии и у 4 (36%) из 11 больных в США, у 2 из них выявлен миокардит и у 2 — аритмогенная дисплазия правого желудочка. Несмотря на то что метод выявления генома HCV в парафиновых (фиксированных в формалине) срезах менее чувствительный, чем в замороженных образцах, предполагается, что HCV-инфекция может быть более частой причиной ряда заболеваний миокарда, в первую очередь миокардита [22]. Показано также, что частота развития КМП, обусловленных HCV, варьирует в различных регионах мира и различных популяциях. Среди больных КМП в Канаде (Ванкувер) РНК HCV не обнаружена ни в одном из 24 образцов ткани сердца. Ряд европейских исследователей также высказываются против связи HCV-инфекции и заболеваний сердца [23].

В последние годы также изучается вопрос о взаимосвязи ХГС и уровня натрийуретических пептидов. Так, в крупном ретроспективном исследовании антитела к HCV выявлены у 59 (4,4%) из 1355 больных с СН неясной этиологии, что значительно превышало частоту HCV-инфекции в общей популяции (1,8%). Уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) в сыворотке у больных с СН и ХГС достоверно выше, чем у больных с СН без маркеров HCV ($p < 0,0001$) [24]. Интересным представляется исследование А. Antonelli и соавт. [25], которые выявили повышенный уровень NT-pro-BNP у 34% больных ХГС, в то время как в группе неинфицированных, сопоставимых по полу и возрасту, повышение данного лабораторного показателя отмечалось лишь в 6% наблюдений. Это может свидетельствовать в пользу субклинического поражения сердца у некоторых больных ХГС.

Генетические факторы и патогенетические звенья поражения сердца при HCV. Несмотря на то что в последнее время в литера-

туре описываются клинические наблюдения ДКМП и ГКМП, ассоциированных с HCV [1, 6, 18, 21]; механизм, посредством которого HCV приводит к их развитию, полностью не изучен. У ряда пациентов с ассоциированной с HCV КМП идентифицированы HLA- и не-HLA-гаплотипы, которые дают основание полагать, что фактором развития данного вида поражения сердца является генетическая предрасположенность. Так, в развитии ДКМП участвует α -фактор некроза опухоли (α -ФНО) — один из ключевых цитокинов, усиление синтеза которого наблюдается при HCV-инфекции [26].

Причиной миокардита, приводящего к ДКМП и СН, могут быть некоторые вирусы, обладающие тропизмом к миокарду [27, 28]. Считается, что в основе развития вирусного миокардита и прогрессирования его в КМП лежат механизмы смерти клетки в результате апоптоза, а также индуцированные вирусами иммунные реакции [29]. Предполагаемым иммунным механизмом является постоянное обновление иммунокомпетентных клеток и продуцируемых ими цитокинов [30, 31]. Среди всех цитокинов, участвующих в развитии и прогрессировании миокардита, наиболее важную роль играет α -ФНО [32–34]. Отдельные исследования показали, что имеется связь как между сниженной функцией миокарда и повышенной экспрессией α -ФНО, так и между концентрацией α -ФНО в плазме и миокарде у больных миокардитом [35] и ДКМП [36]. С помощью иммуногистохимического анализа установлено, что α -ФНО продуцируется КМЦ при вирусных миокардитах, ассоциированных с аденовирусом, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна—Барр, вирусами гриппа А и В, а также HCV [35, 37]. Отрицательный инотропный эффект α -ФНО обусловлен связыванием α -ФНО со специфическими рецепторами TNFR1 и TNFR2, которые экспрессируются на мембране КМЦ [38]. Также вероятно, что α -ФНО ингибирует кальциевые каналы L-типа, что приводит к снижению систолической функции миокарда [39]. Другим механизмом, посредством которого α -ФНО влияет на миокард, является стимулирование продукции оксида азота (NO), который оказывает отрицательное инотропное действие на миокард, действуя как эндогенный ингибитор и фактически уменьшая положительный инотропный ответ на β -адренергическую стимуляцию [40].

Некоторые гены, например гены системы HLA, причастны к клиренсу и персистенции HCV-инфекции [41]. В нескольких исследованиях сообщалось, что ДКМП и ГКМП ассоциируются с некоторыми аллелями системы HLA. Так, у инфицированных HCV пациентов, у которых развивается ДКМП, более часто выявляются гаплотипы HLA-DPB1*0901 и HLA-DRB1*1201, а у инфицированных HCV пациентов с ГКМП — гаплотипы HLA-DRB1*0901 и DQB1*0303 [1, 42]. По данным других авторов, развитие ДКМП, ассоциированной с HCV, наиболее отчетливо коррелирует с аллелями не-HLA-генов, чем с генами системы HLA [43]. Таким образом, pilotные исследования демонстрируют, что имеется генетическая предрасположенность к развитию поражения миокарда у пациентов с ХГС (рис. 1).

По данным N. O'Garra и соавт. [44], в печени развивается выраженный CD4⁺ Th1 клеточный ответ, наиболее вероятно индуцируемый интерлейкином (ИЛ) 12, ИФН- α и ИФН- β , которые продуцируются моноцитами, нейтрофилами и макрофагами после стимуляции Toll-like-рецепторов HCV производными продуктами. Если определенные гаплотипы кодируют молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II класса с более высоким сродством к производным пептидам HCV, то их функция как молекул, презентующих антигены клеткам Th1 CD4⁺, повышается. После активации клетки Th1 CD4⁺ продуцируют ИФН- γ , который активирует макрофаги к продукции провоспалительных цитокинов [44]. Главными цитокинами, продуцируемыми макрофагами, являются ИЛ-1 и α -ФНО [45], которые могут приводить к обновлению иммунных клеток и высокой концентрации α -ФНО в миокарде.

Контактная информация:

Стрижаков Леонид Александрович — д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии; e-mail: strizhakov76@mail.ru

Сведения об авторах:

Карпов Станислав Юрьевич — к.м.н., с.н.с. НИО Здоровьесберегающие технологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Фомин Виктор Викторович — д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, проректор по лечебной работе

Лопаткина Татьяна Николаевна — к.м.н., доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Танащук Елена Львовна — к.м.н., с.н.с. НИО Здоровьесберегающие технологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Таранова Марина Владимировна — к.м.н., доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

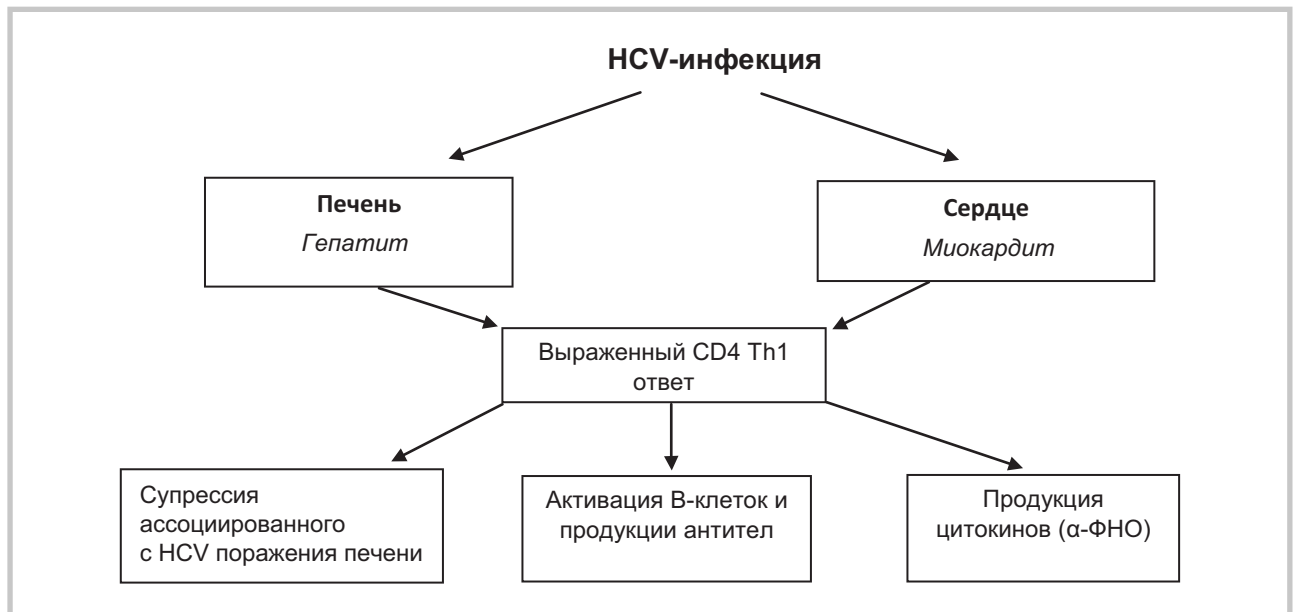


Рис. 1. Генетическая предрасположенность к поражению миокарда при НCV-инфекции.

Другим механизмом, посредством которого гаплотипы HLA могут влиять на развитие ДКМП, ассоциированной с НCV, в контексте α -ФНО является так называемая неклассическая функция клеток ГКГ II класса, т.е. их роль в качестве сигнальных трансдукционных молекул, активируемых суперантигенами в клетках некоторых типов [46, 47]. Суперантигены являются протеинами бактериального или вирусного происхождения, которые активируют до 20% Т-клеточной популяции путем одновременного связывания Т-клеточных рецепторов и молекул ГКГ II класса, что приводит к массивному высвобождению цитокинов, которые секретируются как Т-клетками, так и антигенпрезентирующими клетками [48–50]. В контексте полиморфизма HLA предполагалось, что они принимают непосредственное участие в исходе, к которому приводит продукция цитокинов, стимулируемая суперантигенами [51, 52]. Можно предположить, что определенные гаплотипы HLA кодируют эпитопы молекул ГКГ II класса с высоким сродством к производным НCV суперантигенам или антителам, а это ведет к чрезмерной продукции цитокинов, в частности α -ФНО. Более активное обновление иммунных клеток может привести у генетически предрасположенных инфицированных НCV пациентов к развитию миокардита и впоследствии к ДКМП. Следует отметить, что часто при ассоциированном с НCV хроническом активном миокардите у пациентов отмечался нормальный уровень активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови вплоть до формирования терминальной стадии СН [53].

Развитие и прогрессирование вирусного миокардита, в том числе у больных ХГС, осуществляется через различные патогенетические звенья (рис. 2): 1) прямое действие вируса на миокард; 2) не прямое (иммунологическое) действие; 3) смерть клеток в результате апоптоза.

Воздействие НCV на миокард. Ряд исследователей указывают на возможность прямого воздействия НCV на миокард. Показано, что НCV реплицируется в миокарде, о чем свидетельствует выявление там негативных цепей РНК [53–55]. Механизм, посредством которого протеин НCVcore вызывает повреждение миокарда, остается неясным; однако он может быть сходным с механизмом поражения печени. Показано, что изменения в структуре рецепторов TNFR1, вызываемых протеином НCVcore, повышают чувствительность клеток к цитолизу, опосредованному α -ФНО [56]. Кроме того, протеин НCVcore вызывает дисфункцию митохондрий, что приводит к развитию окис-

лительного стресса клеток печени [57, 58]. Фактически, протеин НCVcore ограничивает свое действие в митохондриях, в частности он взаимодействует с наружной мембраной митохондрий, повышает поглощение кальция митохондриями и вызывает окисление глутатиона, что приводит к дальнейшему повышению продукции АФК [59, 60]. Повышение образования АФК инициирует продукцию α -ФНО [61], который, как отмечено ранее, оказывает отрицательное инотропное действие на миокард. В некоторых ранее проводимых исследованиях продемонстрировано, что у пациентов с острой и хронической СН, развившихся в исходе КМП, в миокарде определяется повышение выработки АФК [62, 63].

К тому же ряд исследований на животных подтверждают роль протеина НCVcore в развитии КМП. В частности, развитие КМП наблюдалось у трансгенных мышей, носителей гена *HCVcore*, в возрасте 12 мес. Гистологический анализ миокарда этих мышей выявил гипертрофию КМЦ, кардиальный фиброз, дезорганизацию, дефицит и лизис миофибрилл, вакуолизацию и деформацию ядер, повышенное количество митохондрий неправильной формы [55], что убедительно подтверждает определяющее действие протеина НCVcore на развитие КМП, ассоциированной с НCV.

Непрямой иммунологический механизм поражения миокарда включает вовлечение в патологический процесс В-клеток, Т-клеток и макрофагов. Участие В-клеток в КМП, ассоциированной с НCV, предположено в результате обследования 3 пациентов с ассоциированным с НCV миокардитом, ответивших на иммуносупрессивную терапию. В сыворотке крови этих больных выявлены антитела к миокарду, что дало основание предполагать иммунологический механизм повреждения клеток. В дальнейшем подтверждение иммуноопосредованного механизма КМП, ассоциированной с НCV, было основано на эффективности иммуносупрессивных препаратов (преднизолон и азатиоприн), терапия которыми привела к нормализации размеров камер сердца и регрессу признаков СН, несмотря на продолжающуюся персистенцию НCV [54].

Прямой и непрямой механизмы развития ДКМП, ассоциированной с НCV, связаны со смертью клеток через апоптоз. Благодаря способности повышать продукцию АФК, протеин НCVcore может инициировать митохондриальный путь апоптоза. АФК могут вызывать диссоциацию цитохрома С на внутренней мембране митохондрий, что приводит к активации каспаз, ре-

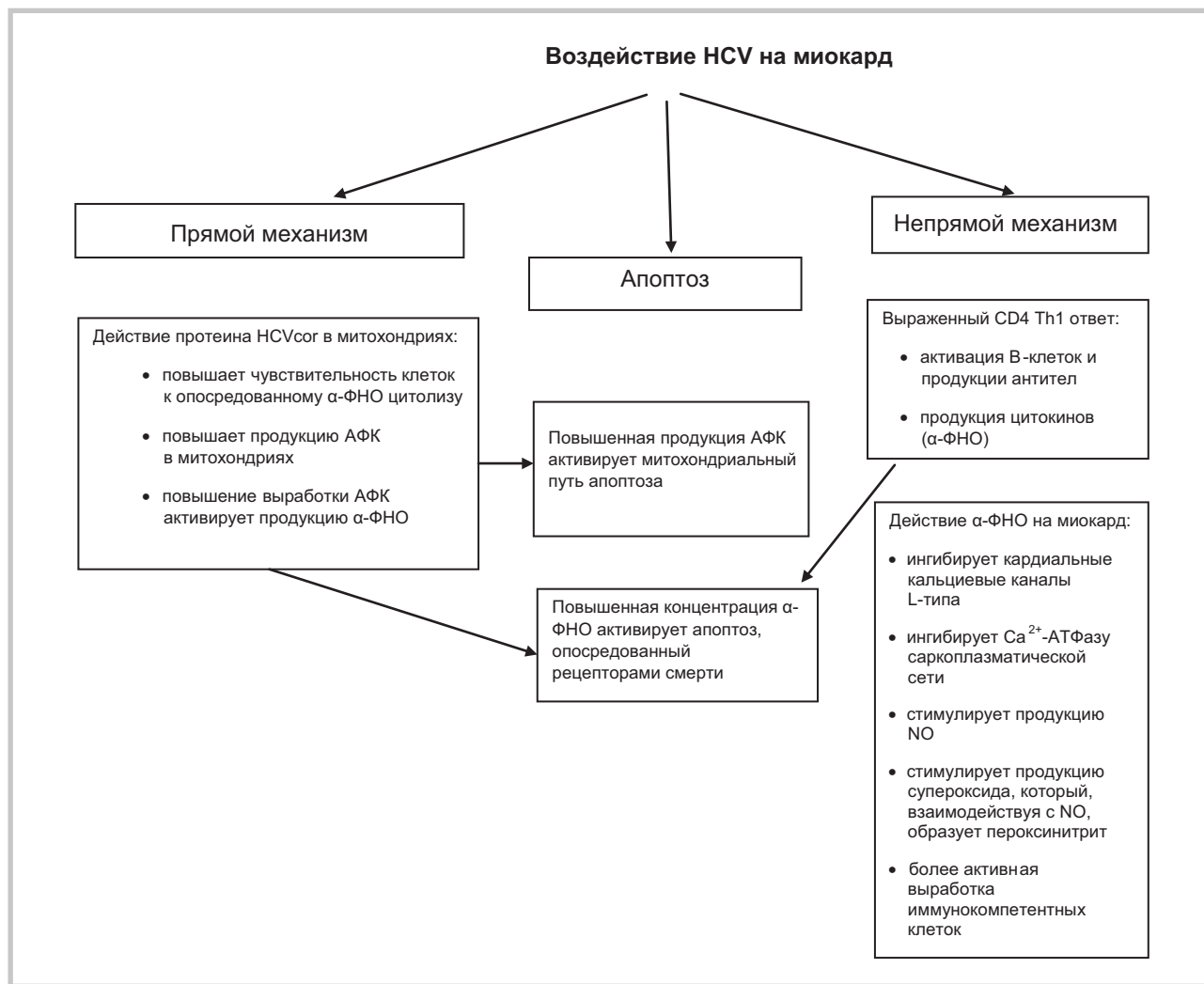


Рис. 2. Механизмы поражения миокарда при HCV-инфекции.

АФК — активные формы кислорода.

зультатом чего является фрагментация геномной ДНК и смерть клетки [64]. В результате связывания лигандов с внеклеточными рецепторами суперсемейства рецепторов α -ФНО происходит активация рецепторзависимого сигнального пути апоптоза [65]. Наиболее важными лигандами этих рецепторов являются α -ФНО и Fas-лиганд (FasL). Высокий уровень α -ФНО в миокарде у пациентов с ассоциированным с HCV миокардитом может активировать данный механизм смерти клеток путем взаимодействия с рецепторами ФНО [66].

Заключение

Имеются убедительные доказательства того, что поражение сердца служит одним из внепеченочных проявлений HCV-инфекции. Механизм, посредством которого HCV может приводить к поражению миокарда у генетически предрасположенных пациентов, является многофакторным и включает прямое повреждающее действие вируса, аутоиммунный механизм и апоптоз.

Поражение миокарда при ХГС может прогрессировать в хронический персистирующий миокардит через прямой (вирусный) и непрямой (иммунный) механизмы повреждения, которые приводят к активации зависимой от рецепторов смерти КМЦ,

результатом чего является развитие фиброза миокарда с возможной трансформацией в ДКМП. Кроме того, описаны случаи взаимосвязи HCV и ГКМП.

До настоящего момента HCV-инфицированным больным с вовлечением сердца ПВТ, как правило, не проводилась из-за побочных эффектов ИФН. Однако за последние несколько лет в ПВТ вирусного гепатита С произошли кардинальные изменения. Длительное изучение механизмов репликации HCV привело к созданию ингибиторов протеаз HCV (NS3/4A, NS5A, NS5B), которые позволяют достичь элиминации вируса у 90—99% пациентов за существенно более короткий срок (как правило, 12 нед) без применения препаратов ИФН (так называемая безинтерфероновая терапия). Это делает данную терапию гораздо более безопасной и хорошо переносимой, в том числе в отношении миокарда [67—69].

Нуждается в отдельном изучении вопрос эффективности и безопасности ПВТ у пациентов с ХГС и ассоциированного с ним поражения сердца, включая сравнение только ПВТ и сочетания ПВТ с сердечно-сосудистыми препаратами и/или иммуносупрессорами. Выявление антител к миокарду и определение уровня α -ФНО в сыворотке крови во время терапии может быть использовано для оценки влияния терапии на данные маркеры.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Matsumori A. Hepatitis C Virus Infection and Cardiomyopathies. *Circ Res*. 2005;96:144-147.
doi:10.1161/01.res.0000156077.54903.67.
- Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронического гепатита С. *Терапевтический архив*. 1998;11:9-16.
- Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Белокриницкая О.А. и соавт. Миокардит, полимиозит и синдром Рейно у больной хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 1999;12:56-58.
- Крель П.Е., Апросина З.Г., Белокриницкая О.А. и соавт. Миокардит при хроническом активном гепатите. *Клиническая медицина*. 1989;2:78-83.
- Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Хронические HBV, HCV, HDV — гепатиты — системные инфекции. *Терапевтический архив*. 1998;2:80-82.
- Фомин В.В., Никулкина Е.Н., Седов В.П., Гирина С.С., Дольский А.А., Моисеев С.В. Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия, ассоциированная с HCV-инфекцией. *Терапевтический архив*. 2011;1:24-29.
- Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol*. 1984;54(7):852-855.
doi:10.1016/s0002-9149(84)80220-9.
- Wong F, Liu P, Lilly L et al. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)*. 1999;97(3):259-267.
doi:10.1042/cs0970259.
- Pozzi M, Carugo S, Boari G et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 1997;26(5):1131-1137.
doi:10.1002/hep.510260507.
- Коньшева А.А., Сагинова Е.А., Моисеев С.В., Краснова Т.Н., Абдурахманов Д.Т. Диастолическая дисфункция миокарда и изменение интервала Q—Т при хроническом гепатите С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(6):38-43.
- Лопаткина Т.Н., Стрижаков Л.А., Коньшева А.А., Танашук Е.Л., Таранова М.В., Моисеев С.В. Варианты поражения сердца при хроническом гепатите С. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;4:90-93.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-842.
doi:10.1161/01.cir.93.5.841.
- Matsumori A. Animal model: pathological findings and therapeutic consideration. In Banatvala JE. ed. *Viral Infection of the Heart*. London, UK: E. Arnold; 1993:351-362.
doi:10.1007/978-3-642-77891-9_31.
- Дерюгин М.В., Бойцов С.А. *Хронические миокардиты*. Элбис-СПб; 2005.
- Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Сулимов В.А. *От «идиопатической» мерцательной аритмии к постановке нозологического диагноза. Клинические разборы в факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова. Редкие и диагностически трудные заболевания в клинике внутренних болезней*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
- Недоступ А.В., Благова О.В., Коган Е.А., Сулимов В.А. *Миокардиальный васкулит: путь к диагнозу, клинические варианты, попытки патогенетической терапии. Клинические разборы в факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова. Редкие и диагностически трудные заболевания в клинике внутренних болезней*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
- Kawano H, Kawai S, Nashijo T et al. An autopsy case of hypertrophic cardiomyopathy with pathological findings suggesting chronic myocarditis. *Jpn Heart J*. 1994;35:95-105.
doi:10.1536/ihj.35.95.
- Matsumori A, Matoba Y, Sasyama S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis virus infection. *Circulation*. 1995;92:2519-2525.
doi:10.1161/01.cir.92.9.2519.
- Matsumori A, Matoba Y, Nishino R et al. Detection of hepatitis C virus RNA from the heart of patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;222:678-682.
doi:10.1006/bbrc.1996.0803.
- Okabe M, Fukuda K, Arakava K, Kikuchi M. Chronic variant of myocarditis associated with HCV — PHK. *Circulation*. 1997;96:22-24.
doi:10.1161/01.cir.96.1.22.
- Teragaki M, Nishiguchi S, Takeuchi K et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2003;18:167-170.
doi:10.1007/s00380-003-0705-0.
- Matsumori A. Role of hepatitis C virus in myocarditis and cardiomyopathies. *Geriatr Cardiol*. 2004;1:99-120.
doi:10.1007/3-540-30822-9_7.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997;350:430-436.
doi:10.1016/s0140-6736(97)03079-1.
- Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and Heart Failure Associated With Hepatitis C Virus Infection. *J Card Fail*. 2006;12(4):293-298.
doi:10.1016/j.cardfail.2005.11.004.
- Antonelli A, Ferri C, Ferrari S. High levels of circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2010;12:851-853.
doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01237.x.
- Bristow MR. Tumor Necrosis Factor- α and Cardiomyopathy. *Circulation*. 1998;97:1340-1341.
doi:10.1161/01.cir.97.14.1340.
- Billingham ME, Tazelaar HD. The morphological progression of viral myocarditis. *Postgrad Med J*. 1986;62:581-584.
doi:10.1136/pgmj.62.728.581.
- O'Connell JB. The role of myocarditis in end-stage dilated cardiomyopathy. *Texas Heart Inst J*. 1987;14:268-275.
- Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanism of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation*. 1999;99:1091-1100.
doi:10.1161/01.cir.99.8.1091.
- Neumann DA, Lane JR, Alen GS et al. Viral myocarditis leading to cardiomyopathy: do cytokines contribute to pathogenesis? *Clin Immunol Immunopathol*. 1993;68:181-190.
doi:10.1006/clin.1993.1116.
- Gluck B, Schmidtke M, Merkle I et al: Persistent expression of cytokines in the chronic stage of CVB3-induced myocarditis in NMRI mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:1615-1626.
doi:10.1006/jmcc.2001.1416.

32. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1994;72:561-566.
doi:10.1136/hrt.72.6.561.
33. Satoh M, Tamura G, Segawa I et al. Expression of cytokine genes and presence of enteroviral genomic RNA in endomyocardial biopsy tissues of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Virchows Arch*. 1996;427:503-509.
doi:10.1007/bf00199511.
34. Kelleher DM, Telford SR, Criscione L et al. Cytokines in murine Lyme carditis: Th1 cytokine expression follows expression of pro-inflammatory cytokines in a susceptible mouse strain. *J Infect Dis*. 1998;177:242-246.
doi:10.1086/517364.
35. Calabrese F, Carturan E, Chimenti C et al. Overexpression of tumor necrosis factor (TNF) alpha and TNF-alpha receptor I in human viral myocarditis: clinicopathologic correlations. *Mod Pathol*. 2004;17:1108-1118.
doi:10.1038/modpathol.3800158.
36. Torre-Aminone G, Kapadia S, Lee J et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1996;93:704-711.
doi:10.1161/01.cir.93.4.704.
37. Bryant D, Becker L, Richardson J et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation*. 1998;97:1375-1381.
doi:10.1161/01.cir.97.14.1375.
38. Torre-Aminone G, Kapadia S, Lee J et al. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation*. 1995;92:1487-1493.
doi:10.1161/01.cir.92.6.1487.
39. Krown KA, Yasui K, Brooker MJ et al. TNF alpha receptor expression in rat cardiac myocytes: TNF alpha inhibition of L-type Ca²⁺ current and Ca²⁺ transients. *FEBS Lett*. 1995;376:24-30.
40. Hare JM, Keaney JF Jr, Balligand JL et al. Role of nitric oxide in parasympathetic modulation of beta-adrenergic myocardial contractility in normal dogs. *J Clin Invest*. 1995;95:360-366.
doi:10.1172/jci117664.
41. Hong X, Yu RB, Sun NX et al. Human leukocyte antigen class II DQB1*0301, DRB1*1101 alleles and spontaneous clearance of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7302-7307.
doi:10.3748/wjg.v11.i46.7302.
42. Naruse TK, Inoko H. HLA and hepatitis C virus positive cardiomyopathy. *Nippon Rinsho*. 2000;58:212-217.
43. Shichi D, Kikkawa EF, Ota M et al. The haplotype block, NFKB1L1-ATP6V1G2-BAT1-MICB-MICA, within the class III-class I boundary region of the human major histocompatibility complex may control susceptibility to hepatitis C virus-associated dilated cardiomyopathy. *Tissue Antigens*. 2005;66:200-208.
doi:10.1111/j.1399-0039.2005.00457.x.
44. O'Garra N, Robinson D. Development and function of T helper 1 cells. *Adv Immunol*. 2004;83:133-162.
45. Izumi T, Takehana H, Matsuda S et al. Experimental autoimmune myocarditis and its pathomechanism. *Herz*. 2000;25(3):274-278.
doi:10.1007/s000590050020.
46. Mourad W, Al-Daccak R, Chatila T, Geha RS: Staphylococcal superantigens as inducers of signal transduction in MHC class II-positive cells. *Semin Immunol*. 1993;5:47-55.
doi:10.1006/smim.1993.1007.
47. Mourad W, Mehindate K, Schall TJ, McColl SR. Engagement of major histocompatibility complex class II molecules by superantigens induces inflammatory cytokines gene expression in human rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *J Exp Med*. 1992;175:613-616.
doi:10.1084/jem.175.2.613.
48. Li H, Lera A, Malchiodi EL, Mariuzza RA. The structural basis of T cell activation by superantigens. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:435-466.
doi:10.1146/annurev.immunol.17.1.435.
49. Al-Daccak R, Mehindate K, Hebert J et al. Mycoplasma arthritis-derived superantigen induces proinflammatory monokine gene expression in the THP-1 human monocytic cell line. *Infect Immun*. 1994;62:2409-2416.
50. Mehindate K, Al-Daccak R, Schall TJ, Mourad W. Induction of chemokine gene expression by major histocompatibility complex class II ligands in human fibroblast-like synoviocytes. Differential regulation by interleukin-4 and dexamethasone. *J Biol Chem*. 1994;269:32063-32069.
51. Alvarez-Ossorio L, Johannsen M, Alvarez-Ossorio R et al. Cytokine induction by Mycoplasma arthritis-derived superantigen (MAS), but not TSST-1 or SEC-3, is correlated to certain HLA-DR types. *Scand J Immunol*. 1998;47:43-47.
doi:10.1046/j.1365-3083.1998.00252.x.
52. Rink L, Nicklas W, Luhm J et al. Induction of proinflammatory cytokine network by Mycoplasma arthritis-derived superantigen (MAS). *J Interferon Cytokine Res*. 1996;16:861-868.
doi:10.1089/jir.1996.16.861.
53. Matsumori A, Sasayama S. New Aspects of Pathogenesis of Heart Failure: Hepatitis C virus infection in myocarditis and cardiomyopathy. *J Card Fail*. 1996;2(4 Suppl.):187-194.
doi:10.1016/s1071-9164(96)80076-5.
54. Frustaci A, Calabrese F, Chimenti C et al. Lone Hepatitis C virus Myocarditis responsive to immunosuppressive therapy. *Chest*. 2002;122:1348-1356.
doi:10.1378/chest.122.4.1348.
55. Omura T, Yoshiyama M, Hayashi T et al. Core protein of hepatitis C virus induced cardiomyopathy. *Circ Res*. 2005;96(2):148-150.
doi:10.1161/01.res.0000154263.70223.13.
56. Meldrum DR, Dinarello CA, Cleveland JC Jr et al. Hydrogen peroxide induces tumor necrosis factor alpha-mediated cardiac injury by a P38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism. *Surgery*. 1998;124(2):291-296.
doi:10.1016/s0039-6060(98)70133-3.
57. Korenaga M, Okuda M, Otani K et al. Mitochondrial dysfunction in hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4 Suppl.2):162-166.
doi:10.1097/01.mcg.0000155517.02468.46.
58. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*. 2002;122(2):366-375.
doi:10.1053/gast.2002.30983.
59. Korenaga M, Wang T, Li Y et al. Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. *J Biol Chem*. 2005;280(45):37481-37488.
doi:10.1074/jbc.m506412200.
60. Taylor ER, Hurrell F, Shannon RJ et al. Reversible Glutathionylation of Complex I Increases Mitochondrial Superoxide Formation. *J Biol Chem*. 2003;278(22):19603-19610.
doi:10.1074/jbc.m209359200.

61. Meldrum DR, Dinarello CA, Cleveland JC Jr et al. Hydrogen peroxide induces tumor necrosis factor alpha-mediated cardiac injury by a P38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism. *Surgery*. 1998;124(2):291-296.
doi:10.1016/s0039-6060(98)70133-3.
62. Ungvari Z, Gupte SA, Recchia FA et al. Role of oxidative-nitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005;3(3):221-229.
doi:10.2174/1570161054368607.
63. Sam F, Kerstetter DL, Pimental DR et al. Increased reactive oxygen species production and functional alterations in antioxidant enzymes in human failing myocardium. *J Card Fail*. 2005;11(6):473-480.
doi:10.1016/j.cardfail.2005.01.007.
64. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev*. 2001;15(22):2922-2933.
65. Baker SJ, Reddy EP. Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily. *Oncogene*. 1999;17:3261-3270.
doi:10.1038/sj.onc.1202568.
66. Adhietty PJ, Hood DA: Mechanisms of Apoptosis in Skeletal Muscles. *Basic Appl Myol*. 2003;13(4):171-179.
67. Klibanov OM, Gale SE, Santevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Ann Pharmacother*. 2015;49(5):566-581.
doi:10.1177/1060028015570729.
68. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection *N Engl J Med*. 2014;370(3):211-221.
doi:10.1056/nejmx140011.
69. Buti M, Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Therapy for hepatitis C genotype 3: moving forward. *J Viral Hepat*. 2015;22(9):683-690.
doi:10.1111/jvh.12419.

Поступила 15.11.2015

Перспективные маркеры риска развития и прогноза течения гестационного сахарного диабета

Т.С. ПРОХОРЕНКО¹, Т.В. САПРИНА¹, С.В. БУДЕЕВА²

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия; ²Областное ГАУЗ «Областной перинатальный центр», Томск, Россия

Аннотация

В обзоре представлены сведения о молекулярно-генетических механизмах развития гестационного сахарного диабета (ГСД). Приводятся данные о генетической идентичности ГСД и сахарного диабета 2-го типа. Рассматривается роль некоторых адипокинов и гормонов инкретиновой системы в развитии ГСД. Приведены данные относительно роли дефицита магния и витамина D в патогенезе развития гестационных нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: гестационный диабет, генетические маркеры, адипокины, инкретины, витамин D, магний.

Promising markers for the risk and prognosis of gestational diabetes mellitus

T.S. PROKHORENKO¹, T.V. SAPRINA¹, S.V. BUDEEVA²

¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; ²Regional Perinatal Center, Tomsk, Russia

The review provides information on the molecular genetic mechanisms for the development gestational diabetes mellitus (GDM). It gives data on the genetic identity of GDM and type 2 diabetes mellitus and considers a role of some adipokines and incretin hormones in the development of GDM. There is evidence for the role of magnesium and vitamin D deficiencies in the pathogenesis of gestational carbohydrate metabolic disturbances.

Keywords: gestational diabetes mellitus, genetic markers, adipokines, incretins, vitamin D, magnesium.

ГИП — гастроингибирующий пептид
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1
ГСД — гестационный сахарный диабет
ДИ — доверительный интервал
ИЛ-6 — интерлейкин-6
ИР — инсулинорезистентность

МС — метаболический синдром
ОР — относительный риск
ПЖ — поджелудочная железа
СД-2 — сахарный диабет 2-го типа
СРБ — С-реактивный белок
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

Среди заболеваний, связанных с нарушением углеводного обмена, гестационному сахарному диабету (ГСД) уделяется особое внимание ввиду тесного переплетения в основе данного заболевания эндокринологических, акушерских и перинатальных проблем. Крайне актуальными являются вопросы диагностики и мониторинга ГСД, что находит отражение в оптимизации лабораторных алгоритмов, основанных на анализе традиционных маркеров. В частности, для пациенток с ГСД пересмотрен диагностический порог концентрации глюкозы в крови [1], выявлены особенности изменения коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого звеньев гемостаза [2], обсуждены возможности постановки диагноза по уровню гликированного гемоглобина методом иммунотурбидиметрии при наличии анемии I степени [3] и др.

Одновременно ведутся фундаментальные исследования, направленные на детализацию механизмов формирования и развития ГСД, который аналогичен сахарному диабету 2-го типа (СД-2) с точки зрения патофизиологии в том, что резистентность к инсулину при данной патологии является ведущим фактором [4, 5]. В связи с этим научные исследования по изучению механизмов развития ГСД позволяют в большей степени понять природу как данного заболевания, так и СД-2. В качестве ведущих факторов

риска формирования ГСД и СД-2 рассматриваются ожирение, малоподвижный образ жизни и генетическая предрасположенность. Исходя из этого проводится разнонаправленный поиск новых надежных лабораторных маркеров оценки риска развития и прогноза течения ГСД.

Генетика. Известно, что у женщин с ГСД и нарушением толерантности к глюкозе примерно в 7 раз повышен риск развития СД-2 по сравнению с женщинами без ГСД в анамнезе и нормальной толерантностью к глюкозе [6, 7].

В качестве одного из генов-кандидатов, ответственных за развитие СД-2, рассматривают аллель rs7903146 T гена фактора транскрипции TCF7/L2 [8], участвующего в каноническом β-катенинзависимом сигнальном пути Wnt и регулирующего, в частности пролиферацию β-клеток поджелудочной железы (ПЖ). С активацией сигнального пути Wnt в панкреатических клетках связывают положительный терапевтический эффект глюкагоноподобного пептида-1 и его синтетического агониста [9]. Наличие аллеля rs7903146 T гена фактора транскрипции TCF7/L2 увеличивает риск развития СД-2 в 1,45 раза у гетерозиготных носителей и в 2,41 раза в гомозиготном варианте [10].

Сведения об авторах:

Саприна Татьяна Владимировна — к.м.н., доцент каф. эндокринологии и диабетологии

Будеева Светлана Викторовна — врач клинической лабораторной диагностики

Контактная информация:

Прохоренко Татьяна Сергеевна — к.м.н., ассистент каф. молекулярной медицины и клинической лабораторной диагностики; 634050 Томск, ул. Московский тракт, 2; тел.: +7(382)241-8594; e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

Крупные исследования различных полиморфных вариантов гена транскрипционного фактора *TCF7/L2* в разнообразных этнических группах указывают на его связь с развитием СД-2 [11–13]. При этом существует проблема выбора определенного полиморфного варианта гена в качестве маркера риска развития СД-2 для отдельных этнических групп.

В 2013 г. опубликованы результаты метаанализа, подтвердившие связь между наличием аллеля rs7903146 Т гена фактора транскрипции *TCF7/L2* и развитием ГСД [14]. Полученные нашей научной группой результаты исследования распределения частот генотипов *TCF7/L2* (rs7903146) СС/СТ/ТТ и аллелей С/Т у женщин с ГСД, проживающих на территории Томской области, оказались аналогичными данным мировых исследований и составили 62/14/24 и 69/31%, в группе контроля — 66,7/10,0/23,3 и 71,7/28,3% соответственно ($\chi^2=0,13$; $p=0,72$). Согласно результатам мультипликативной модели носительство аллеля Т в данной популяции являлось ассоциированным с повышенным риском развития ГСД. Продолжая данное научное исследование и отталкиваясь от немногочисленных данных о влиянии некоторых однонуклеотидных замен (rs4664447, rs7581952, полиморфизмы Ile158Val и Trp169Ter) [15] на секрецию энтероинсулярных гормонов, мы предположили, что связанными с ГСД являются низкие частотные варианты гена глюкагона (*GCG*).

Распределение частот генотипов гена *GCG* (rs4664447) AA/AG/GG и аллелей А/Г у женщин с ГСД составило 98/2/0 и 99/1%, в группе контроля — 93,3/0,0/6,7 и 93,3/6,7%. У пациенток с ГСД генотип GG не встречался, в группе контроля генотип GG встречался в 6,7% случаев ($\chi^2=3,98$; $p=0,05$). Согласно результатам мультипликативной модели носительство аллеля Г являлось протективным в отношении развития ГСД. В группе пациенток с ГСД по сравнению с группой здоровых лиц преобладало носительство аллеля А (99%), что достоверно ассоциировалось с повышенным риском развития ГСД ($\chi^2=3,98$; $p=0,05$). Наличие генотипов AA и AG также ассоциировалось с риском развития ГСД.

В 2013 г. финскими исследователями проведено прорывное в своем роде исследование у женщин с ГСД с одновременным тестированием 69 полиморфных маркеров, ранее определенных как имеющих тесную ассоциацию с развитием СД-2. Как основная ($n=533$), так и группа контроля ($n=407$) были достаточно репрезентативными. Доказана предрасполагающая к развитию ГСД роль следующих генетических маркеров СД-2: rs10830963 и rs1387153 гена *MTNR1B* (ген рецептора мелатонина тип 1В) увеличивали риск развития ГСД на 62 и 38% соответственно (относительный риск — ОР 1,62 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,34 до 1,96 и ОР 1,38 при 95% ДИ от 1,14 до 1,66). Риск развития ГСД повышали в среднем на 25–30% следующие полиморфные маркеры: rs9939609 гена *FTO* (ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением), rs2796441 гена *TLE1* (ген-энхансер белка трансдукцина), rs560887 гена *G6PC2* (ген, регулирующий активность глюкозо-6-фосфатазы), rs780094 гена *GSKR* (ген, регулирующий активность глюкокиназы, тексокиназы 4), rs7903146 гена *TCF7L2* (ген транскрипционного фактора 7/2) и rs11708067 гена *ADCY5* (ген аденилатициклазы-5). Авторы сделали вывод, что ГСД и СД-2 имеют схожую структуру генетической предрасположенности, и это подчеркивает идентичность патогенеза этих заболеваний [16].

Можно сделать вывод, что наиболее сильным описанным геном восприимчивости к ГСД и СД-2 является ген *TCF7/L2*, а его идентификация с помощью полимеразной цепной реакции перспективна у пациенток с ГСД.

Адипокины и инкретины. Как отмечено ранее, беременные с ожирением и метаболическим синдромом (МС) имеют повышенный риск развития ГСД, а в последующем СД-2 [17–20]. В связи с этим гормоны, продуцируемые жировой тканью, заслуживают особого внимания. Наиболее емкие научные исследования, раскрывающие участие адипокинов в развитии физиологической беременности, а также ГСД, посвящены лептину и адипонектину. Установлено, что данные адипокины играют важную роль в патогенезе развивающейся при беременности инсулинорезистентности (ИР).

Лептин повышает чувствительность тканей к инсулину, регулирует секрецию инсулина и потребление глюкозы. Гиперлептинемия на ранних сроках беременности независимо от наличия ожирения у женщины считают прогностическим маркером ГСД в поздние сроки беременности. Результатом изучения данной проблемы группой ученых под руководством С. Qiu [21] стал вывод о том, что увеличение концентрации лептина в плазме крови на каждые 10 нг/мл повышает риск развития ГСД на 20%.

Увеличение синтеза лептина при ГСД тесно связано с повышением продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) моноцитами [22, 23], что отягощает ИР, стимулирует продукцию инсулина и лептина [24, 25]. Среди причин развития ИР при ГСД также указывается нарушение фосфорилирования тирозина рецептора к инсулину (IRS-1) в комплексе со снижением экспрессии самого рецептора на скелетных мышцах, а также снижение концентрации р85а регуляторной субъединицы фосфатидилинозитол-3-киназы. Нарушение проведения сигнала через инсулиновый рецептор (а, соответственно, снижение чувствительности к инсулину во время беременности) коррелирует с уровнем мРНК α -ФНО [19]. Таким образом, формируется самоподдерживающийся воспалительный процесс, ассоциированный с хронической ИР и сопровождающий течение ГСД.

Помимо повышенного содержания лептина и цитокинов в крови ожирение при ГСД сопровождаются высокими концентрациями в плазме крови С-реактивного белка (СРБ) [19]. Установлено, что концентрация СРБ в крови у женщин с МС значительно превышает его концентрацию у пациенток без МС, что рассматривается в качестве маркера риска развития СД-2 [26].

Относительно адипонектина следует отметить его противовоспалительное действие, способность стимулировать поглощение глюкозы скелетными мышцами и подавлять синтез глюкозы в печени [27]. В различных исследованиях отмечено падение концентрации в крови адипонектина при ГСД независимо от наличия у пациенток ожирения [28–30]. С точки зрения патофизиологии это рассматривается в качестве фактора, снижающего чувствительность тканей к инсулину и усугубляющего ИР. Среди причин снижения продукции адипонектина указывают гиперинсулинемию и повышенный уровень ИЛ-6 и α -ФНО, подавляющих транскрипцию генов адипонектина в жировой ткани [31]. При этом низкий уровень адипонектина в I триместре беременности позиционируют как маркер развития ГСД [32], а в последующем СД-2 [33].

Таким образом, для прогноза развития и мониторинга течения ГСД потенциально приемлемо использовать концентрацию не только гормонов лептина и адипонектина, но и провоспалительных белков, изменение содержания которых тесно связано с уровнем продукции гормонов жировой ткани.

Концепция о тождественности механизмов развития ИР при СД-2 и ГСД положила начало изучению принципиально новых механизмов гестационного нарушения гомеостаза глюкозы. В основу данных исследований положен поиск связи между нарушением инсулинпродуцирующей функции β -клеток ПЖ у беременных и изменением продукции гормонов желудочно-кишечного тракта (инкретинов). Двумя основными инкретинами, вырабатываемыми в ответ на поступление в кишечник глюкозы и стимулирующими секрецию инсулина β -клетками ПЖ, являются гастрингибирующий пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [34, 35].

Результаты ряда исследований показали неадекватно повышенную секрецию ГПП-1 у женщин с ГСД [36, 37]. Кроме того, проведена оценка инкретинового эффекта в послеродовом периоде у женщин, перенесших ГСД, путем сравнения секреции инсулина и С-пептида после перорального и внутривенного введения глюкозы [38]. Показано, что инкретиновый эффект значительно различался между группами здоровых женщин и женщин с сохранившимися после беременности, осложненной ГСД, нарушениями углеводного обмена.

Комплексный анализ имеющихся (но немногочисленных) данных о роли ГИП и ГПП-1 в развитии гестационных нарушений углеводного обмена позволяет предполагать, что повышение уровня инкретинов в крови отражает состояние инкретинорези-

стентности, подобное ИР при ГСД и СД-2 на ранних сроках развития. В то же время данная научная проблема нуждается в более глубокой проработке с целью разрешения вопроса о возможности использования параметров продукции инкретинов в качестве маркеров развития ГСД.

Витамины и микроэлементы. Участие витамина D в поддержании нормального течения беременности, а также значимая роль его дефицита в механизмах развития гестационных нарушений является неоспоримым фактом. В работах, обобщающих данные о регуляторном действии витамина D, говорится, в частности, о наличии рецепторов к нему (VDR) на клетках иммунной системы (Т- и В-лимфоцитах, моноцитах/макрофагах), репродуктивных органах (матка, яичники, плацента), а также клетках ПЖ [39, 40]. Дефицит витамина D снижает продукцию инсулина ПЖ и чувствительность к нему клеток и тканей во время беременности [41, 42], а также влияет на функции Th1-, Th2-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток [43, 44], способствуя развитию плацентарного воспаления. Таким образом, дефицит витамина D усугубляет описанные патологические процессы, в регуляции которых вовлечены адипокины и цитокины.

При этом сложность использования витамина D в качестве маркера риска развития ГСД связана с отсутствием четко установленных референтных пределов для градации уровня витамина в сыворотке крови как достаточного или дефицитного, в том числе в зависимости от сроков беременности [40, 45].

Одну из ключевых ролей в углеводном обмене отводят магнию, так как он может влиять на высвобождение и активность гормонов, контролирующих уровень глюкозы в крови через ак-

тивацию тирозинкиназ [46, 47]. S. Yang и соавт. [48] проведено исследование, продемонстрировавшее, что низкий послеродовой уровень магния в сыворотке крови является мощным фактором риска развития СД-2. Как правило, дефицит магния у беременных женщин наблюдается из-за недостаточного его потребления, при этом есть некоторые разногласия по поводу механизмов истощения запасов магния у больных с ГСД. В настоящее время проводятся рандомизированные контролируемые исследования, призванные осветить роль магния в патогенезе ГСД и урегулировать возникающие дискуссии по данному вопросу.

Заключение

Решение вопросов доклинической диагностики, а также совершенствования лабораторных алгоритмов мониторинга патологических состояний организма является современной тенденцией развития лабораторной медицины. Основу данного процесса составляют фундаментальные исследования этиопатогенеза заболеваний и разработка по их итогам перспективных подходов для предиктивной диагностики и фармакопревентивных мероприятий [49]. Относительно ГСД остается ряд спорных и неоднозначных проблем как в лечении, так и в диагностике, что делает актуальным оптимизацию алгоритмов его скрининга и мониторинга на основе новых молекулярных маркеров.

Работа подготовлена при финансовой поддержке Гранта совета при Президенте РФ для ведущих научных школ (№НШ-4184.2014.7), гранта РФФИ (№12-04-31949 мол_а).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет*. 2012;4:4-10. doi:10.14341/2072-0351-5531.
2. Бондарь И.А., Малышева А.С. Изменения гемостаза у беременных с нарушениями углеводного обмена. *Сахарный диабет*. 2013;2:77-81. doi:10.14341/2072-0351-3760.
3. Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Ворожцова И.Н. Проблема диагностики гестационного сахарного диабета по уровню гликированного гемоглобина. *Сахарный диабет*. 2012;4:63-68. doi:10.14341/2072-0351-5540.
4. Abell SK, De Courten B, Boyle JA, Teede HJ. Inflammatory and Other Biomarkers: Role in Pathophysiology and Prediction of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):13442-13473. doi:10.3390/ijms160613442.
5. Аметов А.С. Вклад современных исследований в понимание природы сахарного диабета 2-го типа и перспективы лечения. *Терапевтический архив*. 2014;1:4-9.
6. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, Fowler S, Kahn SE. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4774-4779. doi:10.1210/jc.2008-0772.
7. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:1773-1779. doi:10.1016/s0140-6736(09)60731-5.
8. Alves L, Dutra S, Godoy Garcia Costa P, Ribeiro Velasco LF. Allele-Specific PCR Assay to Genotype SNP rs7903146 in TCF7L2 Gene for Rapid Screening of Diabetes Susceptibility. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2008;52(8):1362-1366. doi:10.1590/s0004-27302008000800026.
9. Liu Z, Habener JF. Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta cell proliferation. *J Biol Chem*. 2008;283(13):8723-8735. doi:10.1074/jbc.m706105200.
10. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadóttir A, Styrkarsdóttir U, Magnússon KP, Walters GB, Pálsdóttir E, Jónsdóttir T, Gudmundsdóttir T, Gylfason A, Sæmundsdóttir J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Gudnason V, Sigurdsson G, Thorsteinsdóttir U, Gulcher JR, Kong A, Stefansson K. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genet*. 2006;38(3):320-323. doi:10.1038/ng1732.
11. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Liu H, Zhang B. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2009;10(15):1-25. doi:10.1186/1471-2350-10-15.
12. Luo YY, Wang HY, Han XY, Ren Q, Wang F, Zhang XY, Sun XQ, Zhou XH, Ji LN. Meta-analysis of the association between SNPs in TCF7L2 and type 2 diabetes in East Asian population. *Diab Res Clin Pract*. 2009;85(2):139-146. doi:10.1016/j.diabres.2009.04.024.
13. Peng S, Zhu Y, Lu B, Xu F, Li X, Lai M. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated

- meta-analysis involving 121 174 subjects. *Mutagenesis*. 2012;28(1):25-37.
doi:10.1093/mutage/ges048.
14. Kang S, Xie Z, Zhang D. Association of the rs7903146 polymorphism in transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(10):873-877.
doi:10.3109/09513590.2013.813469.
 15. Torekov SS, Ma L, Grarup N, Hartmann B, Hainerova IA, Kielgast U, Kissow H, Rosenkilde M, GIANT Consortium, Leb J, Witte DR, Jorgensen T, Sandbaek A, Lauritzen T, Madsen OD, Wang J, Linneberg A, Madsbad S, Holst JJ, Hansen T, Pedersen O. Homozygous carriers of the G allele of rs4664447 of the glucagon gene (GCG) are characterized by decreased fasting and stimulated levels of insulin, glucagon and glucagon-like peptide (GLP)-1. *Diabetologia*. 2011;54(11):2820-2831.
doi:10.1007/s00125-011-2265-7.
 16. Huopio H, Cederberg H. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(3):291-297.
doi:10.1530/eje-13-0286.
 17. Miehle K, Holger S, Fasshauer M. Leptin, Adiponectin and other Adipokines in Gestational Diabetes Mellitus and Pre-eclampsia. *Clin Endocrinol*. 2012;76(1):2-11.
doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04234.x.
 18. Петунина Н.А., Кузина И.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложненной беременности у женщин с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2013;1:3-8.
doi:10.14341/2071-8713-5063.
 19. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabetic Med*. 2014;31(3):273-281.
doi:10.1111/dme.12381.
 20. Xu Y, Shen S, Sun L, Yang H, Jin B, Cao X. Metabolic Syndrome Risk after Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e87863.
doi:10.1371/journal.pone.0087863.
 21. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):519-525.
doi:10.1097/01.aog.0000113621.53602.7a
 22. Ategbro JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, Miled A, Grissa A, Jerbi M, Tabka Z, Khan NA. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4137-4143.
doi:10.1210/jc.2006-0980.
 23. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):112-119.
doi:10.2337/dc07-s202.
 24. D'Anna R, Baviera G, Cannata ML, De Vivo A, Di Benedetto A, Corrado F. Midtrimester amniotic fluid leptin and insulin levels and subsequent gestational diabetes. *Gynecol Obstet Investigat*. 2007;64(2):65-68.
doi:10.1159/000099149.
 25. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
doi:10.1038/nri2921.
 26. Di Cianni G, Lencioni C, Volpe L, Ghio A, Cuccuru I, Pellegrini G, Benzi L, Miccoli R, Del Prato S. C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2007;23(2):135-140.
doi:10.1002/dmrr.661.
 27. Zavalza-Gomez AB, Anaya-Prado R, Rincon-Sanchez AR, Mora-Martinez JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(1):8-15.
doi:10.1016/j.diabres.2007.12.012.
 28. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(3):161-165.
doi:10.1080/09513590701227960.
 29. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, Cetin I, Cortelazzi R, Beck-Peccoz P, Spada A. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol*. 2007;66(3):447-453.
doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02761.x
 30. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Erez O, Mittal P, Chaiworapongsa T, Kim SK, Pacora P, Yeo L, Gotsch F, Dong Z, Yoon BH, Hassan SS, Kusanovic JP. Maternal serum adiponectin multimers in gestational diabetes. *J Perinatal Med*. 2009;37(6):637-650.
doi:10.1515/jpm.2009.101.
 31. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Communications*. 2002;290(3):1084-1089.
doi:10.1006/bbrc.2001.6307.
 32. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol*. 2008;69(3):407-411.
doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03198.x.
 33. Retnakaran R, Connelly PW, Maguire G, Sermer M, Zinman B, Hanley AJ. Decreased high-molecular-weight adiponectin in gestational diabetes: implications for the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetic Med*. 2007;24(3):245-252.
doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02077.x.
 34. Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С., Таширева Л.А., Гончаревич О.К. Панкреатические и экстрапанкреатические эффекты инкретинов и перспективы изучения энтероинсулярной гормональной системы у беременных женщин при гестационном нарушении углеводного обмена. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;3:132-147.
 35. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of Glucose Homeostasis by GLP-1. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2014;121:23-65.
doi:10.1016/b978-0-12-800101-1.00002-8.
 36. Cypriak K, Vilsboll T, Nadel I, Smyczynska J, Holst JJ, Lewinski A. Normal secretion of the incretin hormones glucose-dependent insulinotropic poly-peptide and glucagon-like peptide-1 during gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(1):58-62.
doi:10.1080/09513590601137004.
 37. Reyes-Lopez R, Perez-Luque E, Malacara JM. Metabolic, hormonal characteristics and genetic variants of TCF7L2 associated with development of gestational diabetes mellitus in Mexican women. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2014;30(8):701-706.
doi:10.1002/dmrr.2538.
 38. Pacini G, Tura A, Winhofer Y, Kautzky-Willer A. Incretin Effect in Women with Former Gestational Diabetes within a Short Period after Delivery. *Int J Endocrinol*. 2012:1-4.
doi:10.1155/2012/247392.

39. Arora C. Role of vitamin D in modulating gestational diabetes. *Biopolymers and Cell*. 2011;27(2):85-92. doi:10.7124/bc.000087.
40. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина Д в репродуктивном здоровье женщины. *Практическая медицина*. 2013;7:42-47.
41. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes*. 2003;52(12):2951-2958. doi:10.2337/diabetes.52.12.2951.
42. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proceed*. 2011;86(1):50-60. doi:10.4065/mcp.2010.0567.
43. Wolf M, Sauk J, Shah A, Smirnakis KV, Jimenez-Kimble R, Ecker JL, Thandhani R. Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(1):21-27. doi:10.2337/diacare.27.1.21.
44. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, Walker LS, Lammas DA, Raza K, Sansom DM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009;183(9):5458-5467. doi:10.4049/jimmunol.0803217.
46. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International*. 2005;16(7):713-716. doi:10.1007/s00198-005-1867-7.
47. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, Lefebvre P. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia*. 1990;33:511-514. doi:10.1007/bf00404136.
48. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnesium Res*. 2004;17:126-136.
49. Yang SJ, Hwang SY, Baik SH, Lee KW, Nam MS, Park YS, Woo JT, Kim YS, Park S, Park So-Y, Yim CH, Yoon HK, Kim S-H. Serum Magnesium Level Is Associated with Type 2 Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes Mellitus: The Korea National Diabetes Program Study. *J Korean Med Sci*. 2014;29(1):84-89. doi:10.3346/jkms.2014.29.1.84.
50. Сучков С.В., Роуз Н., Ноткинс А., Голубничая О., Херрат М., Легг М., Маршалл Т. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реальности дня завтрашнего. *Терапевтический архив*. 2012;8:81-85.

Поступила 25.03.2015

Молекулярная генетика MODY

М.И. ВОЕВОДА^{1, 2}, А.А. ИВАНОВА¹, Е.В. ШАХТШНЕЙДЕР¹, А.К. ОВСЯННИКОВА¹, С.В. МИХАЙЛОВА², К.С. АСТРАКОВА¹, С.М. ВОЕВОДА¹, О.Д. РЫМАР¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», Новосибирск, Россия; ²ФГБУН «Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

Аннотация

Верификация типа сахарного диабета (СД) остается крайне важным вопросом в эндокринологии, так как наряду с 1-м и 2-м типами СД существуют более редкие наследственные формы СД, в том числе MODY. MODY (maturity onset diabetes of the young) — генетически обусловленная форма СД, характеризующаяся аутосомно-доминантным типом наследования. Выявлено 11 подтипов MODY (MODY1—MODY13), каждый из которых ассоциирован с мутациями в определенном гене: *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *KCNJ11* и *ABCC8*. Молекулярно-генетическое исследование при подозрении на MODY проводится с целью верификации диагноза и определения подтипа MODY, а также для определения врачебной тактики ведения пациента, прогнозирования исхода заболевания и его осложнений в зависимости от выявленного подтипа MODY. Поиск мутации, вызвавшей развитие MODY, также важен с точки зрения раннего выявления MODY у ближайших родственников пробанда и проведения соответствующей терапии заболевания и профилактики его осложнений.

Ключевые слова: maturity onset diabetes of the young (MODY), диабет не 1-го типа у молодых, наследственные формы сахарного диабета, генетические дефекты β-клеток.

Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young

М.И. VOEVODA^{1, 2}, А.А. IVANOVA¹, Е.В. SHAKHTSHNEIDER¹, А.К. OVSYANNIKOVA¹, С.В. MIKHAILOVA², К.С. ASTRAKOVA¹, С.М. VOEVODA¹, О.Д. RYMAR¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia; ²Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

To verify the type of diabetes mellitus (DM) remains an extremely important problem in endocrinology, as along with types 1 and 2 DM there are rarer hereditary types of DM, including maturity-onset diabetes of the young (MODY). The latter is a genetic type of DM, which is characterized by an autosomal dominant inheritance. Eleven types of MODY (MODY 1 to MODY13) are identified; each is associated with mutations in the certain gene: *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *KCNJ11* and *ABCC8*. A molecular genetic testing for suspected MODY is conducted to verify the diagnosis and to define a subtype of MODY, patient management tactics, to predict the outcome of the disease and its complications in relation to the found subtype of MODY. It is also important to seek mutation causing MODY in terms of the early detection of MODY in the first-degree relatives of a proband, appropriate therapy of the disease, and prevention of its complications

Keywords: maturity onset diabetes of the young (MODY), non-type 1 diabetes mellitus of the young, hereditary forms of diabetes mellitus, genetic β-cell defects.

ГСД — гестационный СД
НСД — неонатальный СД
ПЖ — поджелудочная железа
СД — сахарный диабет

СД-1 — СД 1-го типа
СД-2 — СД 2-го типа
MODY (от англ.: maturity onset diabetes in the young) — диабет взрослых, развившийся у детей

Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространенных социально значимых заболеваний. В мире насчитывается около 135 млн больных СД и их число ежегодно увеличивается на 5—7%. Важно отметить, что наблюдается рост числа заболевших СД среди лиц молодого возраста (моложе 25 лет). В разных странах и регионах распространенность СД значительно варьирует. Высокая заболеваемость отмечается в Скандинавских странах (Финляндии, Швеции, Дании), а наиболее редко СД встречается в странах Востока (Корея, Япония). В России число больных СД в 2010 г. составляло чуть более 3 млн [1].

Проблема верификации типа СД остается крайне актуальной, так как наряду с классическими 1-м и 2-м типами СД (СД-1, СД-2) существуют более редкие наследственные формы, такие как MODY, отличающиеся от классических типов СД клиническим течением, тактикой лечения и прогнозом для пациента [2—7].

MODY — maturity onset diabetes of the young — генетически обусловленная форма СД, характеризующаяся аутосомно-доминантным типом наследования, началом заболевания в возрасте моложе 25 лет и наличием первичного дефекта в функции β-клеток поджелудочной железы (ПЖ). Впервые термин «диабет зрелого типа у молодых» и аббревиатуру MODY ввели S. Fajans и R. Tattersall в 1975 г. Термином MODY обозначали СД, диагностированный в молодом возрасте, но протекающий в мягкой форме, подобно СД 2-го типа, но без снижения чувствительности к инсулину. В дальнейшем MODY стали классифицировать как генетически обусловленный СД с дефектом функционирования β-клеток ПЖ [8]. По классификации ВОЗ 1999 г. MODY относится к группе «другие специфические типы сахарного диабета», в частности к группе «генетические дефекты β-клеток». Термин MODY в настоящее время устаревает и корректнее использовать моногенное название различных форм СД у молодых, подтверж-

денное молекулярно-генетическим методом. Верификация диагноза MODY с использованием молекулярно-генетических методов важна как для самих пациентов, так и для их родственников. Почти 80% случаев MODY не определяется или неправильно диагностируется как СД-1 или СД-2, что приводит к некорректной терапии заболевания, в том числе не обоснованной инсулинотерапии и ее осложнениям [2]. В среднем MODY выявляется в 2–5% случаев среди общего числа случаев СД-1 и СД-2 и в половине случаев при гестационном СД — ГСД (диабет беременных). Среди больных СД-1 не диагностированный MODY определяется у 10%. Такие ошибки при некорректном определении типа СД ведут к назначению неадекватной терапии, что увеличивает затраты на лечение данной нозологии. Пациенты с СД-1 имеют абсолютную потребность в экзогенном инсулине, тогда как при MODY в большинстве случаев эффективны препараты сульфонилмочевины. Выявлен ряд генов, мутации которых вовлечены в развитие MODY (см. таблицу).

Ген *HNF4A* кодирует ядерный фактор гепатоцитов 4а, локализован на длинном плече 20-й хромосомы (20q13.12) [9]. Кодруемый геном белок содержит 465 аминокислот, состоит из 5 функциональных доменов от А/В до F. Ген *HNF4A* кодирует 9 различных изоформ (*HNF4A1*—*HNF4A9*), которые возникают в результате альтернативного сплайсинга и транскрипции двух независимых промоторов. Изоформы *HNF4A1*—*HNF4A6* кодируются P1 (печеночным) промотором, изоформы *HNF4A7*—*HNF4A9* — P2 (поджелудочным) промотором. В ПЖ взрослых обнаруживаются только P2-производные изоформы. Ген *HNF4A* играет ключевую роль в развитии, дифференциации и функционировании β-клеток ПЖ [10]. *HNF4A* регулирует экспрессию генов, участвующих в секретию инсулина, глюконеогенезе, синтезе желчных кислот и липидном обмене у взрослых [11, 12]. В β-клетках ПЖ *HNF4A* необходим для метаболизма глюкозы, а также нормальной экспрессии и секретию инсулина. В печени *HNF4A* требуется для печеночного глюконеогенеза. Наиболее распространенной патологией, вызываемой мутацией гена *HNF4A*, является MODY1 [10]. На мутации в гене *HNF4A* приходится примерно 5% случаев MODY [2, 13, 14]. Первой описана мутация Q268X гена *HNF4A* в семье, у членов которой первичный дефект проявлялся в виде уменьшенной секретию инсулина β-клетками ПЖ с нормальной чувствительностью к инсулину, снижением функции α- и δ-клеток. В последующем описаны и другие мутации в гене, которые также ассоциированы с развитием MODY. Так, в одном из исследований мутации в гене *HNF4A* обнаружены у 14 (29%) из 48 пробандов с фенотипом MODY, которые не несли мутации в гене *HNF1A*. Из них 3 мутации описаны ранее: E276Q, R127W, P2—146T > C; 8 пробандов имели 7 новых мутаций: S34X, D206Y, E276D, I314F, L332P (2 семьи), L332insCTG и IVS5nt + 1G > [15]. Снижение функции *HNF4A* ухудшает активность β-клеток, что проявляется изменениями в дозозависимых связях между концентрацией глюкозы в плазме и уровнем секретию инсулина. Кроме MODY ряд мутаций в области промотора P2 гена связан с повышенным риском развития СД-2, увеличением массы тела при рождении и макросомией с гиперинсулинемическими гипогликемиями у новорожденных [16]. Это фенотипическое изменение парадоксально, так как

HNF4A-MODY характеризуется невозможностью β-клеток адекватно увеличивать секретию инсулина в ответ на гипергликемию, в то время как макросомия и гипогликемия происходят вследствие повышенной секретию инсулина в период внутриутробного развития и в неонатальный период [17].

Ген *GCK* кодирует глюкокиназу (гексокиназу-4), которая катализирует первый шаг в большом количестве путей метаболизма глюкозы, одним из которых является гликолиз [18, 19]. Глюкокиназа обладает относительно низким сродством к глюкозе, что способствует регуляции активности фермента в ответ на физиологические изменения концентрации глюкозы в крови. Это способствует эффективному клиренсу глюкозы из крови после еды. В отличие от других гексокиназ глюкокиназа имеет сигмоидальную кривую активности в отношении глюкозы и не ингибируется своим продуктом глюкозо-6-фосфатом или другими метаболитами. Около 99,9% глюкокиназы экспрессируется в печени, остальное приходится на долю ПЖ [20]. Мутации в гене *GCK* в гетерозиготной форме являются причиной развития MODY2, тогда как в гомозиготной форме они связаны с развитием таких состояний, как неонатальный СД (НСД) и семейная гиперинсулинемическая гипогликемия. Кроме того, мутации в гене ассоциированы с развитием СД-2, ГСД [21]. MODY2 ассоциирован более чем с 600 мутациями в гене *GCK* [22]. При этом список мутаций постоянно пополняется за счет вновь выявленных. Наиболее изученными мутациями в гене, которые вызывают MODY2, являются GLU279TER, THR228MET, GLY261ARG, GLY299ARG, GLU265TER, ALA378THR. MODY2 характеризуется стабильной или мягкой гипергликемией натощак в течение всей жизни. За исключением беременности пациенты с MODY2 не нуждаются в фармакологическом лечении [23]. Кроме того, в одном из исследований показано, что, несмотря на длительный анамнез гипергликемии у пациентов с мутациями в гене *GCK* (в среднем 48,6 года), распространенность микро- и макрососудистых осложнений СД у них невелика [8].

Развитие MODY3 связано с мутациями в гене *HNF1A*, который кодирует один из факторов транскрипции, регулирующий экспрессию генов, связанных с липидным и углеводным обменом, синтезом белков острой фазы воспаления. В ПЖ *HNF1A* регулирует экспрессию генов, необходимых для нормального функционирования β-клеток ПЖ [24]. В 1996 г. описана первая мутация гена, ассоциированная с развитием MODY. С тех пор описаны более 200 мутаций гена *HNF1A* [14]. Наиболее распространенной мутацией в гене является мутация сдвига рамки считывания в 4-м экзоне Pro291fsinsC [14, 25]. Гетерозиготные мутации в гене обнаруживаются примерно у 63% семей с MODY в Великобритании [26]. MODY3 характеризуется тяжелым прогрессирующим клиническим течением, при этом почти 50% пациентов с MODY3 нуждаются в инсулинотерапии [27]. Следует отметить, что локализация мутации в гене влияет на возраст верификации диагноза MODY. Так, при расположении мутации в 1—6-м экзонах гена средний возраст постановки диагноза MODY на 7 лет меньше, чем при носительстве мутации в 8—10-м экзонах гена [28]. По некоторым данным, в детском и подростковом возрасте лица с мутациями гена *HNF1A* обычно имеют нормальную толерантность к глюкозе, что затрудняет постановку диагноза [29]. Наиболее ранним клиническим маркером заболевания у таких больных служит глюкозурия, что связано с низким почечным порогом для глюкозы у пациентов с MODY3 [30]. Риск развития микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с MODY3 очень велик, что подчеркивает необходимость адекватного контроля уровня глюкозы в крови [31]. Носители мутаций в гене *HNF1A* более чувствительны к гипогликемическому действию препаратов сульфонилмочевины по сравнению с пациентами с СД-2, и это может привести к значительной симптоматической гипогликемии во время начала терапии, но в низких дозах пре-

Сведения об авторах:

Воевода Михаил Иванович — директор ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

Иванова Анастасия Андреевна — аспирант

Овсянникова Алла Константиновна — н.с. лаб. клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний

Михайлова Светлана Владимировна — н.с. лаб. молекулярной генетики человека

Астракова Ксения Сергеевна — ординатор

Воевода Светлана Михайловна — ординатор

Рымар Оксана Дмитриевна — зав. лаб. клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний

Контактная информация:

Шахтинейдер Елена Владимировна — к.м.н., в.н.с. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний; 630089 Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1; тел./факс +7(383)373-1068; e-mail: 2117409@mail.ru

Гены, ассоциированные с развитием MODY

символ	Ген		Локализация	Тип MODY
		официальное название		
HNF4A	Hepatocyte nuclear factor 4, alpha		20q13.12.	MODY1
GCK	Glucokinase (hexokinase 4)		7p15.3—p15.1	MODY2
HNF1A	Hepatocyte nuclear factor 1, alpha		12q24.2	MODY3
PDX1	Pancreatic and duodenal homeobox 1		13q12.1	MODY4
HNF1B	HNF1 homeobox B		17q12	MODY5
NEUROD1	Neuronal differentiation 1		2q32	MODY6
KLF11	Kruppel-like factor 11		2p25	MODY7
CEL	Carboxyl ester lipase		9q34.3	MODY8
PAX4	Paired box 4		7q32	MODY9
INS	Insulin		11p15.5	MODY10
BLK	BLK proto-oncogene, Src family tyrosine kinase		8p23—p22	MODY11
KCNJ11	Potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11		11p15.1	MODY12
ABCC8	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8		11p15.1	MODY13

параты сульфонилмочевины являются препаратами выбора у пациентов с MODY3 [32]. Кроме развития MODY3 мутации в гене связаны с развитием новообразований в печени — гепатоцеллюлярных аденом, редких доброкачественных опухолей печени, как правило, встречающихся у молодых женщин, использующих пероральные контрацептивные средства, и в редких случаях гепатоцеллюлярных карцином [33].

Мутации в генах *HNF1A* и *HNF4A* вызывают схожий клинический фенотип MODY, характеризующийся прогрессирующей дисфункцией β-клеток, дефектами глюкозостимулированной секреции инсулина и чувствительностью к низким дозам сульфонилмочевины [32]. Однако младенцы с мутациями *HNF4A* подвержены риску развития макросомии и переходящим и стойким гиперинсулинемическим гипогликемиям [16]. Поэтому специфические молекулярно-генетические маркеры для различия мутаций *HNF1A* и *HNF4A* будут способствовать дифференциальной диагностике этих подтипов.

MODY2 и MODY3 являются наиболее распространенными типами MODY (около 70% всех случаев MODY) [13]. В одном из исследований выполнено секвенирование гена *GCK* (MODY2) и гена *HNF1A* (MODY3) в 2 семьях. У нескольких членов семей выявлены одновременно мутации обоих генов в гетерозиготной форме, но клиническая картина соответствовала MODY3. Полученные результаты позволили сделать вывод, что мутации в гене *GCK* не влияют на клиническую картину при наличии мутации в гене *HNF1A* [34].

Ген *PDX1* представляет собой панкреатический и дуоденальный гомеобокс-1. Полногеномные исследования показали, что *PDX1* — гомеодомен, который играет роль в регуляции экспрессии тысячи генов. *PDX1* регулирует дифференцировку двенадцатиперстной кишки, желудка и играет главную роль в регуляции развития ПЖ. Ген *PDX1* кодирует белок, являющийся транскрипционным активатором для таких генов, как гены, кодирующие инсулин, соматостатин, глюкокиназу, островковый амилоидный полипептид и транспортер глюкозы 2-го типа. Протеин вовлечен в раннее развитие ПЖ и играет большую роль в глюкозозависимой регуляции экспрессии гена инсулина. Дефект в этом гене служит причиной развития агенезии ПЖ, которая может привести к раннему развитию инсулинзависимого СД (NIDDM), а также MODY4 [35]. Так, делеция (FS123TER) и миссенс-мутации (Glu164Asp, Glu178Lys) в гене *PDX1* ассоциированы с агенезией ПЖ. Делеция FS123TER (pro63fsdelC) в гомозиготной форме причиной служит развития агенезии ПЖ, тогда как гетерозиготное носительство этой мутации — причиной развития MODY4. Некоторые варианты дефекта гена (C18R, D76N, R197H) связаны с повышенным риском развития СД-2 [36]. Кроме того, оказалось, что мутации гена связаны и с развитием СД новорожденных [37].

MODY5, почечные кисты и диабетический синдром — аутомно-доминантные состояния, вызванные мутациями в гене *HNF1B* [38]. Ген *HNF1B* кодирует гомеодоменсодержащий транскрипционный фактор, вовлеченный в раннее развитие почки, ПЖ, печени, половых путей [39, 40]. Транскрипционный фактор может действовать как гомодимер или гетеродимер совместно с HNF-1α [41]. Всего описано около 30 мутаций в гене, включая миссенс- и нонсенс-мутации, мутации сдвига рамки считывания, инсерции/делеции и мутации, связанные с изменением сайта сплайсинга. (R177X, P328L329fsdelCCTCT, E101X, S148W и др.) [42]. Большинство из них являются семейными [41]. Связанные с HNF1B заболевания представляют собой комбинацию почечных и внепочечных проявлений. В течение внутриутробного периода и детства поражение почек представлено гиперэхогенными почками или билатеральной ренальной кистозной гиподисплазией. Во взрослом состоянии повреждение связано с тубулоинтерстициальной компонентой и медленным снижением почечного клиренса (2 мл/мин/год). Поражение почек включает почечные кисты (в основном несколько кист коркового вещества), одиночную почку, аномалии лоханки. Экстрауренальный фенотип включает СД (MODY5), экзокринную недостаточность ПЖ, атрофию ПЖ, изменения в параклинических показателях функции печени, разнообразные аномалии половых путей у женщин и бесплодие у мужчин, а также незначительную умственную отсталость в отдельных случаях. В «пораженных» семьях отмечается выраженная фенотипическая гетерогенность. Лица, заболевание которых прогрессирует до терминальной стадии хронической болезни почек, имеют право на трансплантацию почки или комбинированную трансплантацию ПЖ и почки при наличии СД [39]. Кроме того, показано, что мутации в гене связаны с развитием карциномы почки и светлоклеточной карциномы яичников [43, 44].

Ген *NEUROD1* кодирует транскрипционный фактор bHLH (тип спираль—петля—спираль). Транскрипционные факторы bHLH контролируют детерминацию и дифференцировку клеток различных тканей в период эмбрионального развития [45]. *NEUROD1* играет важную роль в развитии и функционировании некоторых нервных и нейроэндокринных тканей, деятельности нейронов центральной и периферической нервной системы [46]. Ген экспрессируется в нейронах, передней доле гипофиза, клетках островков Лангерганса ПЖ, энтероэндокринных клетках. Целевыми генами транскрипционного фактора *NEUROD1* являются гены, кодирующие гормоны секретин, инсулин, глюкагон, проопиомеланокорцин [47]. *NEUROD1* — ключевой регулятор морфогенеза островков ПЖ и транскрипции гена инсулина [48]. Полиморфизмы в функциональной части гена меняют трансляционную активность транскрипционных факторов, что сказывается на способности дифференциации и восстановления

β-клеток островков Лангерганса ПЖ [49]. Мутации в гене *NEUROD1* ассоциированы в первую очередь с развитием СД-2, MODY6, НСД. Две мутации гена *NEUROD1* связаны с развитием MODY6. Первая из них — миссенс-мутация (ARG111LEU), G—T трансверсия, ведущая к нарушению связывания транскрипционного фактора *NEUROD1* с E1-боксом гена инсулина. Эта мутация в гетерозиготном состоянии ассоциирована с MODY. Четыре из 6 носителей данной мутации на момент ее обнаружения имели диагноз СД, у остальных на момент осмотра диагностировано нарушение толерантности к глюкозе. Средний возраст носителей мутации на момент постановки диагноза составил 40 лет (от 30 до 59 лет). Вторая мутация — точковая (206+C), связана с C-концевым обрывом трансляции гена *NEUROD1*, с более тяжелым течением СД по сравнению с таковым у носителей мутации ARG111LEU. Мутация найдена у 7 пациентов с ранее диагностированным СД и 2 лиц без СД. По всей видимости, это свидетельствует о неполной пенетрантности гена. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 31 год (от 17 до 56 лет). Во время идентификации мутации пациенты получали разное лечение — от диетотерапии до терапии инсулином. У всех пациентов наблюдался низкий уровень инсулина в плазме [45]. Кроме того, имеются данные о вкладе гена в развитие некоторых онкологических заболеваний, таких как нейробластома, мелкоклеточный рак легких, карцинома ПЖ [50].

Ген *KLF11* кодирует транскрипционный фактор, член семейства Sp/KLF (Kruppel-like factors). У человека ген *KLF11* находится на 2-й хромосоме в локусе 2p25.1 и содержит 4 экзона [51]. Ген экспрессируется повсеместно, но наибольший уровень экспрессии отмечен в эмбриональных эритроидных клетках, а во взрослом состоянии — в мышцах, ПЖ и в тканях репродуктивной системы [52]. Белки Sp являются активаторами транскрипции, а в семейство KLF входят активаторы и репрессоры. KLF содержат 3 «цинковых пальца» для связывания с ДНК на карбоксильном конце белка, они участвуют в регуляции пролиферации, дифференцировки, развития и программирования смерти клеток. *KLF11* связывается с промотором гена инсулина и регулирует его активность в β-клетках ПЖ в зависимости от уровня глюкозы [53]. *KLF11* является одним из звеньев в цепи регуляции гена *PDX1*, ассоциированного с MODY4. Два полиморфных сайта, rs34336420 и rs121912645, ассоциированы с MODY7 в гетерозиготном состоянии. Эти две редкие замены приводят к изменению аминокислот в кодируемом белке Thr220Met и Ala347Ser соответственно. Частота rs34336420 G/A составляет около 0,02 в популяциях Северной Америки и Западной Африки, популяционные частоты rs121912645 G/T не определены, он описан только у членов одной семьи. Показана ассоциация мутации Gln62Arg (rs35927125) гена *KLF11* с развитием СД-2 в европейской популяции. Следует отметить, что для всех 3 перечисленных несинонимичных замен Thr220Met, Ala347Ser и Gln62Arg *in vitro* показана усиленная репрессия промотора каталазы-1, а это может делать β-клетки, несущие в геноме эти мутации, более чувствительными к окислительному стрессу [54].

Ген *CEL* кодирует гликопротеин (carboxyl ester lipase), секретируемый ацинарными клетками ПЖ в пищеварительный тракт и молочными железами во время лактации в молоко. *CEL* составляет 4—8% от всего секретируемого белка в панкреатическом соке. Этот белок является ферментом, активируется желчными солями и участвует в гидролизе и адсорбции эфиров холестерина, моно-, ди- и триглицеролов, фосфолипидов, липофосфолипидов, церамидов, а также жирорастворимых витаминов. В желудочно-кишечном тракте *CEL* играет компенсаторную роль для других липолитических ферментов, завершая полное переваривание и адсорбцию жиров. *CEL* участвует также в формировании и секреции хиломикронов, липопротеиновых частиц, переносащих липиды из кишечника к тканям тела [55]. Ассоциация с MODY8 и экзокринной дисфункцией ПЖ показали делеции в области VNTR (variable number of tandem repeats) гена *CEL*, вызывающие сдвиг рамки считывания в гене *CEL* (1686delT, 1785delC). Кроме того, очень короткий вариант аллеля VNTR, содержащий только 3 повтора (среднее количество повторов в популяции варьирует от 7 до 23), также оказался связанным с развитием MODY8, но предположено, что он имеет меньшую пене-

трантность в отношении развития MODY [56]. Механизм развития этой формы СД неизвестен. Заболевание характеризуется выявляемыми в раннем детском возрасте нарушениями функции ПЖ, проявляющимися в экскреции липидов с калом и недостаточностью панкреатической эластазы, сниженным уровнем витамина Е, аккумуляции жировой ткани в ПЖ, а в возрасте старше 40 лет развитием СД и невропатологией, связанной с демиелинизацией [57, 58]. Показано, что у пациентов с MODY, обусловленным мутациями в гене *CEL*, одновременно с манифестацией СД в ПЖ формируются множественные кисты, количество которых коррелирует с возрастом пациентов. Этот процесс оказался связанным с активацией сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase). Известно, что такие кисты ПЖ являются факторами риска развития онкологического процесса. На этом основании сделано заключение, что пациенты с MODY8 имеют повышенный риск развития рака ПЖ [59].

Ген *PAX4* кодирует ядерный транскрипционный фактор [60]. Промотор гена содержит по крайней мере 4 сайта для связывания транскрипционных факторов HNF4a, HNF1a, Pdx1, neuroD1, мутации в генах которых вызывают дисфункцию β-клеток и развитие MODY. Кроме того, в промоторе гена выявлены 2 сайта связывания самого *PAX4*, что делает возможным авторегуляцию *PAX4* [61]. У взрослого человека *PAX4* экспрессируется в норме в ядрах α- и β-клеток ПЖ [62]. Показано, что ген *PAX4* отвечает за регенерацию β-клеток [63]. Проводились многочисленные исследования ассоциации мутаций гена *PAX4* с различными формами СД. При генотипировании пациентов с редким подтипом СД-2 Ketosis-Prone Diabetes (KPD) из Западной Африки оказалось, что R133W предрасполагает к развитию KPD [64]. При скринировании экзона и экзон-интронных границ гена *PAX4* у 46 тайских пробандов с MODY, у которых не выявлены известные мутации в генах, ассоциированные с этим заболеванием, обнаружено несколько мутаций в этом гене. Часть из них встречалась в контрольной выборке со сходными частотами (Q173Q, R183C, R192S, R321H), одна мутация (R192H) имела в 3 раза повышенную частоту у пациентов, а еще 3 мутации (R31Q, R164W и IVS7(-1)G/A) встречались только у пациентов с MODY [65]. В японской семье с MODY обнаружена делеция 39 нуклеотидов в 3-м экзоне гена *PAX4*, с.374—412del39 [66]. При секвенировании у 56 индийских пациентов с MODY последовательностей генов, ассоциированных с этим заболеванием, обнаружен вариант R31L гена *PAX4* [67].

Ген *INS* кодирует профермент (проинсулин), который синтезируется β-клетками островков Лангерганса ПЖ и клетками тимуса. Проинсулин энзиматически превращается в А- и В-цепи инсулина и С-пептид. Наличие аллеля гена *INS* с длинными повторами VNTR дает защитный эффект в отношении развития аутоиммунных заболеваний, однако увеличивает риск развития ГСД и инсулиннезависимого СД-2, а также синдрома поликистозных яичников. При аллелях гена *INS* с короткими повторами VNTR, напротив, повышен риск развития аутоиммунных заболеваний (особенно СД-1 и целиакии), а также рака ПЖ [68]. Мутации в гене *INS* вызывают СД новорожденных. Кроме того, предположено, что мутации в гене *INS* могут привести к развитию MODY. В результате проведено молекулярно-генетическое исследование у 62 пробандов с MODY, 30 пробандов с подозрением на MODY и 223 детей из Норвежского реестра по детскому СД. У больных с диагнозом MODY обнаружена мутация с.137G> A (R46Q) и с.163C> T (R55C) гена [69]. На основании этого можно сделать выводы, что необходимо проводить скрининговые обследования для выявления мутаций в гене *INS* не только в случаях развития СД в неонатальном периоде, но в случае MODY и в отдельных случаях СД-1.

Ген *BLK* кодирует нерцепторную тирозинкиназу семейства SRC протоонкогенов, которые участвуют в пролиферации и дифференцировке клеток. Белок стимулирует синтез и секрецию инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови и усиливает экспрессию нескольких факторов транскрипции β-клеток ПЖ. Мутации в гене *BLK* ассоциированы с развитием MODY11 [70]. Данные мутации уменьшают секрецию инсулина в такой степени, что он становится не определяемым, а также снижают индуцирующий эффект *BLK* в отношении экспрессии факторов транскрипции Pdx1 и Nkx6.1. Показано, что мутации в промото-

ре гена *BLK* связаны с развитием некоторых аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит и синдром Шегрена) [71].

С точки зрения выбора лекарственной терапии MODY интересны два гена: *KCNJ11* и *ABCC8*. Они кодируют субъединицы чувствительных к АТФ калиевых каналов β-клеток ПЖ. Ген *KCNJ11* кодирует белок Kir6.2 (Potassium inward rectifier 6.2), который является одной из 2 субъединиц канала; ген *ABCC8* кодирует вторую субъединицу канала — рецептор к сульфонилмочевине (SUR1). Закрытие чувствительных к АТФ калиевых каналов необходимо для секреции глюкозостимулированного инсулина β-клетками. Открытие же этих каналов ингибирует секрецию инсулина. Мутации в генах ассоциированы с развитием MODY, СД-2, ГСД и НСД. Кроме того, наличие мутаций в генах *KCNJ11* и *ABCC8* может вызывать чрезмерную секрецию инсулина и в результате развитие гиперинсулинизма в младенческом возрасте [72–74]. Наличие мутаций в генах *KCNJ11* и *ABCC8* позволяет скорректировать лечение пациентов с гипергликемией, что связано с чувствительностью у носителей мутантных аллелей генов к препаратам группы сульфонилмочевины. Подтвержденную мутацию в генах *KCNJ11* и *ABCC8* следует рассматривать для перевода лиц с гипергликемией на лечение препаратами группы сульфонилмочевины, что связано с лучшим терапевтическим ответом таких пациентов на препараты данной группы [75]. За последнее десятилетие понимание причин НСД значительно расширилось. НСД когда-то считался вариантом СД-1, начинающимся в начале жизни. Недавние успехи в изучении этого расстройства позволили установить, что НСД является не аутоиммунным заболеванием, а, скорее всего, моногенной формой СД в результате мутаций в ряде различных генов, кодирующих белки, которые играют

ключевую роль в нормальной функции β-клеток ПЖ. Более того, правильная генетическая диагностика может повлиять на лечение, клинический исход заболевания и качество жизни пациентов. Это особенно важно для пациентов с мутациями в генах *KCNJ11* или *ABCC8*.

Заключение

MODY — генетически гетерогенное наследственное заболевание, которое может быть обусловлено мутациями различных генов. Это могут быть как уже известные мутации, так и вновь выявленные, в том числе мутации *de novo*. Перечень мутаций генов *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK* и *KCNJ11* и *ABCC8*, ассоциированных с развитием нозологии, постоянно пополняется, в том числе у пациентов с MODY в России. Доступность таргетного высокопроизводительного секвенирования позволяет проводить молекулярно-генетическую диагностику широкого спектра генов у пациентов с вероятным диагнозом MODY. Важно, что молекулярно-генетическое исследование при подозрении на MODY проводится не только с целью верификации диагноза и определения подтипа MODY, но и определения врачебной тактики ведения пациента, прогнозирования исхода заболевания и его осложнений. Поиск мутации, вызвавшей развитие MODY, важен с точки зрения раннего выявления MODY у ближайших родственников пробанда и проведения соответствующей терапии заболевания и профилактики его осложнений.

Обзор выполнен при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта №14-15-00496.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И. Инновационные технологии в лечение и профилактики сахарного диабета и его осложнений. *Сахарный диабет*. 2013;3:2-10. doi:10.14341/2072-0351-811.
- Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014;311(3):279-286. doi:10.1001/jama.2013.283980.
- Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова О.В. Генетическая гетерогенность и клинико-метаболические аспекты сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием (тип MODY) у детей и подростков. *Педиатрия*. 2000;6:77-83.
- Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2011;1:20-28. doi:10.14341/2072-0351-6246.
- Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В., Максимов В.Н., Куликов И.В., Воевода М.И. Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(24):45-49.
- Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В. Ретинопатия у пациентов с дебютом сахарного диабета моложе 25 лет. *Вестник НГУ*. 2011;9(4):207-211.
- Овсянникова А.К. Генетические характеристики MODY 2 диабета в Сибири. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2013;5:74-77.
- Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implication of a molecular genetic classification of monogenic β-cell diabetes. *Nature Clinical Practice*. 2008;4(4):200-213. doi:10.1038/ncpendmet0778.
- Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:131-142. doi:10.1038/nrm1835.
- Ryffel GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF)1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol*. 2001;27:11-29. doi:10.1677/jme.0.0270011.
- Gupta R, Vatamaniuk MZ, Lee C, Flaschen RC, Fulmer JT, Matschinsky FM, Duncan SA, Kaestner KH. The MODY1 gene HNF-4α regulates selected genes involved in insulin secretion. *J Clin Invest*. 2005;115:1006-1015. doi:10.1172/jci22365.
- Inoue Y, Yu AM, Yim SH, Ma X, Krausz KW, Inoue J, Xiang CC, Brownstein MJ, Eggertsen G, Björkhem I, Gonzalez FJ. Regulation of bile acid biosynthesis by hepatocyte nuclear factor 4α. *J Lipid Res*. 2006;47:215-227. doi:10.1194/jlr.m500430-jlr200.
- Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51:546-553. doi:10.1007/s00125-008-0942-y.
- Ellard S, Colclough K. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young. *Human Mutation*. 2006;27:854-869. doi:10.1002/humu.20357.
- Pearson ER, Pruhova S, Hattersley TCJ, Johansen A, Castleden HAJ, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Clark PM, Lebl J, Pedersen O, Ellard S, Hansen T, Hattersley AT. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear

- factor 4 α mutations in a large European collection. *Diabetologia*. 2005;48:878-885.
doi:10.1007/s00125-005-1738-y
16. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med*. 2007;4:e118.
doi:10.1371/journal.pmed.0040118.
 17. Byrne MM, Sturis J, Clement K, Pueyo ME, Stoffel M, Takeda J, Passa P, Cohen D, Bell GI. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest*. 1994;93:1120-1130.
doi:10.1172/jci117064.
 18. Tang L, Ye H, Hong Q, Wang L, Wang Q, Wang H, Xu L, Bu S, Zhang L, Cheng J, Liu P, Le Y, Ye M, Mai Y. Duan Elevated CpG island methylation of GCK gene predicts the risk of type 2 diabetes in Chinese males. *Gene*. 2014;547(2):329-333.
doi:10.1016/j.gene.2014.06.062.
 19. Lenzen S. A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation: history and current status. *J Biol Chem*. 2014;289(18):12189-94.
doi:10.1074/jbc.r114.557314.
 20. Zelent B, Raimondo A, Barrett A, Buettger CW, Chen P, Gloyn AL, Matschinsky FM. Analysis of the co-operative interaction between the allosterically regulated proteins GK and GKRK using tryptophan fluorescence. *Biochem J*. 2014;459(3):551-564.
doi:10.1042/bj20131363.
 21. Stoffel M, Bell KL, Blackburn CL, Powell KL, Seo TS, Takeda J, Vionnet N, Xiang KS, Gidh-Jain M, Pilkis SJ. Identification of glucokinase mutations in subjects with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 1993;42(6):937-940.
doi:10.2337/diabetes.42.6.937.
 22. Negahdar M, Aukrust I, Molnes J, Solheim MH, Johansson BB, Sagen JV, Dahl-Jorgensen K, Kulkarni RN, Sovik O, Flatmark T, Njolstad PR, Bjorkhaug L. GCK-MODY diabetes as a protein misfolding disease: the mutation R275C promotes protein misfolding, self-association and cellular degradation. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):55-65.
doi:10.1016/j.mce.2013.08.020.
 23. Thanabalasingham G, Kaur K, Talbot F, Colclough K, Mathews A, Taylor J, Ellard S, Owen KR. Atypical phenotype associated with reported GCK exon 10 deletions: Clinical judgement is needed alongside appropriate genetic investigations. *Diabetic Med*. 2013;30(8):e233-8.
doi:10.1111/dme.12210.
 24. Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science*. 2004;303:1378-1381.
doi:10.1126/science.1089769.
 25. Kaisaki PJ, Menzel S, Lindner T, Oda N, Rjasanowski I, Sahn J, Meincke G, Schulze J, Schmechel H, Petzold C, Ledermann HM, Sachse G, Boriraj VV, Menzel R, Kerner W, Turner RC, Yamagata K, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in MODY and early-onset NIDDM: evidence for a mutational hotspot in exon 4. *Diabetes*. 1997;46:528-535.
doi:10.2337/diabetes.46.3.528.
 26. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP, Pearson E, Allen L, Owen K, Bingham C, Hannemann M, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT. Beta cell genes and diabetes — molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes*. 2001;50:S94-S100.
doi:10.2337/diabetes.50.2007.s94.
 27. Wobser H, Bonner C, Nolan JJ, Byrne MM, Prehn JHM. Down-regulation of protein kinase B/Akt-1 mediates INS-1 insulinoma cell apoptosis induced by dominant-negative suppression of hepatocyte nuclear factor-1 α function. *Diabetologia*. 2006;49:519-526.
doi:10.1007/s00125-005-0119-x.
 28. Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline J, Valero R, Gautier J-F, Larger E, Reznik Y, Ducluzeau P-H, Sola A, Hartemann-Heurtier A, Lecomte P, Chaillous L, Laloi-Michelin M, Wilhem J-M, Cuny P, Duron F. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3. *Diabetes*. 2008;57:503-508.
doi:10.2337/db07-0859.
 29. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I, Codner E, Iotova V, Slingerland AS, Shield J. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to kir6.2 mutations. *New Engl J Med*. 2006;355:467-477.
doi:10.1056/nejmoa061759.
 30. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmann M, Shepherd M, Hattersley AT. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1 α mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28:1751-1756.
doi:10.2337/diacare.28.7.1751.
 31. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, Forsblom C, Karanko S, Sarelin L, Haggblom M, Groop L. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia*. 1998;41:467-473.
doi:10.1007/s001250050931.
 32. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corral RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor 1 α gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabetic Med*. 2000;17:543-545.
doi:10.1046/j.1464-5491.2000.00305.x.
 33. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec J-Y, Guettier C, Rebouissou S, Bacq Y, Leteurtre E, Paradis V, Michalak S, Wendum D, Chiche L. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology*. 2006;43(3):515-524.
doi:10.1002/hep.21068.
 34. López-Garrido MP, Herranz-Antolín S, Alija-Merillas MJ, Giral P, Escibano J. Co-inheritance of HNF1 α and GCK mutations in a family with maturity-onset diabetes of the young (MODY): implications for genetic testing. *Clin Endocrinol*. 2013;79(3):342-347.
doi:10.1111/cen.12050.
 35. Donelan W, Wang H, Li SW, Pittman D, Li Y, Han S, Sun Y, Carter C, Atkinson M, Reeves W, Winter WE, Yang LJ. Novel detection of pancreatic and duodenal homeobox 1 autoantibodies (PAA) in human sera using luciferase immunoprecipitation systems (LIPS) assay. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(6):1202-1210.
 36. Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, Evans JC, Allen LIS, Bulman MP, Ayres S, Shepherd M, Clark P, Millward A, Demaine A, Wilkin T, Docherty K. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 1999;104:R33-R39.
doi:10.1172/jci7449.
 37. De Franco E, Shaw-Smith C, Flanagan SE, Edghill EL, Wolf J, Otte V, Ebinger F, Varthakavi P, Vasanthi T, Edvardsson S, Hattersley AT, Ellard S. Biallelic PDX1 (insulin promoter factor 1)

- mutations causing neonatal diabetes without exocrine pancreatic insufficiency. *Diabetic Med.* 2013;30(5):e197-200.
doi:10.1111/dme.12122.
38. Rasmussen M, Ramsing M, Petersen OB, Vogel I, Sunde L. A description of a fetal syndrome associated with HNF1B mutation and a wide intrafamilial disease variability. *Am J Med Genet Part A.* 2013;161A(12):3191-3195.
doi:10.1002/ajmg.a.36190.
 39. Chauveau D, Faguer S, Bandin F. HNF1B-related disease: paradigm of a developmental gene and unexpected recognition of a new renal disease. *Nephrol Ther.* 2013;9(6):393-397.
 40. Cuff J, Salari K, Clarke N, Esheba GE, Forster AD, Huang S, West RB, Higgins JP, Longacre TA, Pollack JR. Integrative bioinformatics links HNF1B with clear cell carcinoma and tumor-associated thrombosis. *PLoS One.* 2013;8(9):e74562.
doi:10.1371/journal.pone.0074562.
 41. Edghill EL, Bingham C, Ellard S. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet.* 2006;43(1):84-90.
doi:10.1136/jmg.2005.032854.
 42. Carette C, Vaury C, Barthelemy A, Clauin S, Grünfeld J-P, Timsit J, Bellanné-Chantelot C. Exonic duplication of the hepatocyte nuclear factor-1-beta gene (transcription factor 2, hepatic) as a cause of maturity onset diabetes of the young type 5. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007;92:2844-2847.
doi:10.1210/jc.2007-0286.
 43. Rebouissou S, Vasiliu V, Thomas C. Germline hepatocyte nuclear factor 1-alpha and 1-beta mutations in renal cell carcinomas. *Human Mol Genet.* 2005;14:603-614.
doi:10.1093/hmg/ddi057.
 44. DeLair D, Han G, Irving JA, Leung S, Ewanowich CA, Longacre TA, Gilks CB, Soslow RA. HNF-1 β in ovarian carcinomas with serous and clear cell change. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(6):541-546.
doi:10.1097/pgp.0b013e318273fd07.
 45. Chae JH, Stein GH, Lee JE. NeuroD: the predicted and the surprising. *Mol Cells.* 2004;18(3):271-288.
 46. Osborne JK, Larsen JE, Shields MD, Gonzales JX, Shames DS, Sato M, Kulkarni A, Wistuba II, Girard L, Minna JD, Cobb MH. NeuroD1 regulates survival and migration of neuroendocrine lung carcinomas via signaling molecules TrkB and NCAM. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013;110(16):6524-6529.
doi:10.1073/pnas.1303932110.
 47. Ray SK, Leiter AB. The basic helix-loop-helix transcription factor NeuroD1 facilitates interaction of Sp1 with the secretin gene enhancer. *Mol Cell Biol.* 2007;27(22):7839-7847.
doi:10.1128/mcb.00438-07.
 48. Appavoo M, Tuch B. Effect of upregulation of NeuroD in insulin-producing liver cells. *Islets.* 2009;1(1):55-61.
doi:10.4161/isl.1.1.8993.
 49. Gong ZC, Huang Q, Dai XP, Lei G-H, Lu H-B, Yin J-Y, Xu X-J, Qu J, Qi Pei, Min Dong, Bo-Ting Zhou, Shen J, Zhou G, Zhou H-H, Liu Z-Q. NeuroD1 A45T and PAX4 R121W polymorphisms are associated with plasma glucose level of repaglinide monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(3):501-509.
doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04202.x.
 50. Huang P, Kishida S, Cao D, Murakami-Tonami Y, Mu P, Nakaguro M, Koide N, Takeuchi I, Onishi A, Kadomatsu K. The neuronal differentiation factor NeuroD1 downregulates the neuronal repellent factor Slit2 expression and promotes cell motility and tumor formation of neuroblastoma. *Cancer Res.* 2011;71(8):2938-2948.
doi:10.1158/0008-5472.can-10-3524.
 51. McConnell BB, Yang VW. Mammalian Krüppel-like factors in health and diseases. *Physiol Rev.* 2010;90(4):1337-1381.
doi:10.1152/physrev.00058.2009.
 52. Zheng Y, Tabbaa ZM, Khan Z, Schoolmeester JK, El-Nashar S, Famuyide A, Keeney GL, Daftary GS. Epigenetic Regulation of Uterine Biology by Transcription Factor KLF11 via Posttranslational Histone Deacetylation of Cytochrome p450 Metabolic Enzymes. *Endocrinology.* 2014;155(11):4507-4520.
doi:10.1210/en.2014-1139.
 53. Perakakis N, Danassi D, Alt M, Tsaroucha E, Mehana AE, Rimmer N, Laubner K, Wang H, Wollheim CB, Seufert J, Path G. Human Krüppel-like factor 11 differentially regulates human insulin promoter activity in β -cells and non- β -cells via p300 and PDX1 through the regulatory sites A3 and CACCC box. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;363(1-2):20-26.
doi:10.1016/j.mce.2012.07.003.
 54. Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V, Dina C, Hamid YH, Joly E, Vaillant E, Benmezroua Y, Durand E, Bakaher N, Delannoy V, Vaxillaire M, Cook T, Dallinga-Thie GM, Jansen H, Charles M-A. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2005;102(13):4807-4812.
doi:10.1073/pnas.0409177102.
 55. Hui DY, Howles PN. Carboxyl ester lipase: structure-function relationship and physiological role in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2002;43(12):2017-2030.
doi:10.1194/jlr.r200013-jlr200.
 56. Torsvik J, Johansson BB, Dalva M, Marie M, Fjeld K, Johansson S, Bjorkoy G, Saraste J, Njolstad PR, Molven A. Endocytosis of secreted carboxyl ester lipase in a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *J Biol Chem.* 2014;289(42):29097-29111.
doi:10.1074/jbc.m114.574244.
 57. Vesterhus M, Raeder H, Aurlien H, Gjesdal CG, Bredrup C, Holm PI, Molven A, Bindoff L, Berstad A, Njolstad PR. Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1738-1740.
doi:10.2337/dc07-2217.
 58. Tjora E, Wathle G, Engjom T, Erchinger F, Molven A, Aksnes L, Haldorsen IS, Dimcevski G, Njolstad PR, Ræder H. Severe pancreatic dysfunction but compensated nutritional status in monogenic pancreatic disease caused by carboxyl-ester lipase mutations. *Pancreas.* 2013;42(7):1078-1084.
doi:10.1097/mpa.0b013e3182920e9c.
 59. Ræder H, McAllister FE, Tjora E, Bhatt S, Haldorsen I, Hu J, Willems SM, Vesterhus M, El Ouaamari A, Liu M, Raeder MB, Immervoll H, Hoem D, Dimcevski G, Njolstad PR, Molven A, Gygi SP, Kulkarni RN. Carboxyl-ester lipase maturity-onset diabetes of the young is associated with development of pancreatic cysts and upregulated MAPK signaling in secretin-stimulated duodenal fluid. *Diabetes.* 2014;63(1):259-269.
doi:10.2337/db13-1012.
 60. Smith SB, Ee HC, Connors JR, German MS. Paired-homeodomain transcription factor PAX4 acts as a transcriptional repressor in early pancreatic development. *Mol Cell Biol.* 1999;19(12):8272-8280.
 61. Smith SB, Watada H, Scheel DW, Mrejen C, German MS. Auto-regulation and maturity onset diabetes of the young transcription factors control the human PAX4 promoter. *J Biol Chem.* 2000;275(47):36910-36919.
doi:10.1074/jbc.m005202200.

62. Bonnavion R, Jaafar R, Kerr-Conte J, Assade F, Stralen E, Leteurtre E, Pouponnot C, Gargani S, Pattou F, Bertolino P, Cordier-Bussat M, Lu J, Zhang CX. Both PAX4 and MAFA are expressed in a substantial proportion of normal human pancreatic alpha cells and deregulated in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(8):e72194. doi:10.1371/journal.pone.0072194.
63. Bignon-Laubert A, Boehm B, Lang-Muritano M, Gauthier BR, Brun T, Wollheim CB, Schoenle EJ. Association of childhood type 1 diabetes mellitus with a variant of PAX4: possible link to beta cell regenerative capacity. *Diabetologia*. 2005;48(5):900-905. doi:10.1007/s00125-005-1723-5.
64. Mauvais-Jarvis F, Smith SB, Le May C. PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes. *Human Mol Genet*. 2004;13:3151-3159. doi:10.1093/hmg/ddh341.
65. Plengvidhya N, Koopitwut S, Songtawee N, Doi A, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Tantibhedhyangkul W, Boonyasrisawat W, Yenchitsomanus P, Doria A, Banchuin N. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2821-2826. doi:10.1210/jc.2006-1927.
66. Jo W, Endo M, Ishizu K, Nakamura A, Tajima T. A novel PAX4 mutation in a Japanese patient with maturity-onset diabetes of the young. *Tohoku J Exper Med*. 2011;223(2):113-118. doi:10.1620/tjem.223.113
67. Chapla A, Mruthyunjaya MD, Asha HS, Varghese D, Varshney M, Vasani SK, Venkatesan P, Nair V, Mathai S, Paul TV, Thomas N. Maturity onset diabetes of the young in India — a distinctive mutation pattern identified through targeted next-generation sequencing. *Clin Endocrinol*. 2014. doi:10.1111/cen.12541.
68. Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V, Massa O, Lampasona V, Iafusco D, Viscardi M, Chiumello G, Meschi F, Barbetti F. Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies. *Diabetes Care*. 2009;32(1):123-125. doi:10.2337/dc08-0783.
69. Meur G, Simon A, Harun N, Virally M, Dechaume A, Bonnefond A, Fetita S, Tarasov AI, Guillausseau P-J, Boesgaard TW, Pedersen O, Hansen P, Polak M, Gautier J-F, Froguel P, Rutter GTA, Vaxillaire M. Insulin gene mutations resulting in early-onset diabetes: marked differences in clinical presentation, metabolic status, and pathogenic effect through endoplasmic reticulum retention. *Diabetes*. 2010;59(3):653-661. doi:10.2337/db09-1091.
70. Borowiec M, Liew CW, Thompson R, Boonyasrisawat W, Hu J, Mlynarski WM, El Khattabi I, Kim S-H, Marselli L, Rich SS, Krolewski AS, Bonner-Weir S, Sharma A, Sale M, Mychaleckyj JC, Kulkarni RN, Doria A. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106:14460-14465. doi:10.1073/pnas.0906474106.
71. Tsuchiya N, Ito I, Kawasaki A. Association of IRF5, STAT4 and BLK with systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *J Clin Immunol*. 2010;33:57-65. doi:10.2177/jsci.33.57.
72. D'Amato E, Tammaro P, Craig TJ, Tosi A, Giorgetti R, Lorini R, Ashcroft FM. Variable phenotypic spectrum of diabetes mellitus in a family carrying a novel KCNJ11 gene mutation. *Diabetic Med*. 2008;25(6):651-656. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02443.x.
73. Shimomura K, Girard CA, Proks P, Nazim J, Lippiat JD, Cerutti F, Lorini R, Ellard S, Hattersley AT, Barbetti F, Ashcroft FM. Mutations at the same residue (R50) of Kir6.2 (KCNJ11) that cause neonatal diabetes produce different functional effects. *Diabetes*. 2006;55(6):1705-1712. doi:10.2337/db05-1640.
74. Tarasov AI, Nicolson TJ, Riveline JP, Taneja TK, Baldwin SA, Baldwin JM, Charpentier G, Gautier J-F, Froguel P, Vaxillaire M, Rutter GA. A rare mutation in ABCC8/SUR1 leading to altered ATP-sensitive K⁺ channel activity and beta-cell glucose sensing is associated with type 2 diabetes in adults. *Diabetes*. 2008;57(6):1595-1604. doi:10.2337/db07-1547.
75. Haghverdizadeh P, Sadat Haerian M, Haghverdizadeh P, Haerian BS. ABCC8 genetic variants and risk of diabetes mellitus. *Gene*. 2014;545(2):198-204. doi:10.1016/j.gene.2014.04.040.

Поступила 23.04.2015



**Онлайн телевидение для врачей
Прямые трансляции
с медицинских мероприятий**

Тел.: 8-800-1001-786

www.1med.tv



ИЗДАТЕЛЬСТВО
**МЕДИА
СФЕРА**

ИНВИТРО®

РЕБАМИПИД

НОВЫЙ ИННОВАЦИОННЫЙ ГАСТРО- и ЭНТЕРОПРОТЕКТОР

NEW



**ЭФФЕКТИВЕН ТАМ,
ГДЕ ДРУГИЕ
БЕСПОЛЕЗНЫ!**

Рег. уд.: ЛП-001831. Реклама.

- Единственный препарат, эффективный для предотвращения и лечения эрозивно-язвенных поражений как желудка, так и кишечника
- Единственный индуктор синтеза эндогенных простагландинов стимулирующих физиологическую защиту слизистой ЖКТ
- Предотвращает развитие НПВП-индуцированных гастро- и энтеропатий, включая вызванные ацетилсалициловой кислотой (АСК)
- Улучшает заживление язв после эрадикации *Helicobacter pylori*
- Защищает слизистую оболочку ЖКТ от повреждающего воздействия бактерий, этанола, щелочей и кислот

www.promed.cz/ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ