Включен в перечень ВАК
и рекомендован для
публикации основных
научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук

ISSN 1818-8338

№2 2014

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

klinicist

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ И АДИПОКИНЫ

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

НОВЫЙ МАРКЕР ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

ДИАГНОСТИКА АПИКАЛЬНОЙ ФОРМЫ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

РЕДКАЯ АНОМАЛИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг

ВАРФАРИН НИКОМЕД – лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- Профилактика тромбоэмболических осложнений (инсульта) у пациентов с фибрилляцией предсердий
- Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с поражениями сердечных клапанов или протезированными клапанами сердца
- Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза
- Эмболии лёгочной артерии
- Профилактика послеоперационных тромбозов
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда

реклама

Сокращённая информация по медицинскому применению:
Показания к применению: лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика преходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков С и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепными кровоизлиянием. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки желательно в одно и то же время. Продолжительность лечения и дозы препарата определяются врачом в соответствии с показаниями к применению. **Особые указания:** в случаях алкоголизма, лихорадки, гипертиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной печёночной недостаточности, мутации гена, кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромбического протеина С или S действие варфарина может усиливаться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 недель. **Побочное действие:** кровоточивость; анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея; редко: эозинофилия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уролитиаз, тубулярный некроз. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.ru, www.warfarin.ru.
Варфарин Никомед: рег. уд. № П N013469/01. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выхода рекламы: сентябрь 2013.

Takeda

Издается с 2006 г.

№ 2' 14

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

KLINITSIST (THE CLINICIAN)

Включен в Перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

С 2008 года журнал «Клиницист» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Н.А. Шостак

Заместители главного редактора
С.Ю. Марцевич
А.П. Ребров
А.И. Синопальников

Ответственный секретарь
Д.А. Аничков

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Т.Л. Виноградова *(Москва)*
С.Р. Гиляревский *(Москва)*
М.Ю. Гиляров *(Москва)*
О.М. Драпкина *(Москва)*
П.Р. Камчатнов *(Москва)*
Н.П. Кутишенко *(Москва)*
Л.Б. Лазебник *(Москва)*
О.С. Левин *(Москва)*
О.М. Лесняк *(Екатеринбург)*
А.М. Лила *(Санкт-Петербург)*
В.И. Мазуров *(Санкт-Петербург)*
М.Н. Мамедов *(Москва)*
В.Ю. Мареев *(Москва)*
М.Ю. Мартынов *(Москва)*
В.Б. Матвеев *(Москва)*
О.Д. Мишнев *(Москва)*
Н.А. Мухин *(Москва)*
С.Е. Мясоедова (*Иваново*)
Е.Л. Насонов *(Москва)*
С.И. Овчаренко *(Москва)*
Р.Г. Оганов *(Москва)*
В.С. Пронин *(Москва)*
М.П. Савенков *(Москва)*
И.С. Стилиди *(Москва)*
В.П. Тюрин *(Москва)*
И.В. Хамаганова *(Москва)*
Т.М. Черных *(Воронеж)*
М.В. Шестакова *(Москва)*
В.Ю. Шило *(Москва)*
В.В. Щекотов *(Пермь)*
С.С. Якушин *(Рязань)*
В.В. Якусевич *(Ярославль)*

Научные редакторы
Н.А. Демидова, А.Э. Карамова, А.А. Клименко

EDITOR-IN-CHIEF
N.A. Shostak

Deputy Editors
S.Yu. Martsevich
A.P. Rebrov
A.I. Sinopalnikov

Editorial Manager
D.A. Anichkov

EDITORIAL BOARD
T.L. Vinogradova *(Moscow)*
S.R. Gilyarevsky *(Moscow)*
M.Yu. Gilyarov *(Moscow)*
O.M. Drapkina *(Moscow)*
P.R. Kamchatnov *(Moscow)*
N.P. Kutishenko *(Moscow)*
L.B. Lazebnik *(Moscow)*
O.S. Levin *(Moscow)*
O.M. Lesnyak *(Yekaterinburg)*
A.M. Lila *(Saint Petersburg)*
V.I. Mazurov *(Saint Petersburg)*
M.N. Mamedov *(Moscow)*
V.Yu. Mareev *(Moscow)*
M.Yu. Martynov *(Moscow)*
V.B. Matveev *(Moscow)*
O.D. Mishnev *(Moscow)*
N.A. Mukhin *(Moscow)*
S.Ye. Myasoedova *(Ivanovo)*
Ye.L. Nasonov *(Moscow)*
S.I. Ovcharenko *(Moscow)*
R.G. Oganov *(Moscow)*
V.S. Pronin *(Moscow)*
M.P. Savenkov *(Moscow)*
I.S. Stilidi *(Moscow)*
V.P. Tyurin *(Moscow)*
I.V. Khamaganova *(Moscow)*
T.M. Chernykh *(Voronezh)*
M.V. Shestakova *(Moscow)*
V.Yu. Shilo *(Moscow)*
V.V. Shchekotov *(Perm)*
S.S. Yakushin *(Ryazan)*
V.V. Yakusevich *(Yaroslavl)*

Scientific Editors
N.A. Demidova, A.E. Karamova, A.A. Klimenko

Адрес редакции:
115478, Москва,
Каширское шоссе, д. 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Руководитель проекта
Р.А. Кузнецов, +7 (499) 929-96-19, kuznetsov@abvpress.ru
Заведующая редакцией **Е.А. Иванова**

Корректор **В.Е. Ефремова**
Перевод **Т.А. Чечеткина**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **Е.А. Прокофьева**

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19, baza@abvpress.ru

Служба рекламы
Р.А. Кузнецов, +7 (499) 929-96-19, kuznetsov@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС 77–36931 от 21 июля 2009 г.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2014
ISSN 1818-8338
Клиницист. 2014. № 2. 1—56.
Отпечатано в ООО «Графика»
Тираж 10 000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

С.Е. Мясоедова
Сердечно-сосудистые нарушения при гипотиреозе и адипокины 4

ОБЗОРЫ

И.Б. Колина, И.Н. Бобкова
Поражение почек при злокачественных образованиях 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Ю. Капралова, А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова
Содержание адипокинов и показатели эхокардиографии у женщин с гипотиреозом 17

Н.А. Кравчун, И.В. Чернявская
Особенности цитокинового профиля у больных с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом 22

И.И. Токин, И.Б. Токин, Т.В. Сологуб, Г.Ф. Филимонова, П. Хуссар
Иммуногистохимический анализ активности каспазы-3 в биопсиях печени пациентов при моно- и смешанных инфекциях 29

А.В. Тюрин, Р.А. Давлетшин, Р.Р. Фархутдинов, Р.М. Зарипова, Т.Р. Давлетшин
Особенности метаболизма межклеточного вещества у пациенток с остеоартритом и дисплазией соединительной ткани 33

ОПИСАНИЯ СЛУЧАЕВ

Н.С. Крылова, А.Е. Демкина, Ф.М. Хашиева, Е.А. Ковалевская, Н.Г. Потешкина, А.Е. Ванюков
Случай диагностики апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии у пациентки с клиникой прогрессирующей стенокардии 39

Л.В. Саламатина, Е.Ю. Левченко, А.А. Сеитов, О.М. Золотенкова, А.А. Бурым
Редкая аномалия коронарных сосудов: коронаролевожелудочковые фистулы 45

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Е.С. Цветкова, Л.Н. Денисов
Новое направление локального лечения остеоартроза коленных суставов 50

CONTENTS

EDITORIAL

S.Ye. Myasoyedova
Cardiovascular disorders with hypothyroidism and adipokines 4

REVIEWS

I.B. Kolina, I.N. Bobkova
Renal damage with malignant neoplasms 7

ORIGINAL INVESTIGATIONS

I.Yu. Kapralova, A.F. Verbovoy, L.A. Sharonova
Adipokines content and echocardiography indicators of women with hypothyroidism 17

N.A. Kravchun, I.V. Chernyavskaya
Peculiarities of the cytokine profile of patients with type 2 diabetes mellitus in combination with autoimmune thyroiditis 22

I.I. Tokin, I.B. Tokin, T.V. Sologub, G.F. Filimonova, P. Hussar
Immunohistochemical analysis of caspase-3 activity in liver biopsies of patients with mono and mixed infections. 29

A.V. Tyurin, R.A. Davletshin, R.R. Farkhutdinov, R.M. Zaripova, T.R. Davletshin
Peculiarities of intercellular substance metabolism of patients with osteoarthritis and connective tissue dysplasia 33

CASE REPORTS

N.S. Krylova, A.Ye. Demkina, F.M. Khashiyeva, Ye.A. Kovalevskaya, N.G. Poteshkina, A.Ye. Vanyukov
Case of diagnosis of apical form of hypertrophic cardiomyopathy with a patient with progressive angina clinic 39

L.V. Salamatina, Ye.Yu. Levchenko, A.A. Seitov, O.M. Zolotenkova, A.A. Burym
Rare anomaly of the coronary vessels: coronary and left ventricular fistulas 45

PHARMACOTHERAPY

Ye.S. Tsvetkova, L.N. Denisov
New direction in local therapy of osteoarthritis of the knee joint 50

КЛИНИЦИСТ № 2'2014

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ И АДИПОКИНЫ

С.Е. Мясоедова
ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Россия, 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8

Контакты: *Светлана Евгеньевна Мясоедова msemee@mail.ru*

В статье описаны механизмы развития сердечно-сосудистых нарушений, дислипидемии при гипотиреозе. Представлены литературные данные, посвященные изучению содержания адипоцитокинов при гипотиреозе и их влияния на эхокардиографические показатели.

Ключевые слова: *гипотиреоз, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, тиреоидные гормоны, адипокины, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, ремоделирование левого желудочка, эхокардиография*

CARDIOVASCULAR DISORDERS WITH HYPOTHYROIDISM AND ADIPOKINES

S.Ye. Myasoyedova
Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, 8 Sheremetiyevskiy Avenue, Ivanovo, 153012, Russia

The article describes the mechanisms of development of cardiovascular disorders and dyslipidemia with hypothyroidism. Reference data are presented that are devoted to the study of adipokines content with hypothyroidism and their effect on echocardiographic indicators.

Key words: *hypothyroidism, cardiovascular diseases, dyslipidemia, thyroid hormones, adipokines, insulin resistance, abdominal obesity, left ventricular remodeling, echocardiography*

Распространенность первичного манифестного гипотиреоза составляет 0,2–2 %, а субклинического гипотиреоза достигает 10 %. Дефицит тиреоидных гормонов вызывает изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и ускоряет развитие атеросклероза. В качестве основного фактора, влияющего на состояние миокарда и периферических сосудов, рассматривается трийодтиронин (Т3). Данный гормон через транскрипцию генов регулирует синтез протеинов и поступление ионов кальция в саркоплазматический ретикулум в фазу ранней диастолы, что определяет состояние релаксации левого желудочка (изоволюметрическое время релаксации) [1]. В связи с этим при гипотиреозе, в том числе субклиническом, увеличивается изоволюметрическое время релаксации, т.е. отмечаются признаки диастолической дисфункции при сохранении сократительной функции миокарда левого желудочка. Лечение L-тироксином корректирует эти нарушения. Характерное для гипотиреоза увеличение периферического сосудистого сопротивления объясняют как прямым воздействием Т3 на гладкомышечные клетки сосудов, так и нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, связанным с уменьшением синтеза и секреции оксида азота при дефиците Т3. Доказано, что уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности обратно пропорциональны величине тиреотропного гормона (ТТГ) сыворотки крови. Предполагается, что существуют множественные механизмы развития дислипидемии при гипотиреозе. В качестве одного из них в последнее время активно обсуждается роль адипокинов или адипоцитокинов [2]. Адипоцитокины – адипонектин, резистин и лептин – гормоны жировой ткани. При ожирении наблюдается их высвобождение адипоцитами у эутиреоидных пациентов. Это ведет к развитию хронического субклинического воспаления, которое играет центральную роль в развитии инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Сведения об изменениях адипокинов при гипотиреозе неоднозначны. Имеются экспериментальные доказательства регуляции экспрессии генов адипонектина тиреоидными гормонами [3]. В клинических исследованиях получены противоречивые данные. В ряде из них имеются доказательства изменения различных адипокинов при гипотиреозе независимо от ожирения, в других не найдено изменений при гипотиреозе в сравнении с эутиреозом. После лечения тиреоидными гормонами пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдалось увеличение уровня адипонектина и уменьшение уровня лептина, но при этом не меня-

лось содержание жировой ткани и липидов, что свидетельствовало об отсутствии связи между уровнем адипокинов и инсулиночувствительностью [4]. Тем не менее продолжается дискуссия о связи адипокинов с инсулинорезистентностью и дислипидемией при гипотиреозе. В литературе практически отсутствуют исследования о влиянии адипокинов на структурно-функциональные изменения сердца у больных гипотиреозом.

В связи с этим представляет интерес статья И.Ю. Капраловой и соавт. «Содержание адипокинов и показатели эхокардиографии у женщин с гипотиреозом» [5]. Авторы исследовали уровень адипокинов у 30 женщин с гипотиреозом без ожирения, но с избыточной массой тела, при среднем уровне ТТГ 5,08 ± 1,50 мМЕ/л, что соответствует субклиническому гипотиреозу, если исходить из верхней границы нормы ТТГ в большинстве российских лабораторий. Примерно половина из них имели сопутствующую ишемическую болезнь сердца в виде стенокардии II функционального класса, в основном в сочетании с артериальной гипертензией I степени. Сравнение с контрольной группой практически здоровых женщин близкого возраста и без достоверных отличий по индексу массы тела обнаружило у пациенток с гипотиреозом снижение уровня адипонектина и повышение лептина и резистина. К сожалению, по представленным в статье данным трудно судить об исходном статусе пациенток: страдали ли они манифестным гипотиреозом и достигли состояния субклинического гипотиреоза на фоне лечения тиреоидными гормонами, или это были больные исходно с субклиническим гипотиреозом, или имелась смешанная группа. Тем не менее можно констатировать наличие связи между тиреоидной дисфункцией, соответствующей субклиническому гипотиреозу, и изменением профиля адипокинов, характерным для инсулинорезистентности. Следует отметить, однако, что данный вывод в работе может быть сделан с некоторым допущением, поскольку не исключено влияние на уровень адипокинов абдоминального ожирения. Абдоминальное ожирение не исключено в исследуемой группе, так как оценивалось только по соотношению окружности талии и окружности бедер и не учитывалась окружность талии, как самостоятельный и основной маркер абдоминального ожирения по современным рекомендациям [6].

Другим аспектом данной работы явилась оценка структурно-функциональных параметров сердца с выяснением влияния на них различных факторов, включая адипокины. Авторы получили интересные данные, которые указывают на умеренно выраженные признаки ремоделирования левого желудочка и признаки диастолической дисфункции, что характерно для гипотиреоза и описано при субклиническом гипотиреозе. В ходе корреляционного анализа выявлены определенные связи указанных эхокардиографических параметров с возрастом, артериальной гипертензией, избыточной массой тела. Что касается влияния адипокинов на изучаемые параметры, то здесь получены весьма скромные данные: установлена единственная обратная корреляция адипонектина с конечно-диастолическим объемом левого желудочка, величина которого значимо не изменялась по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем этот фрагмент работы заслуживает внимания, так как нацеливает на раннюю диагностику изменений сердца у женщин среднего возраста с гипотиреозом в плане предупреждения развития хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений. Безусловно, в связи с этим встает вопрос и о необходимости коррекции субклинического гипотиреоза.

Таким образом, несмотря на определенные ограничения, связанные с особенностями исследуемой группы, авторы статьи получили интересные результаты об изменениях профиля адипокинов при нарушениях тиреоидной функции, соответствующих субклиническому гипотиреозу. Вопрос о влиянии адипокинов на структурные и функциональные параметры сердца требует дальнейшего изучения. Статья заслуживает внимания также в аспекте особенностей патологии сердца у женщин среднего возраста. Следует помнить о том, что изменения миокарда левого желудочка и наличие диастолической дисфункции в отсутствие высокого артериального давления и других факторов кардиоваскулярного риска может быть связано с субклиническим гипотиреозом, который требует коррекции в целях предупреждения хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease In: Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P., Libby P. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovasculae medicine, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. Pp. 2033–47.

2. Петунина Н.А., Альтшулер Н.Э., Ракова Н.Г., Трухина Л.В. Гормоны жировой ткани и функциональная активность щитовидной железы. Ожирение и метаболизм 2010;(4):9–11. [Petunina N.A., Altschuler N.E., Rakova N.G., Trukhina L.V. Adipose hormones and functional activity of the thyroid gland. Obesity and Metabolism 2010;(4):9–11. (In Russ.)].

3. Seifi S., Nazifi S., Tabandeh M.R., Saeb M. AdipoR1 and AdipoR2 gene expression are regulated by thyroid hormones in adipose tissue. Mol Cell Biochem 2013;377(1–2): 55–63.

4. Yildiz B.O., Aksoy D.Y., Harmanci A. et al. Effects of L-thyroxine therapy on circulating leptin and adiponectin levels in subclinical hypothyroidism: a prospective study. Arch Med Res 2013;44(4):317–20.
5. Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Содержание адипокинов и показатели эхокардиографии у женщин с гипотиреозом. Клиницист 2014;(2):17–21. [Kapralova I.Yu., Verbovoy A.F., Sharonova L.A. Adipokines content and echocardiography indicators of women with hypothyroidism. Clinician 2014;(2):17–21. (In Russ.)].
6. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(6 прил. 2):3–28. [Diagnostics and therapy of the metabolic syndrome. Russian recommendations (second revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 2009;8(6 annex 2):3–28. (In Russ.)].

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ

И.Б. Колина, И.Н. Бобкова

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: *Ирина Борисовна Колина ikolina@yandex.ru*

Взаимосвязь поражения почек со злокачественными новообразованиями – одна из актуальнейших проблем внутренней медицины. Часто именно наличие поражения почек определяет прогноз онкологических больных. Спектр почечной патологии, ассоциированной с опухолями, необычайно широк: от механического воздействия опухоли или метастазов на почки и/или мочевыводящие пути и паранеопластических проявлений в виде нефритов или амилоидоза до нефропатий, индуцированных лекарственными средствами или распадом опухоли и т. д. В развитии почечного поражения велика роль и тромботических осложнений, развивающихся в результате опухолевого воздействия, побочных эффектов ряда препаратов или облучения. В статье рассматриваются наиболее частые варианты поражения почек, встречающиеся в практике врачей-интернистов (терапевтов, урологов, хирургов и др.), методы их диагностики и подходы к лечению. Своевременные и успешные профилактика и лечение опухоль-ассоциированных нефропатий дают надежду на сохранение функции почек, а следовательно, более высокое качество жизни по окончании противоопухолевого лечения. Даже кратковременный эпизод острого почечного повреждения, перенесенный больным онкологическим заболеванием, должен сопровождаться соответствующим обследованием и лечением. При трансформации острого почечного повреждения в хроническую болезнь почек эти больные нуждаются в систематической и взвешенной нефропротективной терапии и корректном дозировании нефротоксичных препаратов.

Ключевые слова: *опухоль-ассоциированные нефропатии, поражение почек при опухолях, острая почечная недостаточность, нефротоксическое действие химиопрепаратов, паранеопластические нефропатии, острое почечное повреждение при опухолях*

RENAL DAMAGE WITH MALIGNANT NEOPLASMS

I.B. Kolina, I.N. Bobkova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., bldg. 4, Moscow, 119991, Russia

The relationship between renal damage and malignant neoplasms is one of the most actual problems of the medicine of internal diseases. Very often, exactly availability of renal damage determines the forecast of cancer patients. The range of renal pathologies associated with tumors is unusually wide: from the mechanical effect of the tumor or metastases on the kidneys and/or the urinary tract and paraneoplastic manifestations in the form of nephritis or amyloidosis to nephropathies induced with drugs or tumor lysis, etc. Thrombotic complications that develop as a result of exposure to tumor effects, side effects of certain drugs or irradiation also play an important role in the development of the kidney damage. The most frequent variants of renal damage observed in the practice of medical internists (therapists, urologists, surgeons, etc.), as well as methods of diagnosis and treatment approaches are described in the article. Timely and successful prevention and treatment of tumor-associated nephropathies give hope for retaining renal functions, therefore, a higher life standard after completion of anti-tumor therapy. Even a short-term episode of acute renal damage suffered by a cancer patient must be accompanied with relevant examination and treatment. In the case of transformation of acute renal damage into the chronic kidney disease, such patients need systematic and weighted renoprotective therapy and correct dosing of nephrotoxic drugs.

Key words: *tumor-associated nephropathies, renal damage with tumors, acute renal failure, nephrotoxicity of chemotherapy, paraneoplastic nephropathies, acute renal damage with tumors*

Введение

Тесная связь между поражением почек и злокачественными новообразованиями известна уже несколько веков и до сих пор представляет собой одну из актуальнейших проблем внутренней медицины, учитывая широкую распространенность онкологической патологии и неуклонно растущий, особенно в экологически неблагоприятных регионах, уровень заболеваемости опухолями. Существенная часть онкологических больных имеет ассоциированные с основным заболеванием нефропатии, обусловленные как прямым, так и косвенным воздействием опухоли, а также развитием ряда неспецифических реакций. С другой стороны, у пациентов с уже существующей хронической болезнью

Таблица 1. *Виды нефропатий по механизму развития у онкологических больных*

Механизмы развития	Нефропатии
Поражения, вызванные механическим (прямым) воздействием опухоли	Прорастание почечной паренхимы (солидные опухоли, метастазы); интерстициальная инфильтрация (лимфомы, острый лимфобластный лейкоз); обструкция мочевых путей; сдавление почечных сосудов
Поражения, индуцированные терапией опухолей	Острый канальцевый некроз (ОКН); СЛО; нефролитиаз и уратная нефропатия; радиационный нефрит; острый и хронический лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит (цисплатин, анальгетики, антибиотики и др.); тромботическая микроангиопатия и мезангиолизис (циклоспорин, винбластин, митомицин)
Паранеопластические нефропатии	Паранеопластические ГН; амилоидоз (АА- и AL-типа); синдром Фанкони
Поражения, обусловленные метаболическими факторами	Острое почечное повреждение (гиперкальциемия, гиперурикемия и др.); нефрокальциноз; электролитные нарушения (сольтеряющая, гипокалиемическая почка); cast-нефропатия; тромбоз сосудов почки; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

почек (ХБП) доказан повышенный риск развития различного рода злокачественных опухолей (например, рака уротелия при балканской, анальгетической нефро- и уропатиях, «нефропатии китайских трав»; саркомы Капоши, опухолей ротовой полости, почек и мочевого пузыря, печени и других солидных органов у пациентов, получающих цитостатики или длительно леченных диализом; лимфом и рака кожи у реципиентов почечного трансплантата). По данным L. Fried et al., у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 55 мл/мин риск возникновения опухолей повышается на 29 % (в зависимости от возраста и курения) при каждом последующем снижении СКФ на 10 мл/мин [1].

Поражения почек, ассоциированные со злокачественными опухолями, многообразны по проявлениям и патогенезу. Среди них можно выделить несколько групп нефропатий (табл. 1), встречающихся в практике врачей самых разных специальностей.

В первую группу входят механические воздействия опухоли или ее метастазов (прорастание почечной паренхимы при солидных опухолях и метастазах; интерстициальная инфильтрация при лимфомах, остром лимфобластном лейкозе; обструкция мочевых путей растущей опухолью или увеличенными лимфоузлами; сдавление почечных сосудов). С этим в своей клинической практике чаще сталкиваются онкологи, хирурги и урологи.

Ко второй группе относятся нефропатии, индуцированные лечением опухолей. Помимо нефротоксичных цитостатиков, вызывающих острые и хронические тубуло- и гломерулопатии, и радиации немалую роль в появлении ятрогенных нефропатий играют широко применяемые при ведении онкологических больных ненаркотические анальгетики, рентгеноконтрастные средства, нередко становящиеся причиной развития острой почечной недостаточности (ОПН) (табл. 2). К этой же группе поражения почек также относят индуцированные химиотерапией нефролитиаз, уратную нефропатию и синдром лизиса опухоли (СЛО).

К третей группе поражения почек относят неспецифические паранеопластические нефропатии, отличающиеся большим разнообразием клинических проявлений – от моноорганных до системных и нередко существенно опережающие по клиническим проявлениям основное заболевание. Наряду с синдромом Фанкони у взрослых и тромбозами, обусловленными паранеопластической тромбофилией, одним из самых частых вариантов ассоциированного с опухолями поражения почек является нефротический синдром (НС), развивающийся в результате хронического гломерулонефрита (ГН) или амилоидоза.

В четвертую группу поражения почек объединяются осложнения, связанные с метаболическими нарушениями (гиперкальциемия, гипокалиемия, гиперфосфатемия и др.), нередко приводящие к ОПН.

В целом возникающие *de novo* у онкологических больных нефропатии традиционно делятся по течению на острые и хронические, по преимущественному поражению – на клубочковые, канальцевые и сосудистые. Острые нарушения в соответствии с основным патогенетическим механизмом разделяют на пре-

Таблица 2. *Лекарственные поражения разных структур почек у онкологических больных*

Почечные структуры	Препараты
Канальцы, интерстиций	Цисплатин, карбоплатин; метотрексат; митомицин-С; циклоспорин; ифосфамид; золедронат; гемцитабин; интерфероны; производные мочевины (кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин); антибиотики (аминогликозиды, цефалоспорины и др.); рентгеноконтрастные препараты; НПВП
Клубочки	Ингибиторы VEGF (бевацизумаб); интерфероны; адриамицин, митомицин-С, метотрексат; гемцитабин; производные мочевины (кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин); памидронат
Сосуды	Ингибиторы VEGF (бевацизумаб); гемцитабин; митомицин-С; блеомицин; цисплатин

и постренальные, ренальные сосудистые и паренхиматозные.

Часто в патогенезе большинства ассоциированных с опухолями нефропатий участвуют сразу несколько факторов, взаимно усугубляющих повреждающее действие друг друга. Поэтому ряд поражений почек при опухолях не всегда можно четко отнести к какой-либо выделенной по механизму развития группе нефропатий. Так, СЛО может развиться как при спонтанной гибели быстрорастущих опухолевых клеток, так и при их лизисе, индуцированном химиотерапией. Тромботическое поражение почек, вовлекающее как артериальное, так и венозное русло, может быть обусловлено как паранеопластической тромбофилией, так и воздействием целого ряда лекарственных препаратов (циклоспорин, винбластин, митомицин-С, моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF)). Усугубляющим фактором во всех ситуациях могут служить НС, электролитные нарушения или гиповолемия в результате рвоты или полиурии. Спорным до настоящего времени остается и вопрос о том, считать ли паранеопластическим синдром Шварца–Барттера, в основе которого лежит гиперпродукция антидиуретического гормона (АДГ) клетками мелкоклеточной карциномы легких, что сопровождается целым рядом электролитных нарушений (повышенным выделением с мочой калия и натрия с их снижением в крови).

Прогностически важными для больных с опухолями являются ОПН, ятрогенные и паранеопластические поражения почек, часто встречающиеся в практике интернистов.

Острая почечная недостаточность

Наиболее частыми причинами развития ОПН являются ОКН, мочекислая блокада при СЛО, гиперкальциемия, острые тубулоинтерстициальные лекарственные нефропатии [2–4]. Существенный вклад в развитие ОПН вносят нефротоксичные медикаменты, в том числе нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), некоторые антибиотики (гентамицин, ванкомицин и др.), рентгеноконтрастные препараты и антибиотики, применяемые для лечения инфекционных осложнений. Перенесенная ОПН существенно ухудшает прогноз больных не только в остром периоде заболевания. Большая часть пациентов, перенесших ОПН, впоследствии страдает ХБП, а предшествующая ХБП повышает частоту развития терминальной стадии почечной недостаточности после перенесенной ОПН с 7,6 до 28,2 % [1].

СЛО – потенциально опасное метаболическое расстройство, сопровождающееся гиперфосфатемией, гиперкалиемией, гиперурикемией и/или гипокальциемией и нарушением функции почек, обусловленным преципитацией метаболитов нуклеиновых кислот, кристаллов мочевой кислоты и фосфата кальция в почечных канальцах и паренхиме (острый нефрокальциноз) с острой обструкцией мочевыводящих путей. СЛО развивается при спонтанной гибели опухолевых клеток (в основном быстрорастущих опухолей) или при их лизисе, индуцированном химиотерапией (в том числе высокодозной, с трансплантацией стволовых клеток), применением ионизирующего облучения, эмболизацией сосудов или радиочастотной абля-

цией опухоли, введением моноклональных антител (ритуксимаб), интерферона. Частота развития СЛО при неходжкинских лимфомах превышает 40 %, а общая смертность при его развитии повышается с 0,9 до 17,5 % [4]. Факторами риска развития СЛО считают наличие конгломератов лимфатических узлов, большие размеры метастазов, гепатоспленомегалию, лейкоцитоз, высокий уровень лактатдегидрогеназы и мочевой кислоты в сыворотке крови, нарушение функции почек.

Профилактикой СЛО является адекватная гидратация (более 3 л жидкости в сутки) и коррекция даже небольших изменений в электролитном и водном балансе, подщелачивание мочи с поддержанием ее pH на уровне 6,5–7,0. У пациентов из группы высокого риска за 3 дня до и после терапии опухоли назначается аллопуринол внутрь или внутривенно в дозе, соответствующей СКФ. В качестве альтернативы аллопуринолу может использоваться уратоксидаза или ее рекомбинантная форма (расбуриказа) [5]. Развитие азотемии и электролитных нарушений, не отвечающих консервативной терапии, обструкция мочевыводящих путей и/или уровень мочевой кислоты в сыворотке крови выше 20 мг/дл (1190 мкмоль/л) служат показаниями к приостановке цитотоксической терапии и проведению гемодиализа или гемофильтрации.

Другим метаболическим нарушением, приводящим к развитию ОПН у онкологических больных, является гиперкальциемия (выше 2,75–2,8 ммоль/л). Она регистрируется у 15–40 % больных с распространенными опухолями [6], наиболее часто встречается при миеломной болезни, раке молочной железы, почки, легкого, мочевого пузыря, органов головы и шеи, реже при лимфопролиферативных заболеваниях [7]. Гиперкальциемия может развиваться в результате прямого разрушения костей метастазами опухоли, а также из-за остеолиза и подавления функции остеобластов под воздействием секретируемых опухолевыми клетками паракринных факторов [8].

При раке легкого, карциномах органов головы и шеи, лимфопролиферативных заболеваниях описан механизм развития гиперкальциемии, связанный с продукцией опухолевыми клетками паратгормонподобного белка (PTH-rP) или активной формы витамина D – 1,25-дигидрокси-холекальциферола, которые стимулируют резорбцию костной ткани и/или реабсорбцию кальция в собирательных канальцах почек с развитием гиперкальциурии, нарушением секреции АДГ, реабсорбции воды и натрия.

Поступление в сосудистое русло ионов кальция в количестве, значительно превышающем экскреторные возможности почек, приводит к развитию тяжелых гомеостатических нарушений, влекущих за собой снижение объема циркулирующей крови и развитие ОПН. Поэтому пациенты с содержанием кальция в сыворотке крови более 3,25 ммоль/л и/или с симптомами электролитного дисбаланса должны подвергаться безотлагательному и комплексному лечению для предотвращения развития такого грозного осложнения, как асистолия. С этой целью проводится внутривенная регидратация, для повышения экскреции ионов кальция с мочой внутривенно вводится фуросемид. При лечении гиперкальциемии, ассоциированной с лимфопролиферативными заболеваниями и метастатическим раком молочной железы, применяют кортикостероиды, у больных раком почки и плоскоклеточным раком легкого – ингибиторы простагландинов (индометацин, аспирин). Бисфосфонаты, также часто применяемые для лечения гиперкальциемии, не рекомендуются больным с уровнем креатинина крови выше 3 мг/дл из-за возможности вызывать как гломерулярные (фокально-сегментарный гломерулосклероз и коллабирующая нефропатия), так и канальцевые повреждения (ОКН), приводящие к ОПН [9–12].

Любой интернист может столкнуться с ренальной ОПН, связанной с опухолевой инфильтрацией ткани почек. Как правило, приблизиться к диагнозу позволяет ультразвуковое исследование, выявляющее новообразование (при солидных опухолях или метастазировании) и/или увеличение размеров почек при лимфопролиферативных заболеваниях. Из солидных опухолей наиболее часто метастазируют в почки карцинома желудка, молочной железы, легких.

Среди причин ОПН при множественной миеломе лидирует cast-нефропатия (цилиндр-нефропатия, миеломная почка) – 90 % случаев. Она развивается у 30–65 % больных плазмоклеточными дискразиями в результате взаимодействия большого количества нереабсорбированных свободных легких цепей иммуноглобулинов (ИГ) с белком Тамма–Хорсфалла в дистальных канальцах с их обструкцией. Развитию cast-нефропатии способствуют гиперкальциемия, дегидратация, ацидоз и применение фуросемида. Лечение направлено на уменьшение преципитации в канальцах за счет ощелачивания мочи, коррекцию метаболических отклонений, обязательно патогенетическое лечение (химиотерапия).

У больных, перенесших хирургическое лечение, нередко в послеоперационном периоде развивается преренальная ОПН в результате ишемического повреждения почек, острой гиповолемии, ишемии-реперфузии. При кишечной непроходимости опухолевого генеза, а также опухолях, осложненных перитонитом, может развиться синдром интраабдоминальной гипертензии, который влечет за собой развитие преренальной и ренальной ОПН, а часто и полиорганной недостаточности. Показано, что нарушение почечной перфузии и падение СКФ коррелируют со степенью повышения внутрибрюшного давления. Прогноз ОПН зависит от своевременности проведения хирургической декомпрессии. Как правило, пациенты

с этой патологией находятся в ведении хирургов и реаниматологов, к врачу общей практики и нефрологу обращаются после хирургического лечения с уже сформировавшейся ХБП.

Поражения почек, ассоциированные с противоопухолевым лечением

Поражения почек, связанные с противоопухолевыми препаратами, многообразны и могут быть связаны как с поражением канальцев (при применении производных платины, метотрексата, митомицина, циклоспорина, ифосфамида, золедроната и др.), так и с гломерулярными поражениями (при лечении адриамицином, митомицином, памидронатом, метотрексатом, гемцитабином, интерферонами). Поражение клубочков может проявляться гематурией разной степени выраженности, протеинурией вплоть до развития НС или их сочетанием. Морфологически возможна картина минимальных изменений (МИ): при применении интерферонов – иммунокомплексное поражение, при применении производных мочевины (кармустин, ломустин, семустин и стрептозоцин) – прогрессирующий гломерулярный склероз. Производные мочевины способны алкилировать белки канальцевого эпителия и вызывать интерстициальный фиброз и канальцевые нарушения, прогрессирующие еще в течение нескольких лет после прекращения лечения.

Тяжелые электролитные нарушения могут развиваться у больных с так называемой сольтеряющей почкой в результате формирования синдрома неадекватной продукции АДГ при применении винкристина, цисплатина и алкилирующих препаратов. Гипергидратация и коррекция дозы препарата в соответствии со степенью снижения СКФ позволяют снизить риск возникновения этих осложнений.

Факторы риска развития нефротоксичности химиопрепаратов:

- снижение объема циркулирующей крови (в результате потери и/или секвестрации при асците или отеках);
- использование нехимиотерапевтических нефротоксических средств (аминогликозиды, НПВП) или рентгеноконтрастных препаратов;
- обструкция мочевыводящего тракта (в результате опухолевого роста или предшествовавшая заболеванию);
- наличие нефропатии (в результате воздействия опухоли или предшествовавшая заболеванию).

Некоторые препараты помимо прямой нефротоксичности могут вызывать повреждение микрососудистого русла почек с клинической манифестацией от бессимптомного повышения уровня креатинина сыворотки до развития ОПН, требующей диализного лечения. Так, митомицин-С, фторурацил, гемцитабин являются нередкой причиной развития гемолитико-уремического синдрома. Циклоспорин А, интерфероны, гемцитабин, митомицин-С, сунитиниб и сорафениб могут приводить к тромботической микроангиопатии (ТМА), клинически проявляющейся тяжелой артериальной гипертензией, прогрессирующим снижением функции почек, протеинурией и гематурией разной степени выраженности [13]. Признаками ТМА являются тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, микроваскулярный тромбоз концевых артериол и капилляров с множественной дисфункцией органов. Морфологически определяются уплотнение сосудистой стенки с набуханием или отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны и отложением гиалиновых депозитов в субэндотелиальном пространстве, внутрисосудистые тромбоцитарные тромбы и окклюзия сосудов.

Возможно и поражение сосудов более крупного калибра. Так, при применении антител к VEGF довольно часто наблюдают развитие тромбозов артериального и венозного русла. Тромбоэмболические осложнения с поражением сосудов любого калибра могут развиваться также под воздействием гормональных препаратов, применяемых в онкологии, таких как эстрогены, синтетические прогестины, тамоксифен и ингибиторы ароматазы [14].

Для профилактики опухоль-индуцированных тромботических осложнений дезагреганты малоэффективны, у пациентов высокого риска доказана эффективность далтепарина и нефракционированного гепарина [15].

Радиационная нефропатия (РН) должна обязательно учитываться в качестве возможной причины ХБП у больных, перенесших лучевую терапию. РН чаще проявляется через 6–12 мес после облучения артериальной гипертензией и/или нарушением функции почек в сочетании с протеинурией. Однако известны случаи развития лучевого поражения почек и спустя несколько лет после облучения. Наиболее серьезным проявлением острой РН является ОПН, в ряде случаев сочетающаяся с признаками ТМА (гемолитической анемией, тромбоцитопенией, гиперфибриногенемией и другими проявлениями гиперкоагуляции), наиболее тяжелые формы острой РН протекают как гемолитико-уремический синдром. В 5–20 % случаев острое лучевое поражение почек в дальнейшем трансформируется в хроническое с медленно прогрессирующим ухудшением функции почек и ренин-зависимой артериальной гипертензией [15]. Основу морфологических изменений как при острой, так и при хронической формах РН составляют фибриноидный некроз стенки артерий и артериол, сегментарный некроз и гиалиноз капиллярных петель клубочков, выраженный интерстициальный фиброз, атрофия канальцев и распространенные склеротические изменения внутрипочечных

артерий различного калибра. При электронной микроскопии обнаруживают массивное повреждение эндотелиальных клеток с их частичной отслойкой от базальной мембраны и накоплением в субэндотелиальном пространстве электронно-плотного материала. Все эти изменения напоминают морфологическую картину ТМА, в связи с чем в последние годы хроническую РН стали рассматривать как вариант хронического микроангиопатического поражения почек.

Паранеопластические нефропатии

Этот тип поражения не связан с непосредственной опухолевой инвазией или метастатическим поражением почек, но опосредован продукцией опухолевыми клетками биологически активных субстанций (антигенов, факторов роста, цитокинов и гормонов) и образованием антител к опухолевым антигенам. Паранеопластические нефропатии возникают в 2–15 % случаев злокачественных опухолей и могут быть первым проявлением заболевания (у 20–45 % больных паранеопластическое поражение почек выявляют до обнаружения опухоли, у 40–55 % – одновременно с опухолью, у 6–15 % – после установления диагноза неоплазии).

Паранеопластические нефропатии при солидных опухолях

Наиболее частым (в среднем 11–13 % всех случаев) проявлением паранеопластической нефропатии является НС (массивная протеинурия, ведущая к гипопротеинемии/гипоальбуминемии и отекам), в основе которого могут быть разные варианты нефритов и амилоидоз. Вероятность обнаружения опухоли

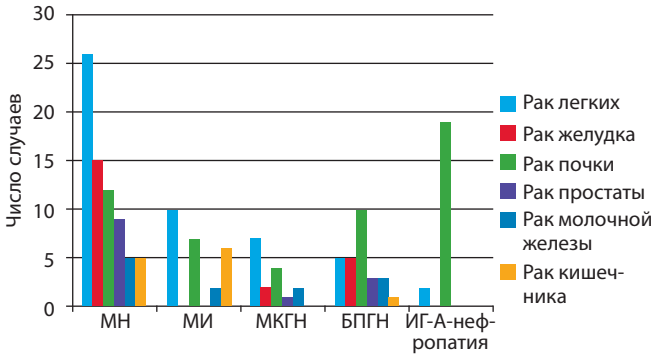


Рис. 1. *Паранеопластические гломерулопатии при различных солидных опухолях (адаптировано из работы Y.H. Lien et al. [20]). МКГН – мезангиокапиллярный ГН; БПГН – быстропрогрессирующий ГН*

как причины НС повышается с возрастом и зависит от типа гломерулярного повреждения [7, 18].

Помимо НС возможно также развитие мочевого синдрома и гематурии, что нередко требует проведения тщательного урологического обследования. Преимущественной формой паранеопластической гломерулопатии при солидных опухолях является мембранозная нефропатия (МН) (табл. 3). Первое место среди причин паранеопластической МН занимают так называемые опухоли интернистов – карциномы легких и желудочно-кишечного тракта, возможно ее развитие при раке почки и урогенитальных карциномах (рис. 1). Поиск опухоли особенно оправдан у пациентов с МН, впервые развившейся в возрасте старше 50–60 лет. Паранеопластическая МН клинически протекает сходно с идиопатической, но имеет ряд особенностей: наличие более 8–9 полиморфноядерных лейкоцитов в капиллярных петлях клубочков, преобладание ИГ подклассов G1 и G2 в субэндотелиальных депозитах,

Таблица 3. *Варианты паранеопластических нефропатий при гематологических и солидных опухолях (по данным J. Bacchetta et al. и P.M. Ronco [16, 17])*

Паранеопластические нефропатии	
при гематологических опухолях	**при солидных опухолях**
Лимфопролиферативные болезни: *ходжкинская лимфома:* • МИ (42 %); • АА-амилоидоз (37 %) *хронические лимфолейкозы, неходжкинские лимфомы:* МКГН (± криоглобулинемия); • полулунный БПГН (в том числе наличие антител к базальной мембране клубочка (БМК)); • МН; • МИ; • иммунотактоидный ГН; • ФСГС **Плазмоклеточные дискразии:** *множественная миелома:* • AL-амилоидоз (11 %) – преимущественно $V_{\lambda VI}$-субкласс; • болезнь отложения моноклональных легких цепей (5 %) – преимущественно $V_{\kappa IV}$-субкласс *миелома с небольшой опухолевой массой или «тлеющая» миелома* • синдром Фанкони (30 %) – преимущественно $V_{\kappa I}$-субкласс	• МН (рак легких, желудка, почек, простаты, тимома и др.); • МИ (тимома, рак легких, желудочно-кишечного тракта, почек, урогенитальный рак и др.); • ИГ-А-нефропатия, болезнь Берже (рак почки, легких, желудочно-кишечного тракта и др.); • ФСГС (рак почки, легких, тимома и др.); • МКГН (рак легких, урогенитальный рак и др.); • БПГН с полулуниями (рак почек, желудочно-кишечного тракта, урогенитальный рак и др.); • АА-амилоидоз (почечно-клеточный рак (25–33 %), рак желудка, легких, молочной железы)

отсутствие антител к трансмембранному рецептору фосфолипазы А2 М-типа.

Помимо МН при солидных опухолях выявляются и другие типы паранеопластических гломерулопатий (см. табл. 3, рис. 1): фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) (наиболее часто при раке почки и тимоме); ИГ-А-нефрит, изолированный или связанный с пурпурой Шенлейна–Геноха (чаще при раке почки); нефрит с МИ (особенно при раке почки, легких, кишечника); МКГН (чаще при раке легких и простаты), экстракапиллярный ГН с полулуниями, в том числе с антителами к БМК или антителами к цитоплазме нейтрофилов (наиболее часто при карциноме почки, желудка, урогенитальном раке) [5, 16, 19].

У пациентов с солидными опухолями возможно развитие амилоидоза. Так, АА-амилоидоз выявляется у 25–33 % больных почечно-клеточной карциномой, хотя этот вид опухоли составляет всего 2–3 % всех солидных опухолей [19]. Помимо НС он проявляется также вовлечением печени и селезенки. В развитии АА-амилоидоза при карциноме почки придают значение продукции опухолевыми клетками интерлейкина-6, поддерживающего хроническое воспаление и синтез предшественника сывороточного амилоида А, а также выработке ряда ферментов, участвующих в процессе преципитации амилоидных фибрилл. Развитие АА-амилоидоза отмечается также при раке желудка, легких, молочной железы [5].

Паранеопластические нефропатии при гематологических опухолях

Большинство вариантов паранеопластических гломерулопатий, развивающихся на фоне гематологических опухолей, обусловлены воздействием парапротеинов и чаще развиваются при плазмоклеточных дискразиях (у 18 % больных с множественной миеломой и у 16 % пациентов с бессимптомной миеломой и плазмоцитомой). Гораздо реже (5–10 % случаев) парапротеинемические гломерулопатии связаны с криоглобулинемией (в основном моноклональной, иногда поликлональной). Реже (< 4 % случаев)

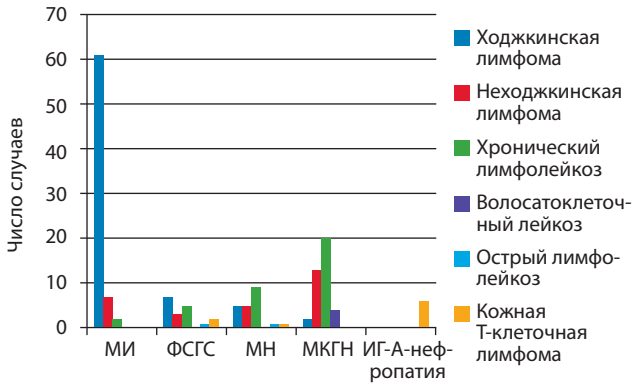


Рис. 2. *Паранеопластические гломерулопатии при различных лимфопролиферативных заболеваниях (адаптировано из работы Y.H. Lien et al. [20])*

при злокачественных лимфомах возможно развитие ГН без парапротеинемии и криоглобулинемии в результате аутоиммунного повреждения или воздействия цитокинов [1, 20].

Субстратом почечного повреждения при парапротеинемиях является депозиция моноклональных белков (чаще легких, но возможно также тяжелых цепей ИГ), лишь в редких случаях – антительная активность парапротеинов против тканевых аутоантигенов. Гломерулопатические легкие цепи вызывают развитие AL-амилоидоза или болезни отложения депозитов моноклональных легких цепей различными механизмами. Тубулопатические легкие цепи повреждают канальцы, вызывая развитие синдрома Фанкони.

Морфологическая картина ГН с МИ наиболее часто ассоциируется с болезнью Ходжкина (42–62 %). Помимо МИ возможны и другие варианты ГН (ФСГС, БПГН, МН, ИГ-А-нефропатия, другие пролиферативные ГН), но они при болезни Ходжкина выявляются гораздо реже (см. табл. 3, рис. 2). Раньше (до начала применения высокоэффективных современных протоколов лечения) довольно часто (37 % больных) на поздних (воспалительных) стадиях этого заболевания при отсутствии М-компонента развивался амилоидоз АА-типа. Снижение частоты выявления АА-амилоидоза при болезни Ходжкина связывают с более быстрым развитием ремиссии на фоне современной терапии.

Для другой группы злокачественных лимфоидных опухолей, в которую сегодня объединены хронические лимфолейкозы и неходжкинские лимфомы, более характерно развитие МКГН (с криоглобулинемией или без нее), а также экстракапиллярного ГН с полулуниями (в том числе с антителами к БМК), реже развиваются МН, МИ, иммунотактоидный ГН, ФСГС (см. табл. 3).

У большинства больных плазмоклеточными дискразиями (> 50 %) патогенетическим агентом являются моноклональные легкие цепи. У 11 % пациентов с множественной миеломой обнаруживается AL-амилоидоз (табл. 4). Для этой патологии характерна аккумуляция легких цепей преимущественно $V_{\lambda VI}$-субтипа в виде фибрилл. Клинически у 60–74 % развивается НС, у 20 % из них в течение 13–14 мес формируется хроническая почечная недостаточность (ХПН). В 5–10 % случаев возможна ХПН без НС, что связано с отложением амилоида преимущественно в артериях, артериолах и в интерстиции. При световой микроскопии амилоид окрашивается конго красным в розово-оранжевый цвет и изменяет окраску на яблочно-зеленую в поляризованном свете.

Для подтверждения диагноза AL-амилоидоза проводят иммунофлюоресцентное исследование с антителами к κ- и λ-цепям. Помимо почечного поражения у пациентов с AL-амилоидозом часто развиваются системные проявления (макроглоссия, поражение

Таблица 4. *Варианты паранеопластического поражения почек у больных миеломной болезнью (по данным P.M. Ronco и G. Merlini et al. [17, 19])*

Нозологическая форма	Частота	Изотип моноклонального ИГ	Клинические проявления
AL-амилоидоз	11 %	$V_{\lambda VI}$	• НС – у 60–74 %, ХПН – у 20 % в течение 13–14 мес; • ХПН без НС – у 5–10 %; • системные проявления AL-амилоидоза
Болезнь отложения моноклональных легких цепей	5 %	$V_{\kappa IV}$ (85 % случаев)	• Высокая частота артериальной гипертензии (80 %); • НС (30–50 %); • гематурия; • почечная недостаточность (практически у всех к моменту диагноза); • нодулярный гломерулосклероз; • системные проявления
Синдром Фанкони	30 % (при миеломе с небольшой опухолевой массой или «тлеющей» миеломе)	$V_{\kappa I}$	• Тубулярный ацидоз; • аминоацидурия; • глюкозурия; • фосфатурия; • канальцевая протеинурия; • гипокалиемия; • гипоурикемиея; • полиурия с развитием дегидратации и почечной недостаточности; • кристаллические (игольчатой формы) фибриллоподобные включения легких цепей ИГ в эпителии проксимальных канальцев, тубулярная атрофия

сердца, периферической и вегетативной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринных желез и др.).

У 5 % больных множественной миеломой обнаруживают болезнь отложения моноклональных легких цепей преимущественно $V_{\kappa IV}$-субтипа (см. табл. 4). Клинически для этой формы поражения почек характерны высокая частота артериальной гипертензии (80 %), НС (30–50 %), гематурии, почечной недостаточности (практически у всех к моменту диагноза), нодулярного гломерулосклероза, системных проявлений (поражение сердца, печени, периферической нервной системы, легких, селезенки). При электронной микроскопии выявляются нефибриллярные, электронно-плотные, мелкогранулярные депозиты, при иммунофлюоресценции им соответствует отложение легких цепей.

Паранеопластический синдром Фанкони – проявление миеломы, которое может быть первым симптомом заболевания (см. табл. 4). Возникает у 30 % больных, в основном при небольшой опухолевой массе или у пациентов с «тлеющей» миеломой. Характеризуется нарушением функции проксимальных канальцев: ренальным тубулярным ацидозом, аминоацидурией, глюкозурией, фосфатурией, канальцевой протеинурией, гипокалиемией, гипоурикемией, полиурией с развитием дегидратации и почечной недостаточностью разной степени выраженности. При морфологическом исследовании выявляются кристаллические (игольчатой формы) фибриллоподобные включения легких цепей в эпителии проксимальных канальцев и тубулярная атрофия. Образование кристаллов связывают с секрецией легких цепей $V_{\kappa I}$-субтипа, которые резистентны к протеолизу и поэтому не подвергаются эндоцитозу и деградации в клетках проксимальных канальцев.

Прогноз больных с паранеопластическими нефропатиями серьезный и зависит от выраженности протеинурии. Медиана выживаемости у больных с высокой протеинурией – 4,5 мес, без протеинурии – 10 мес. В среднем в течение 1 года после установления диагноза МН и в течение 3 мес после установления диагноза неоплазии умирают 75 % пациентов с опухолями. Помимо тяжести поражения почек прогноз больных с паранеопластическими нефропатиями определяется вовлечением других органов и развитием сердечно-сосудистых осложнений. Так, у больных с системным паранеопластическим AL-амилоидозом медиана выживаемости с момента установки диагноза составляет менее 2 лет.

Лечение паранеопластических нефропатий связано в первую очередь с лечением самой опухоли (хирургическое, лучевое, химиотерапия). Эффективная противоопухолевая терапия может приводить к исчезновению или длительной ремиссии клинических проявлений нефропатии и улучшать общий прогноз заболевания. Так, при достижении эффекта химиотерапии по снижению концентрации свободных легких цепей 5-летняя выживаемость пациентов с гематологическими опухолями составляет 78 %, при отсутствии эффекта – 7 %.

Важное значение отводится нефропротективным мероприятиям: диете, коррекции артериальной гипертензии, снижению протеинурии (ограничение приема белков с пищей, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II), профилактике сердеч-

но-сосудистых осложнений. Проводится симптоматическая терапия, направленная на устранение отеков (ограничение натрия и воды, диуретики назначаются с осторожностью у больных с гиповолемией и риском развития ОПН), лечение инфекционных осложнений (антибиотики широкого спектра действия, профилактическое введение антибиотиков у взрослых не показано). Развитие тромбозов, особенно у пациентов с НС, требует длительного назначения гепарина под контролем международного нормализованного отношения (до повышения уровня альбумина крови > 25 г/л). Целесообразность профилактической антитромботической терапии пока не ясна. Назначение дезагрегантов с этой целью себя не оправдало. У пациентов с высоким риском показана эффективность низкомолекулярных гепаринов [11], однако рандомизированные исследования до настоящего времени не проводились. Прогноз при паранеопластических поражениях почек помимо непосредственно тяжести поражения зависит от наличия сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, ассоциированных с тяжелой артериальной гипертензией, печеночной недостаточностью. Само по себе развитие протеинурии у больных со злокачественными опухолями является фактором неблагоприятного прогноза.

Заключение

Впечатляющие успехи онкологии позволяют во многих случаях добиться курабельности онкологических заболеваний и если не окончательно победить болезнь, то надолго отсрочить приговор у миллионов ранее обреченных пациентов. Знание врачами общей практики всего спектра ассоциированных с опухолями нефропатий, своевременная их диагностика и проведение комплекса мероприятий по профилактике и лечению позволяют затормозить развитие почечной недостаточности, отсрочить начало дорогостоящей заместительной терапии и поддержать качество жизни у этой чрезвычайно сложной категории пациентов. Онкологические пациенты, перенесшие острое почечное повреждение, даже восстановившие функцию почек, нуждаются в тщательном динамическом наблюдении, корректном дозировании нефротоксичных препаратов, проведении нефропротективной терапии, поскольку развившаяся в результате острого почечного повреждения ХБП и связанные с ней сердечно-сосудистые осложнения могут определять дальнейший прогноз этих больных.

Осведомленность врачей в проблеме паранеопластических реакций, в том числе паранеопластического поражения почек, нередко являющегося первой наиболее значимой манифестацией опухоли, имеет большое значение для своевременной диагностики и лечения злокачественных новообразований. У больных старшей возрастной группы с впервые выявленной нефропатией тщательно проведенный онкопоиск позволяет во многих случаях предупредить осложнения «агрессивных» схем терапии НС, ошибочно расцененного как первичный.

Необходимы дальнейшие исследования механизмов развития нефропатий при неоплазиях, уточнение роли опухолевых антигенов, значение изменений иммунной реактивности, создающих у больных со злокачественным опухолевым ростом условия для повышенной продукции антител к различным эндогенным и экзогенным антигенам. Возможно, с воздействием именно на эти звенья патогенеза будут связаны новые стратегии противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fried L.F., Katz R., Sarnak M.J. et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. J Am Soc Nephrol 2005;16(12):3728–35.
2. Manning E.C., Belenko M.I., Frauenhoffer E.E., Ahsan N. Acute renal failure secondary to solid tumor renal metastases: case report and review of the literature. Am J Kidney Dis 1996;27(2):284–91.
3. Wagle D.G., Moore R.H., Murphy G.P. Secondary carcinomas of the kidney. J Urol 1975;114(1):30–2.
4. Hande K.R., Garrow G.C. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 1993;94(2):133–9.
5. Ronco C., Inguaggiato P., Bellomo V. et al. Rasburicase therapy in acute hyperuricemia and renal dysfunction. Contrib Nephrol 2005;147:115–23.
6. Кондратьев В.Б., Мартынюк В.В., Ли Л.А. Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение. Практическая онкология 2000;2(6):41–5. [Kondratiyev V.B., Martynyuk V.V., Li L.A. Bone metastases: complicated forms, hypercalcemia, spinal cord compression syndrome, medication therapy. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2000;2(6):41–5. (In Russ.)].
7. Muggia F.M. Overview of cancer-related hypercalcemia: epidemiology and etiology. Semin Oncol 1990;17(2 Suppl 5): 3–9.
8. Kanis J., Orourke N., McCloskey E. Consequences of neoplasia induced bone-resorption and the use of clodronate (review). Int J Oncol 1994;5(4):713–31.
9. Markowitz G.S., Fine P.L., D'Agati V.D. Nephrotic syndrome after treatment with pamidronate. Am J Kidney Dis 2002:39(5): 1118–22.
10. Markowitz G.S., Fine P.L., Stack J.I. et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). Kidney Int 2003;64(1):281–9.
11. Banerjee D., Asif A., Striker L. et al. Short-term, high-dose pamidronate-induced acute tubular necrosis: the postulated mechanisms of bisphosphonate nephrotoxicity. Am J Kidney Dis 2003;41(5):E18.
12. Smetana S., Michlin A., Rosenman E. et al. Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis – a case report. Clin Nephrol 2004;61(1):63–7.
13. Сомонова О.В. Тромботические осложнения и их профилактика у больных со злокачественными новообразованиями. Урология сегодня 2010;(5):12–3. [Somonova O.V. Thrombotic complications

and their prevention with patients with malignant neoplasms. Today's Urology 2010;(5):12–3. (In Russ.)].
14. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008;133(6 Suppl):381S–453S.
15. Метелева Н.А., Козловская Н.Л., Спесивцев В.Н., Глазкова Е.К. Лучевая терапия как причина нарушения функции почек и артериальной гипертензии при опухолях урогенитальной локализации. Нефрология и диализ 2008;10(3–4):234–9. [Meteleva N.A., Kozlovskaya N.L., Spesivtsev V.N., Glazkova E.K. Radiation therapy as a cause of renal dysfunction and hypertension with tumors of the urogenital localization. Nephrology and Dyalysis 2008;10(3–4):234–9. (In Russ.)].
16. Bacchetta J., Juillard L., Cochat P., Droz J.P. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. Crit Rev Oncol Hematol 2009;70(1):39–58.
17. Ronco P.M. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. Kidney Int 1999;56(1):355–77.
18. Козловская Л.В., Туганбекова С.К., Сейсембеков Т.З. и др. Паранеопластическое поражение почек при солидных опухолях. Нефрология и диализ 2002;4(2):76–81. [Kozlovskaya L.V., Tuganbeckova S.K., Seisembeckov T.Z. et al. Paraneoplastic renal damage with solid tumors. Nephrology and Dyalysis 2002;4(2):76–81. (In Russ.)].
19. Merlini G., Pozzi C. Mechanisms of renal damage in plasma cell dyscrasias: an overview. Contrib Nephrol 2007;153:66–86.
20. Lien Y.H., Lai L.W. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. Nat Rev Nephrol 2011;7(2):85–95.

СОДЕРЖАНИЕ АДИПОКИНОВ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ЖЕНЩИН С ГИПОТИРЕОЗОМ

И.Ю. Капралова[1], А.Ф. Вербовой[2], Л.А. Шаронова[2]
[1]ООО Центр «Диабет», Россия, 443067, Самара, ул. Советской Армии, 56;
[2]ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

***Контакты:** Андрей Феликсович Вербовой andreyy.verbovoyy@rambler.ru*

***Цель исследования** – изучить содержание адипокинов и показатели эхокардиографии у женщин с гипотиреозом.*
***Материалы и методы.** В исследование были включены 30 женщин с гипотиреозом, средний возраст которых составил 55,2 ± 2,2 года, длительность заболевания – 8,53 ± 0,84 года. У всех обследованных измерялись антропометрические показатели. Уровни лептина, резистина, адипонектина исследовались методом иммуноферментного анализа. Морфометрические показатели левого желудочка (ЛЖ) оценивались с помощью эхокардиографии.*
***Результаты.** У обследованных пациенток с гипотиреозом повышены концентрации лептина, резистина и снижена концентрация адипонектина. У пациенток с гипофункцией щитовидной железы более чем в половине случаев выявляются концентрическая и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.*
***Заключение.** У обследованных больных на фоне избыточной массы тела установлено достоверное снижение уровня адипонектина, повышение лептина и резистина. У женщин с гипотиреозом выявлена гипертрофия ЛЖ и диастолическая дисфункция миокарда при относительно сохранной его сократительной способности. В ремоделировании миокарда ЛЖ определенную роль играют возраст, избыточная масса тела, повышение артериального давления и гипоадипонектинемия.*

***Ключевые слова:** адипонектин, резистин, лептин, гипотиреоз, жировой обмен, эхокардиография, диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование миокарда*

ADIPOKINES CONTENT AND ECHOCARDIOGRAPHY INDICATORS OF WOMEN WITH HYPOTHYROIDISM

I.Yu. Kapralova[1], A.F. Verbovoy[2], L.A. Sharonova[2]
[1]Diabetis Center LLC, 56 Sovetskoy Armii St., Samara, 443067, Russia;
[2]Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

***Study objective:** to study the adipokines content and echocardiography indicators of women with hypothyroidism.*
***Materials and methods.** 30 women with hypothyroidism were included into the study with the average age of 55.2 ± 2.2 years old and the duration of disease of 8.53 ± 0.84 years. Anthropometric parameters of all patients were measured. Levels of leptin, resistin, adiponectin were investigated with enzyme multiplied immunoassay. Morphometric parameters of the left ventricle (LV) were assessed with echocardiography.*
Results. The examined patients with hypothyroidism displayed increased concentration of leptin and resistin, as well as decreased concentration of adiponectin. Concentric and eccentric hypertrophy of the left ventricle is revealed in more than half of cases with patients with the hypofunction of the thyroid gland.
***Conclusion.** Evident decreasing of the level of adiponektin and increasing of the level of leptin and resistin was revealed with examined patients on the background of the excessive body weight. Hypertrophy of the left ventricle and diastolic dysfunction of the myocard with its relatively preserved contractile ability was revealed with women that suffer from hypothyroidism. Age, excessive body weight, increasing of arterial blood pressure, and hypoadiponectinemia play a significant role in the left ventricle myocardial remodeling.*

***Key words:** adiponectin, resistin, leptin, hypothyroidism, fat metabolism, echocardiography, diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy, myocardial remodeling*

Введение

Под гипотиреозом понимают клинический синдром, развитие которого обусловлено дефицитом гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Дефицит тиреоидных гормонов в первую очередь приводит к нарушению функции сердечно-сосудистой системы и прогрессированию атеросклероза [1–4]. Все больше рассматриваются в качестве маркеров атеросклеротического процесса и сердечно-сосудистых заболеваний адипокины, такие как лептин, резистин, адипонектин, однако данные об их роли противоречивы [5–8].

Цель исследования – изучить содержание адипокинов и показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) у женщин с гипотиреозом.

Материалы и методы

Обследованы 30 женщин с гипотиреозом, средний возраст которых составил 55,2 ± 2,2 года, длительность гипотиреоза – 8,53 ± 0,84 года, индекс массы тела (ИМТ) – 28,76 ± 0,69 кг/м^2. В группу контроля вошли 40 практически здоровых женщин, средний возраст которых составил 51,3 ± 2,03 года, ИМТ 24,17 ± 1,30 кг/м^2. Группа больных гипотиреозом и контрольная группа статистически значимо не различались по возрасту и ИМТ ($p > 0,05$).

У больных с гипотиреозом на момент включения в исследование были следующие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – стабильная стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) у 9 человек, артериальная гипертензия (АГ) I степени – у 14, хронический холецистит – у 2, мочекаменная болезнь – у 1 пациента. ИБС у всех обследованных сочеталась с АГ. По поводу АГ пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, прием которых привел к нормотензии. Для терапии ИБС применялись нитраты пролонгированного действия.

Были проанализированы изменения показателей ЭхоКГ в зависимости от уровня артериального давления (АД). Для этого больные гипотиреозом были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 14 человек с АГ I степени, 2-ю – 16 женщин с нормальным АД.

О компенсации гипотиреоза судили по уровню тиреотропного гормона, средний показатель которого составил 5,08 ± 1,50 мМЕ/л. У всех обследованных измерялись антропометрические показатели, о наличии ожирения и характере распределения жировой массы судили по ИМТ и отношению окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). Уровни лептина, резистина, адипонектина исследовались на микропланшетном ридере Experst plus Asys (Австрия). ЭхоКГ проводилась на аппарате SonoAce X8 в B-, M-, D-режимах в стандартных позициях. Количественная оценка структуры и функции камер сердца проводилась согласно совместным рекомендациям Американского эхокардиографического общества, Европейской эхокардиографической ассоциации [9]. Морфометрические показатели левого желудочка (ЛЖ) оценивались по толщине межжелудочковой перегородки в диастолу ($МЖП_д$) и систолу ($МЖП_с$), толщине задней стенки ЛЖ в диастолу ($ЗСЛЖ_д$) и систолу ($ЗСЛЖ_с$), конечному систолическому размеру (КСР) и конечному диастолическому размеру (КДР) ЛЖ, предсердно-желудочковому соотношению (левое предсердие (ЛП)/КДР). Индекс относительной толщины стенок (ИОТС) ЛЖ определяли по формуле: ИОТС = (МЖП + ЗСЛЖ)/КДР. Он отражает соответствие толщины стенок миокарда ЛЖ размеру его полости [10]. За повышение ИОТС принимали значение 0,45 и более. Его увеличение при ремоделировании ЛЖ свидетельствует о преобладании процессов дилатации полости ЛЖ.

Объемно-функциональные показатели ЛЖ оценивались по массе миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индексу ММЛЖ (ИММЛЖ), конечному систолическому объему (КСО) и конечному диастолическому объему (КДО), отношению КДО/ММЛЖ, степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ (DS, %). Критерием гипертрофии ЛЖ являлось увеличение ИММЛЖ > 95 г/м^2.

На основании ИММЛЖ и ИОТС определяли геометрическую модель ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия – ИММЛЖ ≤ нормы, ИОТС < 0,45; концентрическое ремоделирование – ИММЛЖ ≤ нормы, ИОТС ≥ 0,45; концентрическая гипертрофия – ИММЛЖ > нормы, ИОТС ≥ 0,45; эксцентрическая гипертрофия – ИММЛЖ > нормы, ИОТС < 0,45.

По фракции выброса (ФВ) судили о сократительной способности миокарда ЛЖ, в норме ФВ > 55 %. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по совокупности изменений соотношения величин максимальных скоростей раннего (VE) и позднего (VA) наполнения. Отношение скоростей VE/VA менее 1,0 принимали за признак диастолической дисфункции ЛЖ.

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г.

Результаты исследования были обработаны с применением различных методов параметрической и непараметрической статистики. Математическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS 21 (SPSS Inc., США). Рассчитывались среднее арифметическое значение (M), ошибка среднего арифметического (± m). Статистическую значимость различий средних величин между группами оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One Way ANOVA-test), критерия Манна–Уитни–Вилкоксона, анализа Краскела–Уоллиса. Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену. Статистически значимыми считали различия между выборками $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

ИМТ у женщин с гипотиреозом составил 28,76 ± 0,69 кг/м^2, что соответствовало избыточной массе тела и незначительно отличалось от его величины в контрольной группе (24,17 ± 1,30 кг/м^2, $p = 0,058$). Соотношение ОТ/ОБ (0,83 ± 0,01) было недостоверно выше, чем в контроле, но значения, характерного

Таблица 1. *Показатели адипокинов у женщин с гипотиреозом*

Показатель	Контроль	Пациентки с гипотиреозом
Лептин, нг/мл	9,24 ± 0,37	31,04 ± 1,50; $p < 0,001$
Резистин, нг/мл	7,55 ± 0,47	10,41 ± 0,40; $p < 0,001$
Адипонектин, мкг/мл	15,56 ± 0,85	9,75 ± 0,30; $p < 0,001$

Примечание. *p – уровень значимости различий между контролем и группой пациенток с гипотиреозом.*

для абдоминального типа распределения жировой массы, не достигло.

На фоне избыточной массы тела у женщин с гипотиреозом выявлено статистически значимое повышение уровней лептина ($p < 0,001$), резистина ($p < 0,001$) и снижение уровня адипонектина ($p < 0,001$) по сравнению с контролем (табл. 1). Эти результаты не совпадают с данными Н.А. Петуниной и соавт., в работе которых при субклиническом гипотиреозе у женщин содержание лептина и резистина не отличается от уровней этих адипокинов в группе контроля (аналогичного возраста и ИМТ), а концентрация адипонектина была даже выше контрольных величин [5]. J.M. Dekker et al., проанализировав ряд работ, пришли к выводу, что адипонектин предохраняет от развития метаболических и сосудистых заболеваний, но у лиц с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями его уровень компенсаторно повышается и становится предиктором высокой смертности у этих больных [6].

При оценке морфометрических показателей ЛЖ (табл. 2) мы выявили, что толщина миокарда $ЗСЛЖ_с$, $МЖП_с$ и $МЖП_д$ у женщин с гипотиреозом значимо не отличалась от контрольных значений ($p > 0,05$). Статистически значимо по сравнению с группой контроля у пациенток с гипотиреозом была больше только толщина миокарда $ЗСЛЖ_д$ ($p < 0,05$).

Было выявлено значимое увеличение КСР (2,92 ± 1,07 см; $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой (2,75 ± 0,38 см). КДР и ИОТС ЛЖ у женщин с гипотиреозом и в контроле не отличался ($p > 0,05$).

При корреляционном анализе Спирмена были выявлены прямые корреляции $МЖП_д$ ($r = 0,392$; $p < 0,05$) и $МЖП_с$ ($r = 0,400$; $p < 0,05$) с возрастом, а также ИМТ с $ЗСЛЖ_д$ ($r = 0,375$; $p < 0,05$), $МЖП_д$ ($r = 0,449$; $p < 0,02$) и $МЖП_с$ ($r = 0,407$; $p < 0,05$). Возможно, в ремоделировании миокарда ЛЖ у женщин с гипотиреозом определенную роль играют возраст и наличие избыточного веса. Это совпадает с результатами, полученными А.Н. Шишкиным и соавт. [11]

При анализе показателей в зависимости от наличия гипертензии выявлено, что в группе с повышенным АД КДР (4,99 ± 0,07 см) и КСР (32,71 ± 0,97 см) статистически значимо отличаются не только от контрольной группы, но и от подгруппы с нормальным АД (4,49 ± 0,04 см; $p < 0,01$ и 27,78 ± 0,64 см; $p < 0,01$ соответственно). Процесс ремоделирования миокарда при этом заболевании зависит и от АД.

При анализе объемно-функциональных показателей ЛЖ (табл. 3) у пациенток с гипотиреозом отмечено недостоверное увеличение ММЛЖ и существенное

Таблица 2. *Морфометрические показатели ЛЖ у женщин с гипотиреозом*

Показатель	Контроль	Пациентки с гипотиреозом
$МЖП_д$, см	0,97 ± 0,03	1,01 ± 0,04; $p > 0,05$
$МЖП_с$, см	1,49 ± 0,03	1,46 ± 0,03; $p > 0,05$
$ЗСЛЖ_д$, см	0,92 ± 0,03	1,00 ± 0,04; $p < 0,05$
$ЗСЛЖ_с$, см	1,47 ± 0,03	1,53 ± 0,04; $p > 0,05$
КСР, см	2,75 ± 0,38	2,92 ± 1,07; $p < 0,01$
КДР, см	4,69 ± 0,05	4,70 ± 0,06; $p > 0,05$
ИОТС	0,40 ± 0,01	0,43 ± 0,02; $p > 0,05$

Примечание. *p – уровень значимости различий между контролем и группой пациенток с гипотиреозом.*

Таблица 3. *Объемно-функциональные показатели ЛЖ у женщин с гипотиреозом*

Показатель	Контроль	Пациенты с гипотиреозом
ММЛЖ, г	177,69 ± 7,04	195,66 ± 9,65; $p > 0,05$
ИММЛЖ	83,41 ± 2,81	104,85 ± 5,20; $p < 0,005$
КСО, мл	29,07 ± 0,87	36,00 ± 2,42; $p < 0,01$
КДО, мл	106,21 ± 2,49	105,13 ± 4,70; $p > 0,05$
КДО/ММЛЖ, мл/г	0,62 ± 0,02	0,59 ± 0,05; $p > 0,05$
DS, %	41,18 ± 0,86	36,57 ± 1,05; $p < 0,005$

Примечание. *p – достоверность различий между контролем и группой пациенток с гипотиреозом.*

повышение ИММЛЖ ($p < 0,005$) по сравнению с контролем. Увеличение ММЛЖ даже в пределах диапазона нормальных значений, а также дислипидемия и некоторые другие факторы могут играть роль в нарушении релаксации (расслабления) сердца при гипотиреозе [4].

На основании показателей ИММЛЖ и ИОТС были выявлены следующие модели ремоделирования миокарда ЛЖ: нормальная геометрия – у 12 (39,3 %) женщин с гипотиреозом, концентрическая гипертрофия – у 13 (42,85 %) пациенток, эксцентрическая гипертрофия – у 5 (17,85 %). Случаев концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ среди женщин с гипотиреозом выявлено не было. Таким образом, у женщин с гипотиреозом более чем в половине случаев выявляются наименее благоприятные по прогнозу развития сердечно-сосудистых осложнений концентрическая и эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ.

Если КДО значимо не отличался от контроля, то КСО у пациенток с гипотиреозом (36,0 ± 2,42 мл; $p < 0,01$) был повышен. Максимальное повышение и КДО (117,88 ± 6,29 мл), и КСО (43,75 ± 3,57 мм) выявлено в подгруппе с повышенным АД, хотя статистически значимые различия относительно контроля касались только КСО ($p < 0,01$). Соотношение КДО/ММЛЖ, хотя и не значимо, было ниже, чем в контроле, т.е. наблюдалось увеличение массы ЛЖ при сохранении исходного объема полости в диастолу, что подтверждает наличие гипертрофии миокарда ЛЖ без признаков его дилатации. Степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ (DS, %) была статистически значимо ниже ($p < 0,005$) по отношению к контрольным показателям, из чего следует, что для женщин с гипотиреозом характерно нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ.

Установлены прямые корреляция ММЛЖ с возрастом ($r = 0,475$; $p < 0,01$) и ИМТ ($r = 0,482$; $p < 0,002$), а также отрицательные корреляции возраста с соотношением КДО/ММЛЖ ($r = –0,543$; $p < 0,05$) и адипонектина с КДО ($r = –0,615$; $p < 0,05$). Видимо, в ремоделировании миокарда при гипотиреозе определенную роль играет гипоадипонектинемия.

Как правило, увеличению ЛП и повышению давления в легочной артерии способствуют гипертрофия миокарда ЛЖ и возникающая в дальнейшем дилатация его полости. Несмотря на отсутствие признаков дилатации ЛЖ у пациенток с гипотиреозом было выявлено статистически значимое по сравнению с контролем (34,52 ± 0,62 мм) увеличение ЛП (36,55 ± 0,71 мм; $p < 0,05$) (табл. 4). В подгруппе больных с АГ увеличение ЛП было максимальным (37,36 ± 1,08 мм). Установлены прямые корреляции ИМТ с объемом ЛП ($r = 0,421$; $p < 0,02$), ЛП/КДР ($r = 0,360$; $p < 0,05$), объемом правого желудочка (ПЖ) ($r = 0,377$; $p < 0,05$), а также соотношения ОТ/ОБ с объемом ЛП ($r = 0,424$; $p < 0,02$).

Таблица 4. *Показатели объемов ПЖ и ЛП у женщин с гипотиреозом*

Показатель	Контроль	Пациентки с гипотиреозом
ЛП, мм	34,52 ± 0,62	36,55 ± 0,71; $p < 0,05$
ЛП/КДР	7,37 ± 0,15	7,79 ± 0,16; $p > 0,05$
ПЖ, мм	28,05 ± 0,63	25,85 ± 0,44; $p < 0,01$

Примечание. *p – уровень значимости различий между контролем и группой пациенток с гипотиреозом.*

Дилатация ЛП в результате нарушения процессов диастолического наполнения ЛЖ и снижения насосной функции сердца является одним из факторов риска развития сердечной недостаточности [12]. Таким образом, можно сделать вывод, что у пациенток с гипотиреозом наряду с признаками ремоделирования миокарда ЛЖ присутствует увеличение объема ЛП, что может способствовать более раннему развитию у этих больных признаков сердечной недостаточности.

Увеличение размеров ЛП неизбежно приводит к повышению давления в легочной артерии. Длительная хроническая гипертензия в легочной артерии способствует увеличению нагрузки на правые отделы сердца и развитию гипертрофии ПЖ. Мы не выявили у наших пациенток изменений в ПЖ относительно группы здоровых лиц.

Ремоделирование миокарда ЛЖ способствует развитию его дисфункции. Мы оценили показатели систолической и диастолической функции ЛЖ.

Как видно из табл. 5, у женщин с гипотиреозом была выявлена статистически значимо более низкая ФВ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. У женщин с гипотиреозом и АГ величина ФВ была минимальной (62,86 ± 1,59 %). Нужно отметить, что ФВ у пациенток с гипотиреозом хотя и была ниже контроля, однако

Таблица 5. *Показатели систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ у женщин с гипотиреозом*

Показатель	Контроль	Пациентки с гипотиреозом
ФВ, %	71,73 ± 0,87	65,53 ± 1,04; $p < 0,001$
VE, м/с	0,78 ± 0,02	0,60 ± 0,06; $p < 0,01$
VA, м/с	0,69 ± 0,03	0,63 ± 0,04; $p > 0,05$
VE/VA	1,16 ± 0,03	0,97 ± 0,08; $p < 0,02$

Примечание. *p – уровень значимости различий между контролем и группой пациенток с гипотиреозом.*

соответствовала показателям нормы. Наиболее ранним и часто выявляемым при гипотиреозе считают нарушение диастолической функции сердца [13, 14]. Анализируя показатели трансмитрального кровотока, мы обнаружили статистически значимое снижение показателя VE (0,60 ± 0,06 м/с, $p < 0,01$) и соотношения VE/VA (0,97 ± 0,08; $p < 0,02$) при гипотиреозе по сравнению с контрольной группой. Наибольшее снижение VE/VA отмечено в подгруппе пациенток с повышением АД (0,92 ± 0,09). Уменьшение соотношения VE/VA ниже 1,0 свидетельствует о замедлении релаксации ЛЖ и говорит о нарушении диастолической функции у женщин с гипотиреозом.

У пациенток с гипотиреозом были выявлены отрицательные корреляции между длительностью гипотиреоза и ФВ ($r = -0,434$; $p < 0,02$), соотношением VE/VA и возрастом пациенток ($r = -0,398$; $p < 0,05$).

Заключение

У пациенток с гипотиреозом на фоне избыточной массы тела выявлено статистически значимое снижение уровня адипонектина и повышение уровней лептина и резистина.

У женщин с гипофункцией щитовидной железы выявлена гипертрофия ЛЖ и диастолическая дисфункция миокарда при относительно сохранной его сократительной способности. В качестве геометрической модели ремоделирования миокарда ЛЖ преобладали концентрическая и эксцентрическая гипертрофия – наименее благоприятные по прогнозу развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выявлено, что в ремоделировании миокарда ЛЖ определенную роль играют возраст, повышенное АД, наличие избыточного веса, а также гипоадипонектинемия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз. Русский медицинский журнал 2013;(5):1–3. [Petunina N.A., Trukhina L.V. Hypothyroidism. Rysskiy meditsinskiy zhyrnal = Russian Medical Journal 2013;(5):1–3. (In Russ.)].
2. Петунина Н.А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы. Фарматека 2007;(3):51–6. [Petunina N.A. Regarding the issues of the status of the cardiovascular system with violations of the thyroid gland functioning. Farmateka 2007;(3):51–6. (In Russ.)].
3. Килейников Д.В., Орлов Ю.А., Горбачева С.А. и др. Особенности центральной и периферической гемодинамики у больных артериальной гипертензией при первичном гипотиреозе и сахарном диабете 2 типа. Терапевт 2012;(5):15–7. [Kileynikov D.V., Orlov Yu.A., Gorbachyova S.A. et al. Peculiarities of the central and peripheral hemodynamics of patients with arterial hypertension with primary hypothyroidism and type 2 diabetes mellitus. Terapevt = Therapeutist 2012;(5): 15–7. (In Russ.)].
4. Hueston W.J. Pearson W.S. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. Ann Fam Med 2004;2(4):351–5.
5. Петунина Н.А., Альтшулер Н.Э. Сравнительный анализ уровней адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином. Эндокринология: новости, мнения, обучение 2013;(2):27–31. [Petunina N.A., Altschuler N.E. Comparative analysis of the levels of adiponectin, leptin, resistin, lipid metabolism and insulin resistance indicators with subclinical hypothyroidism depending on the availability/absence of replacement therapy with levothyroxine. Endocrinology: news, opinion, training 2013;(2):27–31. (In Russ.)].
6. Dekker J.M., Funahashi T., Nijpels. G. et al. Prognostic value of adiponectin of cardiovascular disease and mortality. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(4):1489–96.
7. Farvid M.S., Ng T.W., Chan D.C. et al. Association of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidaemia. Diabetes Obes Metab 2005;7(4):406–13.
8. Волов Н.А., Адамов П.Б., Лебедева А.Ю. и др. Лептин – новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевт 2011;(8):50–4. [Volov N.A., Adamov P.B., Lebedeva A.Yu. et al. Leptin as a new risk factor of cardiovascular diseases. Terapevt = Therapeutist 2011;(8):50–4. (In Russ.)].
9. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006;7(2):79–108.
10. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН. Сердечная недостаточность 2003;4(2):107–10. [Vasyuk Yu.A. Possibilities and limitation of echocardiography examination in the evaluation of left ventricular remodeling with CHF. Serdechnaya nedostatochnost = Heart Failure 2003;4(2):107–10. (In Russ.)].
11. Шишкин А.Н., Худяков Н.В., Темная Н.В., Смирнов В.В. Влияние ожирения на ремоделирование миокарда у женщин в перименопаузу. Вестник Санкт-Петербургского университета 2013;11(4):13–22. [Shishkin A.N., Khudyakov N.V., Tyomnaya N.V., Smirnov V.V. Effect of obesity on myocardial remodeling of perimenopausal women. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta = St. Petersburg University Herald 2013;11(4):13–22. (In Russ.)].
12. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В. и др. Современная терапия артериальной гипертензии (Рекомендации Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2003 г.). Кардиология 2003;43(12):91–103. [Preobrazhenskiy D.V., Sidorenko B.A., Marenich A.V. et al. Modern therapy of arterial hypertension (Recommendations of the European Society of hypertension and the European Society of cardiology, 2003). Kardiologiya = Cardiology 2003;43(12):91–103. (In Russ.)].
13. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. Eur J Endocrinol 2012;167(5):609–18.
14. Килейников Д.В., Семенычев Д.Г., Мазур В.В., Мазур Е.С. Влияние компенсации тиреоидного статуса на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичным гипотиреозом. Терапевт 2014;(1):25–30. [Kileynikov D.V., Semenychev D.G., Mazur V.V., Mazur E.S. Effect of compensation of thyroid status on the functional state of the cardiovascular system of patients with primary hypothyroidism. Terapevt = Therapeutist 2014;(1):25–30. (In Russ.)].

КЛИНИЦИСТ № 2'2014

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Н.А. Кравчун, И.В. Чернявская

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», Украина, 61002, Харьков, ул. Артема, 10

Контакты: *Нонна Александровна Кравчун kravchunna@mail.ru*

Цель исследования *– изучение характера изменений в иммунной системе у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и без него; сравнительный анализ с аналогичными показателями у пациентов с СД 1-го типа в сочетании с АИТ и без него.*

Материалы и методы. *В исследование включены 104 пациента в возрасте 22–62 лет (57 женщин и 47 мужчин), которые были распределены на 4 группы (СД 2-го типа, СД 2-го типа и АИТ, СД 1-го типа, СД 1-го типа и АИТ). Группы пациентов, у которых было исследовано состояние углеводного, липидного обменов, показатели Т-клеточного звена иммунной системы, концентрации интерлейкина 4 (ИЛ-4), ИЛ-6, интерферона-гамма и уровень лептина, сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания.*

Результаты. *Установлена однонаправленная взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ), количеством CD4+-, CD8+-лимфоцитов и уровнем лептина, концентрациями ИЛ-4, ИЛ-6 с ИМТ и иммунорегуляторным индексом у пациентов с СД 2-го типа с АИТ и без него. У больных СД 2-го типа, независимо от наличия сопутствующего АИТ, выявлено снижение активности Т-клеточного звена иммунной системы, повышение концентрации провоспалительных цитокинов, свидетельствующие о начальном развитии аутоиммунных процессов. Одновременно выявлена положительная коррелирующая связь между уровнем лептина с ИМТ и иммунорегуляторным индексом у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него ($r = 0,83$; $p < 0,005$; $r = 0,77$; $p < 0,01$; $r = 0,9$; $p < 0,001$ и $r = 0,53$; $p < 0,05$ соответственно), что демонстрирует аутоиммунную направленность нарушений иммунной системы в сочетании с метаболическими сдвигами.*

Заключение. *У пациентов с СД 2-го типа в целях осуществления одновременной коррекции иммунологических и метаболических нарушений необходимо определение иммунологических показателей (спектра CD+-лимфоцитов). Последнее обусловлено большей частотой встречаемости АИТ у больных СД 2-го типа по сравнению с общей популяцией.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа, аутоиммунный тиреоидит, индекс массы тела, лептин, интерлейкин, интерферон, ожирение, иммуносупрессия, цитокины, иммунорегуляторный индекс*

PECULIARITIES OF THE CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN COMBINATION WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

N.A. Kravchun, I.V. Chernyavskaya

V.Ya. Danilevskiy Institute of Problems of Endocrine Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 10 Artyoma St., Kharkov, 61002, Ukraine

Study objective: *study of the nature of changes in the immune system of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) in combination with autoimmune thyroiditis (AIT) and without it; comparative analysis of similar indicators of patients with type 1 DM in combination with AIT and without it.*

Materials and methods. *104 patients at the age of 22 to 62 y.o. (57 women and 47 men) took part in the study. They were divided into 4 groups (type 2 DM, type 2 DM and AIT, type 1 DM, type 1 DM and AIT). Groups of patients who were examined regarding the state of carbohydrate and lipid metabolism, indicators of the T-cell link of the immune system, concentration of interleukin 4 (IL-4), IL-6, interferon-gamma, and leptin level, were comparable regarding their sex, age, duration of disease.*

Results. *Unidirectional relationship between body mass index (BMI), amount of CD4 +-, CD8+- lymphocytes, level of leptin, IL-4, IL-6 concentrations and BMI and immunoregulatory index of patients with type 2 DM both with AIT and without it was determined. Patients with type 2 DM displayed decreasing activity of the T-cell link of the immune system and increasing of the concentration of pro-inflammatory cytokines irrespectively of the availability of accompanying AIT, which evidenced primary development of autoimmune processes. At the same time, positive correlating relationship between the level of leptin and BMI and immunoregulatory index of patients with type 2 DM both with AIT and without it was revealed ($r = 0.83$; $p < 0.005$; $r = 0.77$; $p < 0.01$; $r = 0.9$; $p < 0.001$, and $r = 0.53$; $p < 0.05$ respectively), which demonstrates autoimmune directivity of immune system disorders in combination with metabolic shifts.*

Conclusion. *For the purpose of performance of simultaneous correction of metabolic and immunological disorders of patients with type 2 DM, it is necessary to determine immunological indicators (of the CD+- range of lymphocytes). The latter is caused with higher occurrence of AIT with patients with type 2 DM as compared to the general population.*

Key words: *type 2 diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, body mass index, leptin, interleukin, interferon, obesity, immune suppression, cytokines, immunoregulatory index*

Введение

В последнее время отмечается увеличение заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2-го типа, это связано с социально-экономическими и демографическими изменениями. Неясность отдельных аспектов патогенеза СД в целом и развития его осложнений требуют постоянного внимания к данной проблеме. В последние годы активно изучаются изменения в иммунной системе при СД 2-го типа [1, 2]. Известно, что СД 2-го типа не является аутоиммунным заболеванием, вместе с тем выявляющиеся метаболические и иммунные нарушения при СД 2-го типа способствуют развитию и прогрессированию сопутствующей аутоиммунной патологии. Установлено, что другие эндокринные заболевания у больных СД встречаются в 4–5 раз чаще по сравнению с лицами, не страдающими диабетом. Первое место по частоте встречаемости среди сопутствующих СД эндокринных заболеваний занимает патология щитовидной железы (ЩЖ), в частности аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [3, 4].

Одними из факторов, повышающих риск развития и прогрессирования сопутствующей аутоиммунной патологии, в том числе и АИТ, у пациентов с СД 2-го типа являются сопутствующее ожирение и метаболические изменения. Жировая ткань является эндокринным органом, который синтезирует регуляторные протеины, получившие общее название «адипоцитокины» [5, 6]. Адипоцитокинам принадлежит центральная роль в ауторегуляции иммунного ответа и его интеграции с функциями всех систем организма (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и др.) [7]. Как известно, иммунитет состоит из двух основных типов специфического иммунного ответа – клеточного и гуморального. Клеточный ответ опосредуется Т-хелперами (T-helper (Th)) – лимфоцитами, имеющими на своей поверхности антигены CD4+, а также цитотоксическими Т-лимфоцитами, имеющими антигены CD8+. Гуморальный ответ представлен В-клетками. Баланс между клеточным и гуморальным ответами регулируется CD4+ Т-лимфоцитами. Еще в 1986 г. было установлено, что CD4+ Т-лимфоциты подразделяются на две большие популяции – Th1 и Th2. Указанные популяции клеток могут спонтанно продуцировать практически весь спектр цитокинов, однако эффективного ответа – клеточного или гуморального – можно достичь лишь при активации Th1- или Th2-клеток [8]. Функции этих Th-подтипов противоположны. Таким образом, Th1-цитокины стимулируют развитие Th1- и ингибируют Th2-клоны, а Th2-цитокины стимулируют Th2- и соответственно блокируют Th1-клоны. В связи с этим разделением цитокины, продуцируемые соответствующими Th-подтипами, получили название цитокинов 1-го и 2-го типа. Интерферон-гамма (ИФН-γ) относится к Th1-цитокинам, интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) – к Th2-цитокинам [9, 10]. Так, например, ИФН-γ подавляет развитие Th2-клонов, а ИЛ-4 – функцию Th1.

В последние годы появляются новые доказательства, что в патогенез СД 2-го типа вовлечен дисбаланс Thl/Th2, вызванный повышенной активностью не только Th1-, но и Th2-подтипа лимфоцитов. В результате дисбаланса Thl/Th2 при СД 2-го типа происходит нарушение активности Th1- и Th2-продуцируемых цитокинов [7, 11].

Ожирение, которое часто встречается при СД 2-го типа, сопровождается гиперлептинемией, являющейся следствием резистентности к действию лептина. Установлено, что лептин нарушает баланс между Th1- и Th2-клетками, тем самым способствуя развитию аутоиммунных процессов [12].

Также необходимо отметить, что при условии длительной глюкозо- и липотоксичности возникает метаболическая иммуносупрессия, которая определяется изменениями в Т-клеточном звене иммунитета, что также способствует возникновению аутоиммунной агрессии [1]. Снижение активности Т-клеточного звена иммунной системы, наблюдаемое на фоне гиперлипидемии, и возможность восстановления иммунных сдвигов при нормализации липидного обмена позволили сформулировать понятие «метаболическая иммуносупрессия». Влияние глюкотоксичного эффекта на иммунный статус выражается в активации процессов свободнорадикального окисления. Хроническая гипергликемия является причиной начала биохимических нарушений, лежащих в основе изменений, опосредованных свободными радикалами [13]. Следует подчеркнуть, что и ожирение, и метаболические изменения при СД 2-го типа сопровождаются повышением окислительного стресса в жировой ткани и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты, что также влияет на иммунные реакции.

Фактор возраста является одним из значимых в риске развития аутоиммунной патологии, особенно при СД 2-го типа [14, 15]. Обобщение данных по возрастной патологии иммунитета свидетельствует о том, что при старении изменения иммунной системы характеризуются двумя основными группами явлений: снижением реактивности на чужеродные антигены, что регистрируется

в виде иммунной супрессии, и увеличением титров аутоантител против антигенов собственного организма – явление аутоиммунной агрессии.

Возрастные изменения гормональной экспрессии и иммунного статуса, дисрегуляция уровня цитокинов, в результате которой развиваются сдвиги в иммунной системе, а также метаболические изменения способствуют развитию иммуносупрессии у больных СД 2-го типа, обуславливающей развитие аутоиммунной патологии у данных пациентов.

Цель исследования – изучение характера изменений в иммунной системе у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него; сравнительный анализ полученных данных с аналогичными показателями у больных СД 1-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ; установление взаимосвязей между показателями Т-клеточного звена иммунной системы, уровнем лептина, концентрациями ИЛ-4, ИЛ-6 и ИФН-γ.

Материалы и методы

После одобрения этическим комитетом и подписания информированного согласия в исследование были включены 104 пациента в возрасте 22–62 лет, находившихся на лечении в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины». Исследование включало оценку антропометрических показателей, определение состояния углеводного и липидного обменов, концентрации цитокинов. Среди обследованных было 57 женщин и 47 мужчин. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: 1) с СД 2-го типа в сочетании с АИТ; 2) с СД 2-го типа; 3) с СД 1-го типа в сочетании с АИТ; 4) с СД 1-го типа. Диагноз АИТ устанавливали на основании результатов ультразвукового исследования ЩЖ, определения показателей тиреоидного статуса.

Углеводный обмен оценивался по показателям гликозилированного гемоглобина (калориметрическим методом), среднесуточной гликемии (глюкозооксидантным методом) и амплитуды колебаний в течение суток. Состояние липидного обмена оценивалось по концентрации холестерина и триглицеридов крови ферментативным методом, а также β-липопротеидов турбидиметрическим методом.

Для определения иммунологического статуса исследовали субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови иммунопероксидазным методом с использованием моноклональных антител, а также концентрации ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН-γ и лептина иммуноферментным методом. У всех пациентов проводился расчет иммунорегуляторного индекса, увеличение которого обусловлено снижением количества CD8+ и свидетельствует об аутоиммунной активации.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10 for Windows 7.0. Данные, имеющие нормальное распределение, представляли в виде среднеарифметических значений и стандартного отклонения (M ± m). Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты были представлены в виде Me (Q25; Q75), где Me – медиана, Q25 и Q75 – первый (25 %) и третий (75 %) квартили соответственно. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Для выявления степени взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Анализ возраста больных показал, что больные СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ относились к более старшей возрастной группе, чем больные СД 1-го типа в сочетании с АИТ и без не-

Таблица 1. *Некоторые клинические данные обследованных больных (M ± m)*

Показатель	Группы больных			
	СД 2-го типа с АИТ (n = 30)	СД 2-го типа (n = 35)	СД 1-го типа с АИТ (n = 30)	СД 1-го типа (n = 25)
Возраст, годы	48,7 ± 0,7*	49,9 ± 0,9*	36,8 ± 0,9	34,3 ± 0,8**
Продолжительность СД, годы	12,1 ± 0,6	11,6 ± 0,6	12,3 ± 0,5	9,8 ± 0,6**
ИМТ, кг/м^2	33,6 ± 0,9*	32,8 ± 0,8*	22,8 ± 0,5	23,2 ± 0,4**
Холестерин, ммоль/л	7,8 ± 0,3*	7,1 ± 0,3*	4,5 ± 0,2	4,5 ± 0,2**
β-липопротеиды, Ед	93,0 ± 3,5*	98,9 ± 2,7*	54,7 ± 2,1	50,1 ± 2,4**
Гликированный гемоглобин, %	7,8 ± 0,1	7,9 ± 0,1	8,1 ± 0,1	7,8 ± 0,2*
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	9,7 ± 0,2	9,2 ± 0,3	10,0 ± 0,3	9,4 ± 0,4*
Колебания гликемии, ммоль/л	3,8 ± 0,1	3,5 ± 0,2**	6,7 ± 0,3*	7,1 ± 0,4*

Примечание. ** – статистическая значимость различий между группами больных СД 2-го типа с АИТ и СД 1-го типа с АИТ ($p < 0,001$); ** – статистическая значимость различий между группами больных СД 2-го типа и СД 1-го типа ($p < 0,001$).*

го; продолжительность заболевания была сопоставима у всех обследованных. Индекс массы тела (ИМТ) у всех больных СД 2-го типа был выше, чем у пациентов с СД 1-го типа, и соответствовал ожирению по абдоминальному типу (диагноз устанавливался в соответствии с рекомендациями международной группы по изучению ожирения, ВОЗ, 1997). Углеводный обмен у всех пациентов был в состоянии декомпенсации, о чем свидетельствовало повышение уровня гликозилированного гемоглобина. Исследование показателей холестерина и β-липопротеидов показало их увеличение у всех больных СД 2-го типа по сравнению с пациентами с СД 1-го типа (табл. 1).

Проведенное исследование иммунологического статуса показало, что у больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него показатели ИЛ-6, CD4+-, CD8+-лимфоцитов и соответственно значения иммунорегуляторного индекса отличались от аналогичных данных в группе больных СД 1-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ (рис. 1–3).

Уровни лептина и ИЛ-6 у обследованных нами больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него были более чем в 2 раза выше верхней границы референтных значений нормы (верхняя граница нормы 11,09 и 10,0 пг/мл соответственно), что подтверждает именно роль ожирения и метаболических нарушений в развитии цитокинового дисбаланса, а не сопутствующего АИТ. В то же время отмечалось статистически значимое различие данных показателей у больных СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ и пациентов с СД 1-го типа в сочетании с АИТ и без него ($p < 0,001$), что также свидетельствует о роли ожирения в развитии цитокинового дисбаланса при сопутствующем СД 2-го типа (см. рис. 1).

При оценке иммунологических параметров выявлено, что у больных СД 2-го типа независимо от наличия АИТ медиана иммунорегуляторного индекса была значительно выше по сравнению с пацинтами с СД 1-го типа в сочетании с АИТ и без него (см. рис. 3). Повышение иммунорегуляторного индекса у этих больных обусловлено увеличением числа CD4+- и снижением числа CD8+-лимфоцитов. Необходимо отметить однонаправленные изменения иммунологических показателей (иммунорегуляторного индекса, CD4+- и CD8+-лимфоцитов) у больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него, которые свидетельствуют об имеющейся иммунной супрессии, способствующей прогрессированию и развитию аутоиммунных процессов в условиях хронического воспаления низкой интенсивности при СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ (см. рис. 1, 2).

В свою очередь, следует подчеркнуть, что уровень ИЛ-4 у пациентов с сочетанной патологией был статистически значимо выше ($p < 0,001$), что доказывает активацию гуморального звена иммунной системы и свидетельствует о более выраженных компенсаторно-защитных механизмах в условиях сопутствующего аутоиммунного процесса при наличии метаболических изменений (см. рис. 1). Следует также отметить, что при СД 2-го типа в сочетании с АИТ повышение

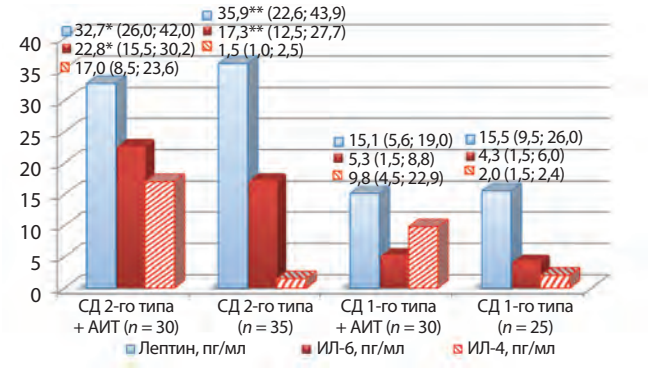


Рис. 1. *Уровни цитокинов в обследуемых группах (Me (Q25; Q75)). * — статистическая значимость различий показателей между группами больных СД 2-го типа с АИТ и СД 1-го типа с АИТ по t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$); ** — статистическая значимость различий показателей между группами больных СД 2-го типа и СД 1-го типа по t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$)*

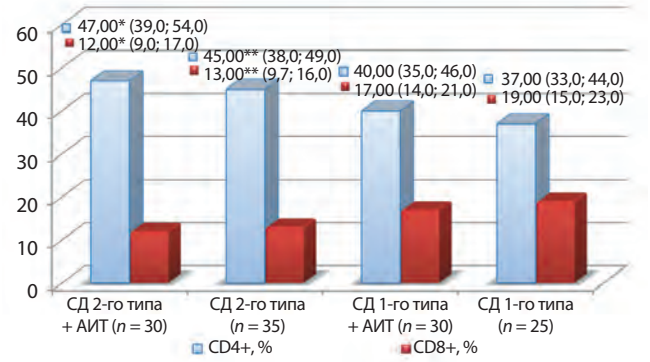


Рис. 2. *Число CD4+ и CD8+ в обследуемых группах (Me (Q25; Q75)). * — статистическая значимость различий показателей между группами больных СД 2-го типа с АИТ и СД 1-го типа с АИТ по t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$); ** — статистическая значимость различий показателей между группами больных СД 2-го типа и СД 1-го типа по t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$)*

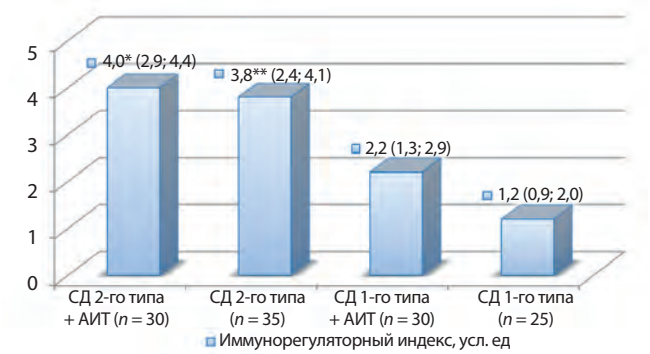


Рис. 3. *Значения иммунорегуляторного индекса в обследуемых группах (Me (Q25; Q75)). * — статистическая значимость различий показателей между группами больных СД 2-го типа с АИТ и СД 1-го типа с АИТ по t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$); ** — статистическая значимость различий показателей между группами больных СД 2-го типа и СД 1-го типа по t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$)*

Таблица 2. *Уровень ИФН-γ в обследованных группах*

Группы больных	ИФН-γ, пкг/мл		
	Me	Q25	Q75
СД 1-го типа (n = 25)	4	0,1	6
СД 1-го типа и АИТ (n = 30)	4	0,1	12
СД 2-го типа (n = 35)	4	0,1	12
СД 2-го типа и АИТ (n = 30)	10	0,1	14

Таблица 3. *Коэффициенты корреляции Спирмена ИЛ-6, ИЛ-4 с ИФН-γ, иммунорегуляторным индексом и ИМТ*

Показатель	ИМТ		ИФН-γ		Иммунорегуляторный индекс	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
СД 2-го типа в сочетании с АИТ						
ИЛ-4	0,63	< 0,005	–0,74	< 0,005	0,9	< 0,001
ИЛ-6	0,92	< 0,001	–0,78	< 0,005	0,91	< 0,001
СД 2-го типа						
ИЛ-4	0,70	< 0,01	–0,69	< 0,05	0,73	< 0,05
ИЛ-6	0,68	< 0,05	–0,54	< 0,05	0,64	< 0,05

уровня ИЛ-4 более выражено, что может быть объяснено снижением активности клеточного звена иммунной системы вследствие метаболической иммуносупрессии у данной категории больных. Статистически значимых различий между группами по уровню ИФН-γ у всех обследованных пациентов не установлено. Можно предположить, что локальное повышение содержания ИФН-γ в ткани поджелудочной железы не исключает одновременного снижения его концентрации в плазме крови. Повышение содержания ИФН-γ у больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ может быть обусловлено прогрессированием сосудистых осложнений в условиях метаболических и аутоиммунных изменений (табл. 2).

Нами также были установлены корреляционные связи в группах больных СД 2-го типа и СД 2-го типа в сочетании с АИТ (табл. 3).

Необходимо отметить, что у пациентов с СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ имеет место положительная корреляция между концентрациями в плазме крови ИЛ-4, ИЛ-6 и ИМТ и иммунорегуляторным индексом, что подтверждает влияние ожирения на развитие хронического воспаления низкой интенсивности, а также на последующее повышение риска развития аутоиммунных заболеваний у пациентов с СД 2-го типа. При сочетанной патологии положительная корреляционная связь между ИЛ-6 и ИМТ более выражена, чем при монопатологии СД 2-го типа, что свидетельствует о более выраженных изменениях цитокинового дисбаланса при наличии сопутствующей аутоиммунной патологии. Отрицательная корреляционная связь между концентрациями ИЛ-4, ИЛ-6 и ИФН-γ отображает направленность активности иммунной системы по гуморальному звену. Более выраженная отрицательная корреляционная связь между концентрациями ИЛ-4, ИЛ-6 и ИФН-γ у больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ свидетельствует о большей активности гуморального звена при сопутствующей аутоиммунной патологии.

Установленная положительная корреляционная связь между уровнем лептина, ИМТ и иммунорегуляторным индексом у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него подтверждает аутоиммунную направленность иммунологических нарушений в условиях метаболических изменений и цитокинового дисбаланса при СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ. Уровни лептина и ИЛ-6 у больных СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ отрицательно коррелировали с CD8+-цитотоксическими лимфоцитами/киллерами и положительно – с CD4+ Т-лимфоцитами, что свидетельствует об имеющейся иммуносупрессии в условиях цитокинового дисбаланса. Однако более выраженная отрицательная корреляционная связь имела место при сочетанной патологии, что свидетельствует о большем снижении активности клеточного звена иммунной системы у данной категории больных (табл. 4).

Таблица 4. *Коэффициенты корреляции Спирмена уровня лептина с показателями Т-клеточного звена иммунитета и ИМТ*

Показатель	ИМТ		CD4+, %		CD8+, %		Иммунорегуляторный индекс	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
СД 2-го типа в сочетании с АИТ								
Лептин	0,83	< 0,005	0,84	< 0,005	–0,89	< 0,005	0,9	< 0,001
СД 2-го типа								
Лептин	0,77	< 0,01	0,69	< 0,05	–0,51	< 0,05	0,53	< 0,05

Таким образом, при СД 2-го типа повышается риск развития аутоиммунных заболеваний, что подтверждается наличием цитокинового дисбаланса, изменениями в иммунной системе: повышением иммунорегуляторного индекса за счет снижения CD8+-цитотоксических лимфоцитов/киллеров.

У больных СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ диагностировано ожирение, выявлены гиперлептинемия, повышение значения иммунорегуляторного индекса за счет снижения количества CD8+-цитотоксических лимфоцитов/киллеров.

Заключение

Выявленные у больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него выраженные метаболические нарушения и цитокиновый дисбаланс в дальнейшем могут способствовать сдвигам в иммунном статусе, а именно метаболической иммуносупрессии, активации гуморального звена иммунной системы, которые являются одними из факторов, приводящих к развитию и прогрессированию аутоиммунных процессов.

При обследовании больных СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ необходимо обращать внимание на состояние иммунной системы. Наряду с оценкой метаболических изменений необходимо рекомендовать проводить анализ иммунологических сдвигов, особенно это касается людей пожилого возраста. В рутинное обследование следует рекомендовать включить определение показателей Т-клеточного звена иммунитета (определение субпопуляционного состава лимфоцитов) и последующий расчет иммунорегуляторного индекса. При выявлении изменений иммунного статуса необходимо оценить их и назначить прием иммунокорригирующих препаратов. Корректировать изменения в иммунной системе необходимо параллельно с нормализацией показателей углеводного и липидного обменов, так как существует прямая взаимосвязь между выраженностью иммунологических сдвигов и степенью метаболических изменений [16].

По современным представлениям СД 2-го типа не является аутоиммунным заболеванием, в его патогенезе лежит нарушение чувствительности к инсулину [17]. Но известно, что метаболические нарушения способствуют изменениям в иммунной системе, в частности у больных СД 2-го типа имеет место метаболическая иммуносупрессия [18–21]. При СД 2-го типа часто встречаются сопутствующие тиреопатии, которые потенциально могут быть ассоциированы с субклиническими нарушениями функции ЩЖ [22, 23]. На сегодняшний день опубликованы результаты многочисленных когортных исследований, все они отличаются по дизайну и проведены в различных этнических группах. В эти работы были включены как репрезентативные выборки, так и клинические группы. Все исследователи пришли к одному общему выводу: частота распространенности АИТ у больных СД 2-го типа достоверно выше, чем в общей популяции [24–28]. Вместе с тем рекомендации ведущих эндокринологических и диабетических ассоциаций относительно обследования функции ЩЖ у больных СД являются противоречивыми: одни рекомендуют исследовать тиреоидный статус у больных СД, другие об этом не упоминают [29, 30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Donath M.Y., Ehses J.A., Maedler K. et al. Mechanism of β-cell death in type 2 diabetes. Diabetes 2005;54 Suppl 2:S108–13.
2. Kohn L.D., Wallace B., Schwartz F., McCall K. Is type 2 diabetes an auto-immune-inflammatory disorder of the innate immune system? Endocrinology 2005;146(10):4189–91.
3. Gambelunghe G., Forini F., Laureti S. et al. Increased risk for endocrine autoimmunity in type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52(5):565–73.
4. Radaideh A.R., Nusier M.K., Amari F.L. et al. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. Saudi Med J 2004;25(8):1046–50.
5. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. Лечащий врач 2010;(11):27–33. [Balabolkin M.I., Klebanova E.M. Adipose tissue hormones and

their role in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Lechashchiy Vrach = Attending Physician 2010;(11):27–33. (In Russ.)].
6. Coppack S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. Proc Nutr Soc 2001;60(3): 349–56.
7. Анастасій Л.В., Малижев В.О., Карабун П.М. и др. Зв'язок цитокінів з метаболічними проявами цукрового діабету типу 2. Імунологія та алергологія 2002;(1):3–9. [Anastasiy L.V., Malizhev V.O., Karabun P.M. et al. Relationship between cytokines and metabolic effects of type 2 diabetes mellitus. Immunology and Allergology 2002;(1):3–9. (In Russ.)].
8. Быковская С.Н., Насонов Е.Л. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний. Научно-практическая ревматология 2005;(4):81–4. [Bykovskaya S.N., Nasonov E.L. The role of immunosuppression defects in development of autoimmune diseases. Nauchno-practicheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2005;(4):81–4. (In Russ.)].
9. Bastard J.P., Maachi M., Van Nhieu J.T. et al. Adipose tissue Il-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(5):2084–9.
10. Durinovic-Bello I. Autoimmune diabetes: the role of T cells, MHC molecules and autoantigens. Autoimmunity 1998;27(3): 159–77.
11. Herder C., Peltonen M., Koenig W. et al. Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes: results from the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetes 2006;55(8):2340–6.
12. Wang Z.W., Pan W.T., Lee Y. et al. The role of leptin resistance in the lipid abnormalities of ageing. FASEB J 2001;15(1):108–14.
13. Ceriello A., Quagliaro L., Piconi L. et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. Diabetes 2004;53(3):701–10.
14. Ляшенко А.А. Цитокины и молекулярные основы заболеваний старческого возраста. Клиническая геронтология 2003;9(3):45–54. [Lyashenko A.A. Cytokines and molecular basis of diseases of senior age. Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology 2003;9(3):45–54. (In Russ.)].
15. Терешина Е.В. Возрастная дисфункция жировой ткани. Геронтология и гериатрия 2005;(5):98–101. [Tereshina E.V. Age-related dysfunction of adipose tissue. Gerontology and Geriatrics 2005;(5):98–101. (In Russ.)].
16. Poitout V., Robertson R.P. Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes – a convergence of glucotoxity and lipotoxity. Endocrinology 2002;143(2):339–42.
17. Bloomgarden Z.T. Developments in diabetes and insulin resistance. Diabetes Care 2006;29(1):161–7.
18. Дедов И.И., Абутова И.А., Шишко П.И. и др. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом на ранних этапах его развития. Проблемы эндокринологии 1993;39(1):3–7. [Dedov I.I., Abutova I.A., Shishko P.I. et al. Indicators of cellular and humoral immunity of patients with diabetes in the early stages of its development. Problems of Endocrinology 1993;39(1):3–7. (In Russ.)].
19. Kohn L.D., Wallace B., Schwartz F., McCall K. Is type 2 diabetes an autoimmune-inflammatory disorder of the innate immune system? Endocrinology 2005;146(10):4189–91.
20. Kolb H., Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? Diabetologia 2005;48(6):1038–50.
21. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature 1998;394(6696):897–901.
22. Johnson J.L. Diabetes Control in Thyroid Disease. Diabetes Spectrum 2006;19(3): 148–53.
23. Kasim S., Bessman A. Thyroid autoimmunity in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients of Caucasoid, black and Mexican origin. Diabetologia 2004;27(1):59–61.
24. Akbar D.H., Ahmed M.M., Al-Mughales J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. Acta Diabetol 2006;43(1):14–8.
25. Smithson M.J. Screening for thyroid dysfunction in a community population of diabetic patients. Diabet Med 1998;15(2):148–50.
26. Kasuga A., Maruyama T., Ozawa Y. et al. Antibody to the M(r) 65,000 isoform of glutamic acid decarboxylase are detected in non-insulin-dependent diabetes in Japanese. J Autoimmun 1996;9(1):105–11.
27. Rezzonico J., Rezzonico M., Pusiol E. et al. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. Thyroid 2008;18(4):461–4.
28. Gambelunghe G., Forini F., Laureti S. et al. Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52(5):565–73.
29. Celani M.F., Bonati M.E., Stucci N. Prevalence of abnormal thyrotropin concentrations measured by a sensitive assay in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res 1994;27(1):15–25.
30. Badman M.K., Chowdhury T.A. Should thyroid function tests be done annually in all patients with diabetes? Diabetic Med 2002;19 Suppl 3:7–9.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ КАСПАЗЫ-3 В БИОПСИЯХ ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ МОНО- И СМЕШАННЫХ ИНФЕКЦИЯХ

И.И. Токин[1, 2], И.Б. Токин[3], Т.В. Сологуб[1], Г.Ф. Филимонова[2, 3], П. Хуссар[4]

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России,
Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 15/17;
[2]ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский проезд, 47;
[3]ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7;
[4]Институт анатомии Тартуского университета, Эстония, 50090, Тарту, Юликооли, 18

***Контакты:** Иван Иванович Токин ivan.i.tokin@rambler.ru*

***Цель исследования** – изучение активности проапоптотического сигнального белка каспазы-3 для выяснения особенностей регуляции апоптоза при хронических заболеваниях печени.*

***Материалы и методы.** Проведен иммуногистохимический анализ активности каспазы-3 в биопсиях печени больных хроническим вирусным гепатитом В (n = 5) и в биопсиях печени пациентов со смешанной инфекцией (туберкулез, хронический вирусный гепатит С и вирус иммунодефицита человека) (n = 5). Морфологический и морфометрический анализы серийных микрофотографий выполнены с использованием цифровой аналитической системы (микроскоп Leica DM 2500, цифровая камера Leica DFC320 R2 и компьютер).*

***Результаты.** Экспрессия каспазы-3 в виде темно-коричневой зернистости в ядрах и цитоплазме выявлена во всех тканевых элементах печени (в гепатоцитах, эпителии желчных протоков, эндотелиоцитах, купферовских клетках синусоидов, а также в лимфогистиоцитарных инфильтратах). Наибольшая активность каспазы-3 обнаружена в ядрах гепатоцитов. Во всех тканевых элементах печени экспрессия каспазы-3 была значительно выше в биопсиях печени пациентов со смешанной инфекцией. Характерно, что иммунореактивные гепатоциты не имели морфологических признаков апоптоза.*

***Заключение.** Экспрессия каспазы-3 как проапоптотического сигнального белка может служить ранним маркером повреждения печени, в том числе возможности развития апоптоза.*

***Ключевые слова:** апоптоз, биопсия, каспаза-3, вирусный гепатит, туберкулез, вирус иммунодефицита человека*

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF CASPASE-3 ACTIVITY IN LIVER BIOPSIES OF PATIENTS WITH MONO AND MIXED INFECTIONS

I.I. Tokin[1, 2], I.B. Tokin[3], T.V. Sologub[1], G.F. Filimonova[2, 3], P. Hussar[4]

[1]Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia, 15/17 Professor Popov St., St. Petersburg, 97376, Russia;
[2]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia,
47 Piskarevskiy proyezd, St. Petersburg, 195067, Russia;
[3]St. Petersburg State University, 7 University Quay, St. Petersburg, 199034, Russia;
[4]Institute of Anatomy, Tartu University, 18 Yulikooli St., Tartu, 50090, Estonia

***Objective:** to study the activity of proapoptotic signal protein caspase-3 for determination of peculiarities of apoptosis regulation under liver chronic diseases.*

***Subjects and methods.** The immunohistochemical analysis of caspase-3 activity in 5 liver biopsies of the patients with mono infection of chronic hepatitis B and 5 liver biopsies of the patients with mixed infection of tuberculosis, chronic hepatitis C and human immunodeficiency virus was fulfilled. Morphological and morphometric analysis of serial microphotographs was performed using an image analysis system (microscope Leica DM 2500, digital camera Leica DFC320 R2 and a computer).*

***Results.** The activity of caspase-3 as dark brown granularity was revealed in all tis-sue components of liver (hepatocytes, epithelium of bile ducts, endotheliocytes, Kupffer cells of sinusoids, in compositions of lymphohistiocyte infiltrations). The maximal activity was discovered in hepatocytes nuclei. The expression of caspase-3 was significantly higher in liver biopsies of the patients with mixed infection. It is typical that the immunoreactive hepatocytes had not any morphological marks of apoptosis.*

***Conclusion.** The caspase-3 expression of proapoptotic signal protein caspase-3 may serve as an early marker of liver damage including the possibilities of apoptosis development.*

Key words: *apoptosis, biopsy, caspase-3, viral hepatitis, tuberculosis, human immunodeficiency virus*

Введение

Каспазы играют важную роль в развитии и регуляции апоптоза и воспалительных процессов [1], запуская каскад ферментативных реакций, которые ведут к конденсации хроматина и фрагментации ДНК. Повышение уровня активации каспаз описано при различных заболеваниях печени [2–4].

Цель исследования – изучение активности проапоптотического сигнального белка каспазы-3 для выяснения особенностей регуляции апоптоза при хронических заболеваниях печени.

Материалы и методы

Исследованы биопсии печени больных хроническим вирусным гепатитом B (HBV) (n = 5) и биопсии печени пациентов со смешанной инфекцией (в сочетании с туберкулезом (ТВ), хроническим вирусным гепатитом C (HCV) и вирусом иммунодефицита человека (HIV)) (n = 5).

Материал фиксировали в 10 % формалине, парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином для морфологического и полуколичественного анализа. Для иммуногистохимического выявления экспрессии каспазы-3 срезы окрашивали в соответствии со стандартной процедурой, рекомендованной производителем набора (Cell Signaling Technology, Inc., США). Первичными антителами служила Cleaved caspase-3 (Asp175). Ядра окрашивали гематоксилином Харриса. Негативный контроль не содержал первичных антител. Анализ серийных микрофотографий выполнен с использованием цифровой аналитической системы (микроскоп Leica DM 2500, цифровая камера Leica DFC320 R2).

Для полуколичественного анализа определяли индекс гистологической активности (ИГА) по R.G. Knodell et al. [5] и стадию фиброза по K. Ishak et al. [6] (таблица). При количественном анализе меченных по каспазе-3 клеточных элементов (одноядерных и двуядерных гепатоцитов, клеток синусоидальной выстилки) в разных отделах долек определяли их процентное содержание.

Возраст пациентов в обеих группах составил от 24 до 39 лет. Компьютерный морфометрический анализ биопсий печени пациентов со смешанной инфекцией выполнен нами ранее [7]. В этой группе клинический диагноз ТВ у всех пациентов определен как очаговый ТВ верхней доли левого или правого легкого в фазе рассасывания и уплотнения.

Результаты

Особенности распределения каспазы-3 в биопсиях печени пациентов с хроническим HBV

Для анализа были использованы биопсии печени пациентов со слабой и умеренной активностью HBV. Наиболее характерны для биопсий печени этой группы расширение портальных зон с незначительной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, центральных вен и части синусоидов, полиморфизм и вакуолизация ядер гепатоцитов. ИГА не превышал 3 баллов, стадия фиброза – F1.

Локализация и распределение иммунореактивных к каспазе-3 клеток

Активность каспазы-3 выявляется в ядрах единичных гепатоцитов (рис. 1). Хроматин приобретает интенсивное темно-коричневое окрашивание, при этом зона расположения ядрышек остается неокрашенной. В двуядерных гепатоцитах, как правило, окрашивалось только одно ядро. Наибольшее число иммунореактивных гепатоцитов выявлено в среднезональных отделах долек (см. рис. 1). Менее выражена активность каспазы-3 в центральных отделах долек и вокруг портальных зон (рис. 2). Каспаза-3 выявляется в ядрах гепатоцитов, не имеющих морфологических признаков апоптоза. Это особенно очевидно при сравнительном анализе срезов, окрашенных гематоксилин-эозином. Количество иммунореактивных гепатоцитов составило 6–8 %; одноядерных иммунореактивных гепатоци-

Полуколичественные и биохимические показатели у пациентов со смешанной инфекцией

Номер биопсии	ИГА по Knodell	Стадия фиброза по Ishak	Аланинаминотрансфераза	Аспартатаминотрансфераза
1	15	F4	90	68
2	8	F3	45	42
3	12	F3	48	39
4	9	F3	140	90
5	10	F3	162	179

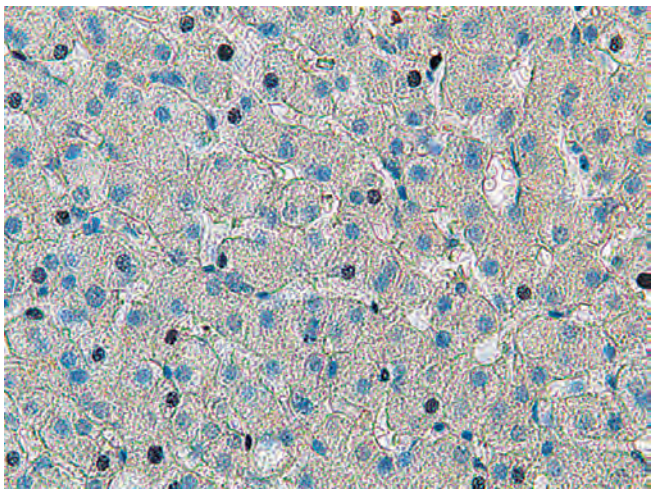


Рис. 1. *Биопсия печени пациента с HBV. Умеренная экспрессия каспазы-3 в ядрах гепатоцитов и в отдельных клетках выстилки синусоидов. Об. × 40*

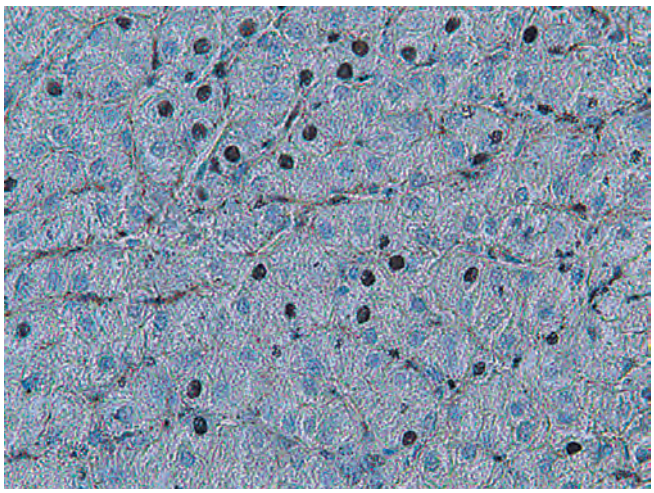


Рис. 3. *Биопсия печени пациента со смешанной инфекцией (TB, HCV, HIV). Высокий уровень экспрессии каспазы-3 в ядрах гепатоцитов и в клетках синусоидов. Об. × 40*

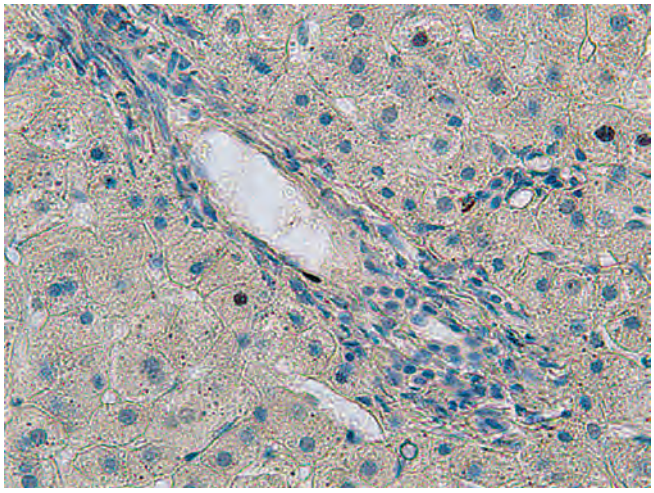


Рис. 2. *Биопсия печени пациента с HBV. Экспрессия каспазы-3 в перипортальной зоне дольки. В составе клеток портального тракта активность каспазы минимальна. Об. × 40*

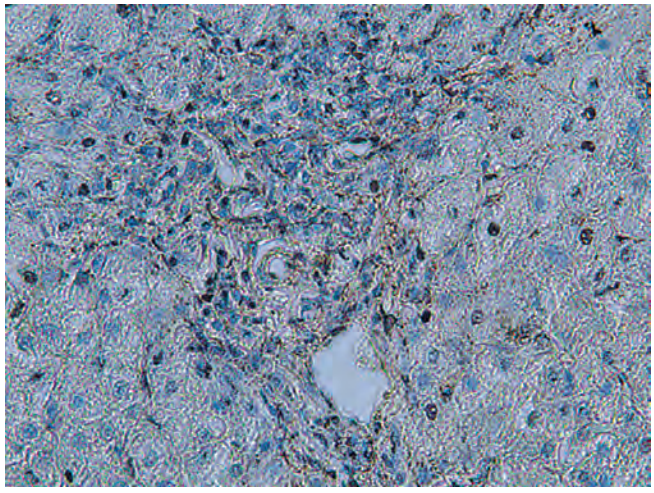


Рис. 4. *Биопсия печени пациента со смешанной инфекцией (TB, HCV, HIV). Высокий уровень экспрессии каспазы-3 в ядрах клеток лимфогистиоцитарного инфильтрата портального тракта. Об. × 40*

тов – 2,8–3,6 %, а меченых двуядерных гепатоцитов – 3,2–4,4 %. Активность каспазы-3 выявлена также в ядрах и цитоплазме клеток, выстилающих синусоиды, главным образом в купферовских клетках (см. рис. 1). Количество иммунореактивных клеток синусоидов колебалось в разных отделах долек от 0,5 до 1,5 %. В составе портальных зон окрашивались только единичные клетки соединительной ткани (см. рис. 2). У этой группы пациентов воспалительные изменения были выражены слабо.

Особенности распределения каспазы-3 в биопсиях печени пациентов со смешанной инфекцией (TB, HCV, HIV)

Воспалительно-некротические изменения более выражены в биопсиях группы пациентов со смешанной инфекцией. В составе портальных трактов присутствует выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Внутри долек печени выявляется множество мелкоочаговых инфильтратов. Синусоиды часто содержат лимфогистиоцитарные клетки. ИГА достигает 15 баллов, стадия фиброза – F3–4. Экспрессия каспазы-3 в биопсиях этой группы пациентов значительно выше, чем у больных моноинфекцией HBV. Количество меченных по каспазе гепатоцитов колеблется в разных отделах долек от 15 до 45 %. Экспрессия каспазы-3 в ядрах гепатоцитов особенно демонстративна в центральных отделах долек. Во всех отделах долек чаще окрашиваются ядра в одноядерных гепатоцитах (рис. 3). В двуядерных гепатоцитах обычно окрашиваются оба ядра. Экспрессия каспазы-3 в биопсиях пациентов со смешанной инфекцией значительно выше как в цитоплазме, так и в ядрах клеток синусоидов (см. рис. 3). Число иммунореактивных клеток синусоидов достигало 15–20 %. Активность каспазы-3 выявлена в составе множества клеток лимфогистиоцитарных инфильтратов портальных зон (рис. 4).

Обсуждение

Экспрессия каспазы-3 в той или иной мере выявлена нами практически во всех клеточных элементах биоптатов, что подтверждает их взаимосвязь в развитии как патологических, так и защитных реакций.

Данные о взаимосвязи активности каспазы-3 и степени воспалительных и фиброзных изменений в биоптатах печени противоречивы [3, 8–10]. Наше исследование подтверждает существование такой зависимости. При моноинфекции воспалительно-некротические изменения были выражены слабее: ИГА не превышал 3 баллов, стадия фиброза – F1. Меченные по каспазе-3 гепатоциты составляли 6–8 %. При смешанной инфекции ИГА достигал 15 баллов, стадия фиброза – F4. Доля меченных по каспазе-3 гепатоцитов варьировала от 15 до 45 % в разных отделах долек. Активация каспазы-3 резко возрастала в других элементах печени – в стенке синусоидов, в составе лимфогистиоцитарных инфильтратов портальных трактов.

Апоптотический индекс в биоптатах печени больных HCV с использованием метода TUNEL [11, 12] варьировал от 0,02 до 1,2 %. Проведенное исследование показало, что количество меченных по каспазе-3 гепатоцитов значительно превышает число апоптотических клеток. При иммуногистохимическом исследовании каспазы-3 окрашиваются гепатоциты, не имеющие явных морфологических признаков апоптоза (см. рис. 1–4). Аналогичные результаты приводят и другие авторы [3, 8]. Активация каспазы-3, возможно, идентифицирует более ранние стадии развития апоптоза [3]. Фрагментация ДНК распознается, по-видимому, на поздних стадиях апоптоза. Выявление активности каспазы-3 в клетках лимфогистиоцитарных инфильтратов свидетельствует о существенной роли апоптоза в регуляции воспалительных процессов. Ранее отмечалось, что, являясь универсальным биологическим механизмом, апоптоз при вирусных гепатитах может приводить к избыточной гибели не только гепатоцитов, но и других клеточных популяций, отражая либо системный иммуновоспалительный ответ на инфекцию, либо внепеченочную персистенцию вируса [13].

Заключение

В данной работе впервые исследована активность каспазы-3 в биопсиях печени больных хроническим HBV и при смешанном инфицировании (TB, HCV, HIV). Экспрессия каспазы-3 в той или иной мере выявляется во всех структурных компонентах печени: в гепатоцитах, клетках синусоидов, составе портальных зон и внутридольковых фокальных некрозов, эпителии желчных протоков, что иллюстрирует тесную взаимосвязь всех тканевых элементов печени в развитии патологических процессов. Существенное повышение экспрессии каспазы-3 в биоптатах печени больных со смешанной инфекцией в значительной мере связано с разницей в степени гистологической активности.

Мониторинг каспазы-3 может служить маркером раннего повреждения тканей печени. Он полезен при определении эффективности терапии и выборе стратегии терапевтических мероприятий, а также открывает дополнительные диагностические возможности при хронических заболеваниях печени, в том числе при вирусных гепатитах.

Литература

1. Shi Y. Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis. Mol Cell 2002;9(3):459–70.
2. Bantel H., Ruck P., Schultze-Osthoff K. In situ monitoring of caspase activation in hepatobiliary diseases. Cell Death Differ 2000;7(5):504–5.
3. Bantel H., Lugering A., Poremba C. et al. Caspase activation correlates with the degree of inflammatory liver injury in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2001;34(4 Pt 1):758–67.
4. Bantel H., Ruck P., Gregor M., Schulze-Osthoff K. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases. Eur J Cell Biol 2001;80(3):230–9.
5. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981;1(5): 431–5.
6. Ischak K., Baptista A., Bianchi L. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22(6):696–9.
7. Tokin I.B., Tokin I.I., Filimonova G.F. Computer image analysis of liver biopsy specimens in patients with heroin abuse and coinfection (tuberculosis, HCV, HIV). In: N. Tagaya (ed.). Liver biopsy – indications, procedures, results. 2012. Pp. 235–56.
8. McPartland J.L., Guzail M.A., Kendall C.H., Pringle J.H. Apoptosis in chronic viral hepatitis parallels histological activity: an immunohistochemical investigation using anti-activated caspase-3 and M30 cytodeath antibody. Int J Exp Pathol 2005;86(1): 19–24.
9. Piekarska A,. Kubiak R., Omulecka A. et al. Expression of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand and caspase-3 in relation to grade of inflammation and stage of fibrosis in chronic hepatitis C. Histopathology 2007;51(5):597–604.
10. Salama H., Medhat I., El-Makhzangy H. et al. Detection of caspase-3 activity in sera of egyptian patients with chronic HCV and normal ALT level. Med J Cairo Univ 2009;77(4):237–42.
11. Tokin I.B., Hussar P., Filimonova G. et al. Features of the liver apoptosis in patients with chronic hepatitis C viral infection (HCV). The 7th international Cell Death Society Symposium "Targeting cell death pathways for human diseases". Shanghai, China, 2008. 127 p.
12. Tokin I.B., Hussar P., Filimonova G. et al. Features of liver apoptosis in chronic hepatitis C virus infection. Papers on Anthropology 2009;18:361–71.
13. Буеверов А.О. Апоптоз и вирусные гепатиты. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы 2001;1(11):12–4. [Buyeverov A.O. Apoptosis and viral hepatites. Viral hepatites: achievements and outlooks 2001;1(11):12–4. (In Russ.)].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЕЩЕСТВА У ПАЦИЕНТОК С ОСТЕОАРТРИТОМ И ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.В. Тюрин, Р.А. Давлетшин, Р.Р. Фархутдинов, Р.М. Зарипова, Т.Р. Давлетшин
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: *Антон Викторович Тюрин anton.bgmu@gmail.com*

Цель работы *– исследовать особенности метаболизма соединительной ткани у больных остеоартритом (ОА) и дисплазией соединительной ткани (ДСТ).*

Материалы и методы. *В исследование включены 95 пациенток с ОА, из них 70 с признаками ДСТ. Критерии включения: женский пол, возраст от 20 до 60 лет, ОА, который диагностировался на основании критериев Американской ассоциации ревматологов. Критерии исключения: травма нижних конечностей в анамнезе, системные заболевания соединительной ткани, овариэктомия, длительный (более 6 мес) прием глюкокортикоидных гормонов. Группу контроля составляли 50 практически здоровых женщин. Проводилось изучение клинических проявлений ДСТ у пациенток с ОА, уровней хрящевого матриксного протеина (cartilage oligomeric matrix protein – COMP) и гликозаминогликанов (ГАГ) сыворотки крови.*

Результаты. *Из 500 обследованных пациенток ОА был выявлен в 95 (19 %) случаях, в том числе в сочетании с ДСТ – в 70 (14 %). Полиостеоартроз был обнаружен у 38 (40 %) пациенток, изолированный гонартроз – у 30 (31,5 %), коксартроз – у 20 (21 %), остеоартроз голеностопных суставов – у 7 (7,3 %). Выявлено повышение концентрации COMP у пациенток с сочетанной патологией до 24,15 ± 11,35 мкмоль/л, с ОА – до 18,26 ± 6,35 мкмоль/л, с ДСТ – до 14,32 ± 3,96 мкмоль/л. Максимальная вариабельность показателей отмечалась в группе лиц с сочетанием ОА и ДСТ. Сывороточные концентрации ГАГ были повышены у пациенток с сочетанной патологией и изолированным ОА до 53,65 ± 21,5 и 46,96 ± 15,82 мкмоль/л соответственно. У пациенток с ДСТ повышение концентрации ГАГ не выявлялось.*

Заключение. *У лиц с ДСТ отмечается увеличение метаболизма межклеточного вещества. ДСТ в большей степени влияет на состояние фибриллярного компонента межклеточного вещества, нежели на его матриксную составляющую. Деградация хряща у пациенток на фоне ДСТ выше, чем у больных с изолированным ОА, что выражается дебютом заболевания в более раннем возрасте. COMP является чувствительным маркером как ОА, так и ДСТ, что позволяет рассматривать его как перспективный маркер для ранней лабораторной диагностики данных состояний, в то время как сывороточные концентрации ГАГ не отражают особенности метаболизма хряща у лиц с ДСТ.*

Ключевые слова: *остеоартрит, остеоартроз, дисплазия соединительной ткани, фенотипические признаки дисплазии, гликозаминогликаны, олигомерный хрящевой матриксный протеин, межклеточное вещество*

PECULIARITIES OF INTERCELLULAR SUBSTANCE METABOLISM OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

A.V. Tyurin, R.A. Davletshin, R.R. Farkhutdinov, R.M. Zaripova, T.R. Davletshin
Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, 3 Lenin St., Ufa, 450000, Russia

Objective of work: *to study the peculiarities of intercellular substance metabolism of patients with osteoarthritis (OA) and connective tissue dysplasia (CTD).*

Materials and methods. *95 female patients with OA take part in the study; 70 of them have signs of CTD. Inclusion criteria: female sex, age from 20 to 60 y.o., OA diagnosed on the basis of criteria of the American Association of Rheumatology. Exclusion criteria: injury of the lower extremities in medical history, systemic connective tissue diseases, ovariectomy, prolonged (over 6 months) intake of glucocorticoid hormones. 50 almost healthy women were included into the reference group. Study of clinical phenomena of the CTD of patients with OA was performed, as well as the study of levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and glycosaminoglycans (GAGs) in the blood serum.*

Results. *In 500 of patients examined, OA was revealed with 95 cases (19 %) including combinations with CTD in 70 cases (14 %). Polyosteoarthrosis was revealed with 38 (40 %) patients, isolated gonarthrosis was revealed with 30 (31.5 %) patients, coxarthrosis was revealed with 20 (21 %) patients, and osteoarthritis of ankle joints was revealed with 7 (7.3 %) patients. Increasing of the COMP concetration was revealed with patients with combined pathology of up to 24.15 ± 11.35 μm/l, with OA – up to 18.26 ± 6.35 μm/l, with CTD – up to 14.32 ± 3.96 μm/l. Maximum variability of indicators was marked in the group of people with the combination of OA and CTD. Serum GAG concentrations were increased with female patients with the combined pathology and isolated OA of up to 53.65 ± 21.5 and 46.96 ± 15.82 μm/l, respectively. No increasing of GAG concentration was revealed with patients with CTD.*

Conclusion. *Increasing of the intercellular substance metabolism is observed with persons that suffer from CTD. To a greater degree, CTD affects the state of the fibrillar component of the intercellular substance as compared to its matrix component. Degradation of cartilage with patients on the CTD background is higher than of patients with isolated OA, which is expressed with the debut of disease at an earlier age. COMP is a sensitive marker of both OA and CTD, which allows considering it as a prospective marker for early laboratory diagnostics of these states, while serum concentrations of GAG do not display the peculiarities of the cartilage metabolism of persons that suffer from CTD.*

Key words: *osteoarthritis, osteoarthrosis, connective tissue dysplasia, phenotypic characteristics of dysplasia, glycosaminoglycans, cartilage oligomeric matrix protein, intercellular substance*

Введение

Остеоартрит (ОА) – полиэтиологичное заболевание с поражением всех компонентов сустава. Основной характеристикой ОА является повреждение суставного хряща, обусловленное нарушением синтеза или функционирования компонентов межклеточного вещества. Патогенез дегенеративных изменений окончательно не установлен. Одним из факторов, способствующих развитию ОА, может являться дисплазия соединительной ткани (ДСТ). В литературе имеются сведения о возможном влиянии ДСТ на развитие и течение соматических заболеваний [1–3]. Допускается, что в основе патогенеза ДСТ лежит нарушение морфофункциональных характеристик компонентов межклеточного вещества, в том числе гликозаминогликанов (ГАГ) и хрящевого олигомерного матриксного белка (cartilage oligomeric matrix protein – COMP) [4]. Последний, известный как тромбоспондин-5, – это неколлагеновый гликопротеин, который преимущественно обнаруживается в ткани хряща, а также присутствует в связках, мениске и синовиальной мембране. Молекулы COMP связывают между собой коллагеновые волокна и обеспечивают их механическую целостность [5, 6]. ГАГ – длинные неразветвленные молекулы полисахаридов, содержащие большое количество сульфатных и карбоксильных групп, что позволяет связываться с внеклеточными макромолекулами и компонентами клеточной поверхности, обеспечивая структурную организацию внеклеточного вещества соединительной ткани [7, 8]. Соответственно, нарушение метаболизма данных компонентов межклеточного вещества представляет определенный риск для развития ОА и, возможно, прогнозирует клиническое течение и исход болезни.

Цель исследования – изучить особенности метаболизма межклеточного вещества при ОА у лиц с признаками ДСТ.

Материалы и методы

Были обследованы 500 женщин (пациенток терапевтического профиля Городской клинической больницы № 18 г. Уфы) в возрасте от 23 до 61 года, средний возраст – 51,4 ± 2,2 года. Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО БГМУ. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения: женский пол, возраст от 20 до 60 лет, ОА, который диагностировался на основании критериев Американской ассоциации ревматологов [9–11]. Критерии исключения: травма нижних конечностей в анамнезе, системные заболевания соединительной ткани, овариэктомия, длительный (более 6 мес) прием глюкокортикоидных гормонов. Стадии ОА определялись рентгенологически. Наличие и степень тяжести ДСТ оценивали клинически, с помощью фенотипической шкалы Т.И. Кадуриной [4]. Концентрацию COMP в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа на аппарате StatFax (США; 2002), с помощью диагностического набора фирмы IMMCO Diagnostics (США), ГАГ – карбазольной реакцией по методу Е.А. Косягиной [12].

Данные обрабатывались с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 6.1, стандартных методов описательной статистики, вычислялся K-критерий Краскела–Уоллиса.

Результаты

Среди 500 обследованных женщин ДСТ была диагностирована у 115 (23 %) больных, из них легкая степень ДСТ выявлена у 55 (47 %), средняя – у 38 (33 %) и тяжелая – у 19 (16 %) человек. Фенотипические признаки ДСТ, выявленные у обследованных больных, разделили на 2 группы: 1-я группа – это малоспецифичные, но часто встречающиеся: кариес (95 %), нарушение прикуса (87 %), сколиоз (80 %), миопия (65 %), хруст в суставах (60 %), плоскостопие (57 %), признаки вегетососудистой дистонии (55 %), варикозное расширение вен (45 %), склонность к легкому образованию гематом (40 %), пролапс митрального клапана (37 %), аномалии зубного ряда (36 %), носовые кровотечения (25 %); 2-я группа – более редкие, но обладающие высокой специфичностью и прогностической значимостью: грыжи (12 %), спланхноптозы (8 %), арахнодактилия (6 %), деформация грудной клетки (килевидная/воронковидная) (4 %), участки в виде папиросной бумаги/атрофические стрии (4 %), гиперэластичность кожи (3 %), долихостеномелия (2 %), поликистоз почек (2 %).

Таблица 1. *Сывороточные концентрации COMP в исследуемых группах*

Показатель, единица измерения	Группы обследованных больных			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
M ± m, мкмоль/л	24,15 ± 11,35	18,26 ± 6,35	14,32 ± 3,96	11,31 ± 4,25
Me, мкмоль/л	23	20	13,5	10,75
Q1 (1-й квартиль), мкмоль/л	14,46	12,98	12,4	8,955
Q3 (3-й квартиль), мкмоль/л	32	22,69	15,38	13,26

Примечание. *Здесь и в табл. 2: M ± m – среднеарифметическое значение и стандартное отклонение; Me – медиана.*

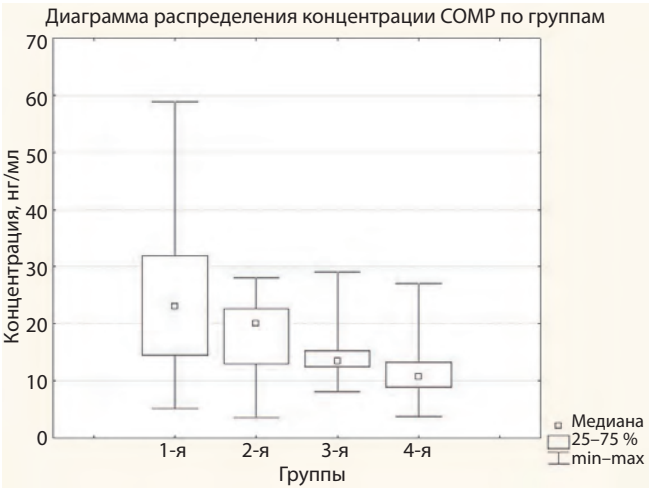


Рис. 1. *Сывороточные концентрации COMP в исследуемых группах*

Из 500 обследованных пациенток ОА был выявлен у 95 (19 %) женщин, в том числе в сочетании с ДСТ – у 70 (14 %) человек. Изолированный гонартроз обнаружен у 30 (31,5 %) больных, коксартроз – у 20 (21 %), остеоартроз голеностопных суставов – у 7 (7,3 %). Полиостеоартроз наблюдался у 38 (40 %) пациенток.

Больные были сгруппированы следующим образом: в 1-ю группу вошли 70 пациенток с ОА и ДСТ (средний возраст 49,8 ± 9,6 года), во 2-ю – 25 пациенток с ОА без ДСТ (средний возраст 53,5 ± 6,5 года). Группа сравнения (3-я группа) включала в себя 46 пациенток с ДСТ без ОА (средний возраст 46,5 ± 12,3 года). Группу контроля (4-я группа) составили 50 пациенток без ОА и ДСТ (средний возраст 47,23 ± 11,0 года). Во всех исследуемых группах определены сывороточные концентрации COMP. Результаты представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Сывороточные концентрации COMP при ДСТ были повышены, что также отмечено у лиц с ОА. Это, вероятно, обусловлено дегенеративными процессами, протекающими в соединительной ткани. При изолированной ДСТ (группа сравнения) уровень COMP был повышен по сравнению с группой контроля, однако данные различия не достигли уровня статистической значимости (K = 1,629; $p > 0,01$). У пациенток, страдающих ОА, концентрация COMP в сыворотке крови была статистически значимо повышена по сравнению с группой сравнения и контрольной группой (K = 3,43 и K = 6,12 соответственно; $p < 0,001$). Наличие фоновой ДСТ у пациенток с ОА сопровождалось статистически значимым повышением концентрации COMP в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (K = 1,62; $p < 0,05$), что свидетельствует об усилении процессов дегенерации соединительной ткани преимущественно у пациенток с сочетанной патологией. Полученные результаты позволяют предположить наличие дефекта структуры COMP у лиц с ДСТ, который, вероятно, ведет к нарушению морфофункциональных характеристик фибриллярного компонента межклеточного вещества и при воздействии экзогенных факторов может привести к развитию ОА.

В норме концентрация COMP варьирует в пределах 8,67 ± 4,07 нг/мл [13]. По результатам исследования наибольшая вариабельность концентраций наблюдалась у больных с сочетанием ОА и ДСТ, тогда как у лиц с изолированным ОА амплитуда колебаний концентраций была ниже (см. рис. 1). Данный факт, вероятно, обусловлен генерализованным характером дегенеративных процессов в соединительной ткани при наличии ДСТ, а величина концентрации зависит от вовлеченности органов и систем. Минимальные и максимальные сывороточные концентрации COMP у пациенток без ОА были в пределах референтных значений, хотя в целом в 3-й группе отмечалась тенденция к повышению.

Результаты исследования сывороточных концентраций ГАГ в группах представлены в табл. 2 и на рис. 2.

Концентрация ГАГ у женщин с ДСТ (группа сравнения) была сопоставима с таковой в группе контроля (K = 0,202; $p > 0,01$). У пациенток с ОА сывороточные концентрации ГАГ были статистически значимо выше, чем в группах сравнения и контроля (K = 3,35 и K = 3,39 соответственно; $p < 0,001$). Показатели сывороточных концентраций ГАГ в 1-й и 2-й группах отличались незначительно (K = 0,39; $p > 0,01$). Очевидно, при ДСТ дегенеративные процессы в веществе соединительной ткани не связаны с нарушением строения или функции ГАГ. Вместе с тем при ОА наблюдается

Таблица 2. *Сывороточные концентрации ГАГ в исследуемых группах*

Показатель, единица измерения	Группы обследованных больных			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
M ± m, мкмоль/л	53,65 ± 21,5	46,96 ± 15,82	29,11 ± 11,5	28,9 ± 12,9
Me, мкмоль/л	59	51	26,5	29
Q1 (1-й квартиль), мкмоль/л	34,5	28	24,5	20,5
Q3 (3-й квартиль), мкмоль/л	69	58	31	38

Рис. 2. *Сывороточные концентрации ГАГ в исследуемых группах*

повышение концентраций, что свидетельствует о вовлеченности данного компонента межклеточного матрикса в патологический процесс.

Концентрация ГАГ в сыворотке крови составляет в среднем 41,3 ± 2,3 мкмоль/л [12]. У пациенток с ОА концентрации были значительно повышены, вариабельность показателей была выше у больных с сочетанием ОА и ДСТ (см. рис. 2). При отсутствии суставной патологии концентрации ГАГ были в пределах референтных значений, вариабельность была выше в группе контроля. В данном случае влияние ДСТ на метаболизм межклеточного вещества не наблюдается.

Обсуждение

ДСТ – генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества [4]. ДСТ проявляется фенотипическими признаками, которые условно разделены на малые и большие критерии. По данным литературы, частота ДСТ в популяции может варьировать от 26 до 80 %, максимальное выявление наблюдается среди школьников – 62 % [14, 15]. Среди пациенток терапевтического профиля ДСТ выявлена у 23 % обследованных. У 60,8 % женщин с ДСТ установлен диагноз ОА. В нашей работе ОА встречался чаще у женщин с комбинациями малых и больших критериев ДСТ, при ДСТ средней и тяжелой степени, что также отмечено Е.Ю. Алексенко и соавт. [1]. Биохимическая диагностика ДСТ не стандартизирована, определяют преимущественно продукты метаболизма коллагена и межклеточного вещества (оксипролин, С-концевые телопептиды и др.). В нашем исследовании не обнаружено статистически значимых отличий в уровнях сывороточных концентраций ГАГ между лицами с наличием ДСТ и ее отсутствием, хотя в литературе имеются упоминания о повышении концентрации ГАГ у лиц с ДСТ [16]. Сывороточные концентрации COMP были повышены у лиц с ДСТ, однако различия не достигли уровня статистической значимости. В исследовании М.М. Бикбова и соавт. COMP был повышен у детей с прогрессирующей миопией, которая может быть отнесена к симптомокомплексу ДСТ [17]. При ОА дегенерация хряща сопровождается увеличением уровней COMP в сыворотке крови, что было также подтверждено рядом исследований и метаанализов [13, 18–20]. Роль сывороточных концентраций ГАГ как биохимического маркера у больных ОА исследовалась преимущественно отечественными учеными. Отмечены повышение уровней ГАГ у больных ОА различной локализации и влияние лечения и физиотерапии на их снижение [21]. В настоящее время определение концентрации ГАГ может иметь скорее научный, нежели практический интерес в связи с достаточно трудоемкой методикой постановки реакции [12]. Литературных данных о влиянии ДСТ на биохимические параметры дегенеративных процессов хряща нет. По результатам наших исследований, у больных ОА в сочетании с ДСТ сывороточные концентрации исследуемых маркеров выше, чем при изолированном ОА. В связи с этим уместно полагать, что при воздействии экзогенных факторов возможно развитие раннего ОА у лиц с ДСТ. Повышенные концентрации COMP выявлялись как при ДСТ, так и при ОА. Данный факт, вероятно, детерминирован генетически, поскольку мутации в гене *COMP* приводят к нарушениям в структуре соединительной ткани, росте хрящей

и костных эпифизов [22, 23]. Возможно, генетический фактор является основной причиной, связывающей данные патологии, и критерием риска развития ОА при ДСТ.

Заключение

Таким образом, у лиц с ДСТ отмечается увеличение метаболизма межклеточного вещества. Показано, что ДСТ в большей степени влияет на состояние фибриллярного компонента межклеточного вещества, нежели на его матриксную составляющую. Деградация хряща у пациенток на фоне ДСТ выше, чем у больных с изолированным ОА, что выражается дебютом заболевания в более раннем возрасте. COMP является чувствительным маркером как ОА, так и ДСТ, что позволяет рассматривать его как перспективный маркер для ранней лабораторной диагностики данных состояний, в то время как сывороточные концентрации ГАГ не отражают особенности метаболизма хряща у лиц с ДСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Особенности клинических проявлений дисплазий соединительной ткани у больных остеоартрозом. Кубанский научный медицинский вестник 2009;111(6):7–9. [Alexeyenko E.Yu., Govorin A.V. Peculiarities of clinical manifestations of connective tissue dysplasia with patients with osteoarthritis. Kuban Scientific Medical Herald 2009;111(6):7–9. (In Russ.)].
2. Царегородцев А.Г. Сосудистая патология при дисплазии соединительной ткани в танатогенезе при внезапной смерти лиц молодого возраста. Сибирский медицинский журнал 2009;24(1):34–9. [Tsaregorodtsev A.G. Vascular pathology with connective tissue dysplasia in tanatogenesis with sudden death of young people. Siberian Medical Journal 2009;24(1):34–9. (In Russ.)].
3. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней. Сибирский медицинский журнал 2011; 26(3):9–13. [Yakovlev V.M., Nechayeva G.I. Systemic cases of connective tissue dysplasia: actuality of the problem in internal diseases clinic. Siberian Medical Journal 2011;26(3):9–13.
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: Элби, 2009. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia: manual for physicians. St. Petersburg: Elbi, 2009. (In Russ.)].
5. http://rheumatology.org.ua/blog/articles/392/.
6. Chen H.C., Shah S.H., Li Y.J. et al. Inverse association of general joint hypermobility with hand and knee osteoarthritis and serum cartilage oligomeric matrix protein levels. Arthritis Rheum 2008;58(12):3854–64.
7. Русова Т.В., Баитов В.С. Структура гликозаминогликанов у больных остеоартрозом: влияние топографии коленного сустава. Бюллетень СО РАМН 2012;32(2):54–60. [Rusova T.V., Baitov V.S. The structure of glycosaminoglycans of patients with osteoarthritis: effect of the knee joint topography. Bulletin of SO RAMS 2012;32(2):54–60. (In Russ.)].
8. Stubendorff J.J., Lammentausta E., Struglics A. et al. Is cartilage sGAG content related to early changes in cartilage disease? Implications for interpretation of dGEMRIC. Osteoarthritis Cartilage 2012;20(5):396–404.
9. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis Rheum 1990;33(11):1601–10.
10. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 1991;34(5):505–14.
11. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum 1986;29(8):1039–49.
12. Шараев П.Н., Пишков В.Н., Зубарев О.Н. и др. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани. Методические рекомендации. Ижевск, 1990. [Sharayev P.N., Pishkov V.N., Zubarev O.N. et al. Biochemical methods of analysis of indicators of connective tissues metabolism biopolymers. Methodological Recommendations. Izhevsk, 1990. (In Russ.)].
13. Sowers M.F., Karvonen-Gutierrez C.A., Yosef M. et al. Longitudinal changes of serum COMP and urinary CTX-II predict x-ray defined knee osteoarthritis severity and stiffness in women. Osteoarthritis Cartilage 2009;17(12):1609–14.
14. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(6 прил 5):1–24. [Hereditary connective tissue disorders. Russian recommendations. Kardiovaskylyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention 2009;8(6 annex 5): 1–24. (In Russ.)].
15. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач 2008;(2):22–8. [Nechayeva G.I. Connective tissue dysplasia: main clinical syndromes, diagnosis wording, therapy. Lechashchiy vrach = Attending Physician 2008;(2):22–8. (In Russ.)].
16. Эверт Л.С., Бороздун С.В., Боброва Е.И. и др. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров. Журнал Сибирского федерального университета. Химия 2009;2(4):385–90. [Evert L.S., Borozdun S.V., Bobrova E.I. et al. Diagnostics of connective tissue dysplasia with the use of biomarkers. Journal of the Siberian Federal University. Chemistry 2009;2(4):385–90. (In Russ.)].
17. Бикбов М.М., Даутова З.А., Саматова Р.Р. и др. Некоторые биохимические показатели крови при приобретенной близорукости у детей. Вестник Российской военно-медицинской академии 2009;(3):52–4. [Bikbov M.M., Dautova Z.A., Samatova R.R. et al. Certain biochemical blood Indicators with acquired myopia of children. Herald of the Russian Military Medical Academy 2009;(3):52–4. (In Russ.)].
18. Aslam I., Perjar I., Shi X.A. et al. Associations between biomarkers of joint metabolism, hand osteoarthritis, and hand pain and function: the Johnston County Osteoarthritis Project. J Rheumatol 2014; 41(5):938–44.
19. Valdes A.M., Meulenbelt I., Chassaing E. et al. Large scale meta-analysis of urinary C-terminal telopeptide, serum cartilage oligomeric protein and matrix metalloprotease degraded type II collagen and their role in prevalence, incidence and progression of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014;22(5):683–9.
20. Jordan J.M. Cartilage oligomeric matrix protein as a marker of osteoarthritis. J Rheumatol Suppl 2004;70:45–9.
21. Васильева Л.В., Стародубцева И.А., Барсукова Н.А. Лечение больных остеоартрозом с использованием низкоинтенсив-

ного лазерного излучения. Научно-практическая ревматология 2008;(3):85–9. 21. [Vasiliyeva L.V., Starodubtseva I.A., Barsukova N.A. Therapy for parients with osteoarthritis with the use of low-intensity laser radiation. Nauchno-practicheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2008;(3):85–9. (In Russ.)].
22. Briggs M.D., Brock J., Ramsden S.C., Bell P.A. Genotype to phenotype correlations in cartilage oligomeric matrix protein associated chondrodysplasias. Eur J Hum Genet 2014;22(11): 1278–82.
23. Briggs M.D., Mortier G.R., Cole W.G. et al. Diverse mutations in the gene for cartilage oligomeric matrix protein in the pseudoachondroplasia-multiple epiphyseal dysplasia disease spectrum. Am J Hum Genet 1998;62(2): 311–9.

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ АПИКАЛЬНОЙ ФОРМЫ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ПАЦИЕНТКИ С КЛИНИКОЙ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СТЕНОКАРДИИ

Н.С. Крылова[1], А.Е. Демкина[1], Ф.М. Хашиева[1], Е.А. Ковалевская[2], Н.Г. Потешкина[1], А.Е. Ванюков[2]

[1]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3

***Контакты:** Александра Евгеньевна Демкина ademkina@bk.ru*

***Цель работы** – описать длительно не диагностированную апикальную форму гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), протекающей под «маской» ишемической болезни сердца.*

***Материалы и методы.** Пациентка Б., 73 года, поступила в отделение кардиологии с жалобами на сильные давящие боли за грудиной, возникшие без видимой причины, длящиеся более 4 ч. Больной проведено обследование: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), мониторирование ЭКГ по Холтеру, коронароангиография (КАГ), вентрикулография.*

***Результаты.** На основании данных ЭКГ (основной ритм – фибрилляция предсердий, выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), отрицательные зубцы Т в отведениях V1–6, депрессия сегмента ST до 1–2 мм в отведениях V4–6), ЭхоКГ (гипертрофия апикальных сегментов ЛЖ с уменьшением его полости, умеренная дилатация левого предсердия, внутрижелудочковая обструкция в апикальной трети ЛЖ с максимальным градиентом давления до 48 мм рт. ст.), КАГ (стенотического поражения коронарных артерий не выявлено), вентрикулографии (объем ЛЖ не увеличен, нарушений локальной сократимости нет, визуализируется сужение полости ЛЖ в нижней трети с заострением в области верхушки, что свидетельствует о выраженной апикальной гипертрофии миокарда ЛЖ) пациентке установлен окончательный диагноз: ГКМП, апикальная форма с умеренной обструкцией в нижней трети ЛЖ. Синдром стенокардии напряжения. Основными методами диагностики, позволившими установить окончательный диагноз, явились КАГ и вентрикулография.*

***Заключение.** В клиническом случае изложены особенности диагностики, лечения и ведения пациентов с данной формой ГКМП.*

***Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, электрокардиография*

CASE OF DIAGNOSIS OF APICAL FORM OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY WITH A PATIENT WITH PROGRESSIVE ANGINA CLINIC

N.S. Krylova[1], A.Ye. Demkina[1], F.M. Khashiyeva[1], Ye.A. Kovalevskaya[2], N.G. Poteshkina[1], A.Ye. Vanyukov[2]

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

[2]City Clinical Hospital Fifty Two, Moscow Healthcare Department, 3 Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia

***Objective of work:** to describe the apical form of hypertrophic cardiomyopathy (AFHC) developing under the "mask" of the ischemic heart disease not diagnosed for a long period.*

***Materials and methods.** Patient B., 73 y.o., female, was brought to the cardiology department with complains of severe pressing pain behind the breastbone caused with no apparent reason and lasting for over 4 hours. The following examination of the patient was performed: electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG), Holter ECG monitoring, coronary angiography (CAG), ventriculography.*

***Results.** The final diagnosis for the patient was set on the basis of the following readings: ECG data (basic rhythm – atrial fibrillation, left ventricle (LV) hypertrophy, negative T-waves in leads V1–6, ST segment depression up to 1–2 mm in leads V4–6), EchoCG (hypertrophy of apical segments of the LV with decreasing of its cavity, moderate dilatation of the left atrium, intraventricular obstruction in the apical third of the LV with the maximum pressure gradient of up to 48 mm Hg.), CAG (stenotic lesions of coronary arteries were found), ventriculography (LV volume is not increased, no violations of local contractility, narrowing of the LV cavity in the lower third is observed with thinning in the apex, which indicates expressed apical hypertrophy of the LV myocard). AFHC, apical form with moderate obstruction in the lower third of the left ventricle. Stress angina syndrome. CAG and ventriculography were main diagnostic methods that allowed setting the final diagnosis.*

***Conclusion.** The clinical case sets forth the peculiarities of diagnostics, therapy, and post-therapy management of patients with this form of AFHC.*

***Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, ischemic heart disease, myocardial infarction, arterial hypertension, chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, electrocardiography*

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически обусловленное поражение миокарда, частота которого составляет 0,2 % в популяции [1–3]. В настоящее время улучшение методов диагностики и повышение осведомленности врачей о данной патологии сопровождается увеличением случаев выявления ГКМП [2]. Однако до сих пор постановка данного диагноза вызывает много трудностей, споров и разногласий у практикующих врачей. Ведущее значение в выявлении ГКМП принадлежит клинико-инструментальному обследованию пациентов – электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ), которые в большинстве случаев позволяют поставить правильный диагноз [1, 4].

Изменения на ЭКГ регистрируются у 92–97 % больных ГКМП. Спектр изменений ЭКГ чрезвычайно разнообразен: чаще всего выявляются признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), патологические зубцы Q, отрицательные зубцы Т в сочетании с депрессией сегмента ST [3–5]. ЭхоКГ – метод выбора в постановке диагноза ГКМП. Толщина стенки ЛЖ 15 мм и более при исключении других причин гипертрофии миокарда в большинстве случаев свидетельствует в пользу ГКМП. Некоторыми исследователями продемонстрировано, что у пациентов с семейным анамнезом ГКМП толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 13–14 мм уже может рассматриваться как критерий данного диагноза [1]. Объем поражения миокарда у пациентов с ГКМП разнообразен. Классическим вариантом принято считать гипертрофию базальных отделов МЖП. Однако встречаются варианты с вовлечением в процесс всей МЖП, передне-боковой и задней стенки ЛЖ, а также мидвентрикулярная форма ГКМП с гипертрофией в средней трети ЛЖ и формированием мышечного жома с внутрижелудочковой обструкцией [1–4]. Существуют апикальные варианты ГКМП, когда в патологический процесс вовлечена анатомическая верхушка ЛЖ или апикальная треть МЖП [6–9]. В ряде случаев наблюдается гипертрофия правого желудочка [1, 3]. Для данного заболевания прежде всего характерно нарушение диастолической функции, в то время как систолическая функция ЛЖ чаще остается сохранной на протяжении всей жизни пациента [1]. Клинические проявления ГКМП разнообразны и неспецифичны. Пациенты предъявляют жалобы на одышку, боли в области сердца, в том числе ангинозного характера, утомляемость, сердцебиение, нарушения сердечного ритма, головокружение при физической нагрузке и обмороки [1–4]. В связи с неспецифической клинической картиной пациенты с ГКМП долгие годы наблюдаются у кардиологов и терапевтов с ошибочными диагнозами (ишемическая болезнь сердца (ИБС), аортальный стеноз, артериальная гипертензия (АГ)), получая лекарственную терапию, которая не только не уменьшает симптомы заболевания, но и может приводить к развитию неблагоприятных событий (учащение приступов стенокардии, гипотония, обмороки) [10].

Описание случая

Пациентка Б., *73 года, наблюдалась в кардиологическом отделении ГКБ № 52 г. Москвы. При поступлении предъявляла жалобы на сильные давящие боли за грудиной, возникшие без видимой причины, длящиеся более 4 ч.*

Из анамнеза: в течение 20 лет страдает АГ с максимальным повышением артериального давления (АД) до 210/110 мм рт. ст. С 2006 г. – постоянная форма фибрилляции предсердий. С 2010 г. – сахарный диабет (СД) 2-го типа, принимает диабетон МВ по 30 мг в сутки. В 2010 г. перенесла острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) с преходящим левосторонним гемипарезом. С 2012 г. появились приступы сжимающих, давящих болей за грудиной, связанных с физической нагрузкой. В начале сентября 2013 г. лечилась в стационаре ГКБ № 52 в связи с участившимися ангинозными приступами на фоне повышения АД. Диагноз при выписке: основное комбинированное заболевание – ИБС (прогрессирующая стенокардия с исходом в стабильную стенокардию напряжения II функционального класса (ФК)). Постоянная форма фибрилляции предсердий. Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь III степени, достигнута I степень на медикаментозной терапии, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). СД 2-го типа. Осложнения: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I стадии, II ФК. ОНМК от 2010 г., левосторонняя пирамидная недостаточность.

После выписки принимала моночинкве, бисопролол, аспирин, клопидогрел без положительного эффекта. 28.09.2013 г. вечером в покое появились затяжные давящие боли за грудиной, продолжающиеся более 4 ч. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка госпитализирована в кардиореанимационное отделение ГКБ № 52 с направительным диагнозом: ИБС – прогрессирующая стенокардия.

Вредные привычки отрицает. Аллергоанамнез: при приеме верапамила, верошпирона, никотиновой кислоты отмечает появление высыпаний.

Семейный анамнез: отец умер в возрасте 70 лет от инфаркта миокарда, страдал АГ. Мать умерла в возрасте 75 лет от инсульта, страдала АГ. Дочь 45 лет, болезни сердца не обнаружено. Указаний на внезапную сердечную смерть или заболевание сердца в молодом возрасте среди родственников больной выявить не удалось.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Рост 175 см, вес 78 кг, индекс массы тела – 25,47 кг/м^2. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Границы легких не изменены. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Область сердца не изменена. Верхушечный толчок в 5-м межреберье на 1 см кнаружи от левой

среднеключичной линии. Левая граница относительной тупости сердца на 1 см кнаружи от среднеключичной линии, правая – по правому краю грудины, верхняя – на уровне 3-го ребра. Тоны сердца приглушены. Шумы не выслушиваются. Ритм неправильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 76 в минуту. АД: правая рука – 140/90 мм рт. ст., левая рука – 140/90 мм рт. ст. Пульсация на артериях стоп сохранена. Живот не вздут, не напряжен, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка и почки не пальпируются. Дизурических расстройств нет. Синдром поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных тестов: динамика креатинфосфокиназы 62–45–98–96–44 Ед/л (норма до 160 Ед/л). Тропонин I менее 0,01 мкг/л (норма до 0,07 нг/мл).

Клинический анализ крови: гемоглобин – 132 г/л, эритроциты – 4,39 × 10^{12}/л, тромбоциты – 225 × 10^{9}/л, лейкоциты – 8,89 × 10^{9}/л, нейтрофилы: палочкоядерные – 7 %, сегментоядерные – 47 %; лимфоциты – 30 %, моноциты – 7 %, эозинофилы – 9 %, скорость оседания эритроцитов – 19 мм/ч.

Общий анализ мочи – без патологии.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 6,5 ммоль/л, общий белок – 64,2 г/л, креатинин – 84,3 мкмоль/л, билирубин общий – 12,7 мкмоль/л, общий холестерин – 3,7 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 2,23 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 1,18 ммоль/л, триглицериды – 1,62 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 16 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 14 Ед/л. Скорость клубочковой фильтрации – 59 мл/мин/1,73 м^2.

Гликемический профиль: 8 ч – 8 ммоль/л, 14 ч – 6,8 ммоль/л, 22 ч – 8,3 ммоль/л.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время – 31,4 с, протромбиновое время – 20,1 с, международное нормализованное отношение – 1,26, протромбиновый индекс – 83 %.

ЭКГ: ритм – фибрилляция предсердий с ЧСС 52–100 уд/мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Признаки гипертрофии ЛЖ. Регистрируются отрицательные зубцы Т в отведениях V1–6. Депрессия сегмента ST до 1–2 мм в отведениях V4–6. На серии ЭКГ в ходе лечения – без существенной динамики (рис. 1).

ЭхоКГ: диаметр корня аорты – 3,2 см, конечно-диастолический размер левого предсердия (ЛП) – 4,5 см, выносящий тракт правого желудочка – 2,7 см, конечно-диастолический объем ЛЖ – 52 мл, конечно-систолический объем ЛЖ – 18 мл, фракция выброса ЛЖ – 65 %, толщина МЖП в диастолу от 1,3 см (в базальном сегменте) до 1,8 см (в апикальном сегменте), толщина задней стенки ЛЖ – 1,2 см. Систолическое давление в легочной артерии – 32 мм рт. ст. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Таким образом, на ЭхоКГ обнаружена гипертрофия апикальных сегментов ЛЖ с уменьшением его полости, умеренная дилатация ЛП (рис. 2).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ): основной ритм – фибрилляция предсердий, максимальная частота желудочковых сокращений – 171 уд/мин, минимальная – 46 уд/мин, средняя – 80 уд/мин. Желудочковая экстрасистолия – 1662 за исследование, из них 1 эпизод парной экстрасистолии. Множественные эпизоды депрессии ST, максимально до 2,1 мм. Зафиксировано 2 паузы между сокращениями, максимально до 2,2 с.

На основании жалоб, клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных поставлен диагноз: основное комбинированное заболевание – ИБС (прогрессирующая стенокардия). Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия. Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь III степени, достигнута I степень на медикаментозной терапии, очень высокий риск ССО. СД 2-го типа. Осложнения: ОНМК от 2010 г. ХСН I стадии, II ФК.

Пациентке назначен эноксапарин 0,4 мл × 2 раза в сутки подкожно, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут, лизиноприл 10 мг/сут,

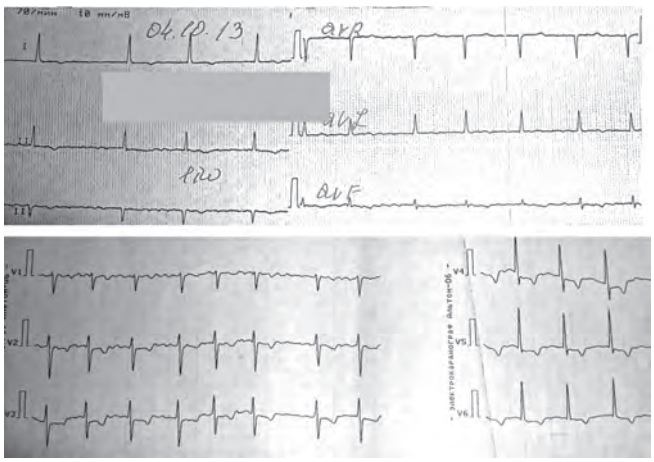


Рис. 1. *ЭКГ: фибрилляция предсердий, признаки гипертрофии миокарда ЛЖ*

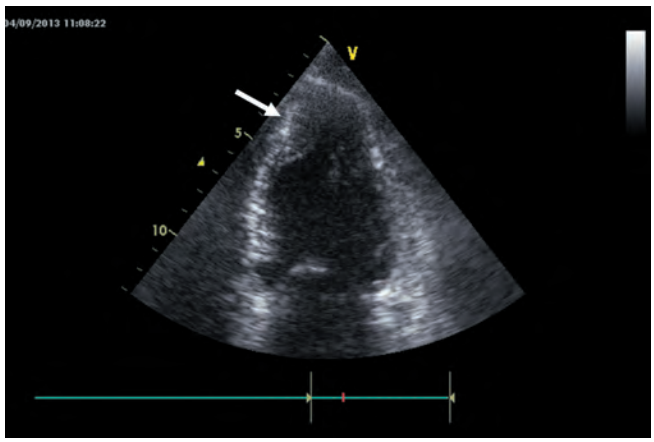


Рис. 2. *ЭхоКГ, апикальная двухкамерная позиция, диастола. Визуализируется гипертрофия апикального сегмента передней стенки ЛЖ (указано стрелкой)*

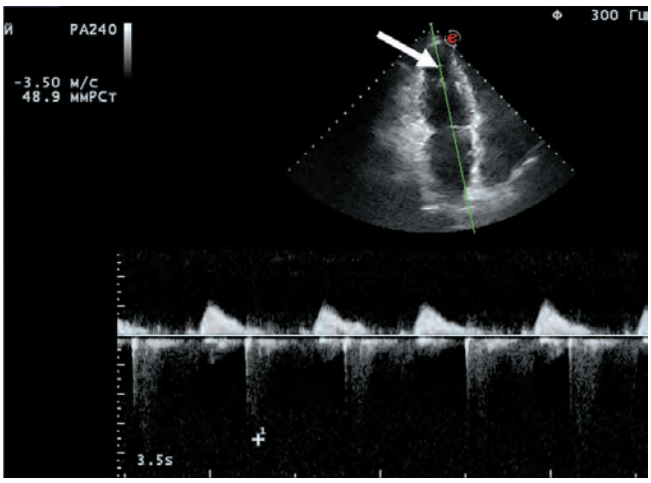


Рис. 3. *Повторное ЭхоКГ-исследование в постоянно-волновом допплеровском режиме с регистрацией обструкции в апикальной трети ЛЖ (указано стрелкой)*

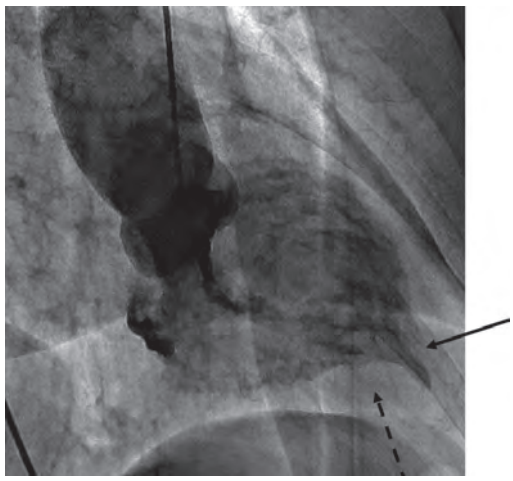


Рис. 5. *Вентрикулография ЛЖ. Сужение полости ЛЖ в области верхушки (сплошная стрелка) за счет гипертрофии апикальных сегментов ЛЖ (пунктирная стрелка)*

индапамид 2,5 мг/сут, ранитидин 300 мг/сут, диабетон МВ 60 мг/сут.

На фоне проводимой терапии у пациентки отмечались рецидивирующие давящие боли за грудиной, возникающие без видимых причин, не купирующиеся приемом нитроглицерина, длящиеся около 30 мин.

Учитывая рецидивирующие ангинозные приступы, эпизоды ишемии по результатам ХМ-ЭКГ, было принято решение о проведении коронароангиографии (КАГ) с вентрикулографией для уточнения диагноза.

Перед КАГ проведена повторная ЭхоКГ, где подтверждено наличие гипертрофии верхушечных сегментов ЛЖ с максимальной толщиной до 1,8 см в диастолу. Кроме того, зарегистрировано наличие внутрижелудочковой обструкции в апикальной трети ЛЖ с максимальным градиентом давления до 48 мм рт. ст. (рис. 3).

По данным селективной КАГ: правый тип коронарного кровообращения. Левая коронарная артерия – диффузные изменения в виде замедления пассажа контрастного вещества; ствол левой коронарной артерии обычно развит, без стенотического поражения; передняя межжелудочковая ветвь и огибающая ветвь без стенотического поражения; правая коронарная артерия – диффузные изменения в виде замедления пассажа контрастного вещества, стенотического поражения не выявлено (рис. 4).

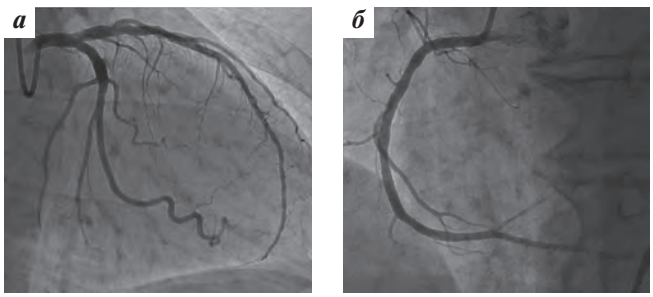


Рис. 4. *КАГ: левая коронарная артерия (а), правая коронарная артерия (б)*

Вентрикулография: объем ЛЖ не увеличен, нарушений локальной сократимости нет. Визуализируется сужение полости ЛЖ в нижней трети с заострением в области верхушки, что свидетельствует о выраженной апикальной гипертрофии миокарда ЛЖ (рис. 5).

На основании данных повторной ЭхоКГ, КАГ с вентрикулографией установлен диагноз. Основное заболевание: ГКМП, апикальная форма с умеренной обструкцией в нижней трети ЛЖ. Синдром стенокардии напряжения. Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия. Частая желудочковая экстрасистолия, IVA класс по Лауну–Вольфу. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III степени, достигнута I степень на медикаментозной терапии, очень высокий риск ССО. СД 2-го типа. Осложнения: ХСН I стадии, II ФК. ОНМК от 2010 г.

После установления окончательного диагноза пациентке проведена коррекция проводимой терапии – отменены нитраты, эноксапарин, клопидогрел и индапамид. В связи с появлением у пациентки жалоб на кашель лизиноприл заменен на валсартан по 80 мг 2 раза в сутки. Доза бисопролола увеличена до 5 мг/сут. На фоне проводимой терапии самочувствие пациентки улучшилось, боли за грудиной не рецидивировали. Больная выписана в удовлетворительном состоянии. Рекомендован постоянный прием бисопролола 5 мг 1 раз в сутки под контролем ЧСС и АД с проведением ХМ-ЭКГ через 1 мес в целях контроля и оценки тяжести желудочковых нарушений ритма и решения вопроса о необходимости подбора антиаритмической терапии. Учитывая наличие постоянной формы фибрилляции предсердий и высокий риск тромбоэмболических осложнений (7 баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc, риск кровотечений по шкале HAS-BLED – 3 балла), больной показана терапия варфарином. С учетом наличия АГ III степени больной назначена гипотензивная терапия валсартаном 80 мг 2 раза в сутки под контролем АД.

Помимо медикаментозной терапии пациентке рекомендовано:

– постоянное наблюдение кардиолога, при отсутствии жалоб – 2 раза в год с контролем ЭКГ, проведением ЭхоКГ и ХМ-ЭКГ;

– консультация медицинского генетика с обследованием родственников (ЭКГ, ЭхоКГ);

– избегать приема нитратов, вазодилататоров, высоких доз диуретиков, антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, сердечных гликозидов, трентала, альфа-адреноблокаторов, так как эти препараты, уменьшая преднагрузку и заполнение ЛЖ, способствуют увеличению внутрижелудочковой обструкции.

Пациентке проведена стратификация факторов риска внезапной сердечной смерти (ВСС). Отсутствие отягощенного семейного анамнеза, желудочковой тахикардии, синкопальных состояний, выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ свидетельствует о низком риске ВСС и отсутствии необходимости в имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Обсуждение

В приведенном клиническом случае у пациентки имеет место апикальный вариант распределения гипертрофии миокарда – в области верхушки, ниже уровня прикрепления папиллярных мышц. Эта форма заболевания чаще всего встречается в японской популяции (до 25 % всех случаев ГКМП). Европейский вариант апикальной ГКМП характеризуется гипертрофией нижней трети МЖП, а не анатомической верхушки ЛЖ и встречается у 2–3 % пациентов с ГКМП [4, 7, 10].

При апикальной форме заболевания возможна обструкция в нижней трети ЛЖ, обусловленная наличием мышечного жома или туннеля, разделяющая полость ЛЖ на 2 камеры – базальную и апикальную. При ретроградном токе крови из базальной камеры в апикальную возможно формирование аневризмы верхушки ЛЖ, что является одним из факторов риска развития ВСС у пациентов с ГКМП [11]. В приведенном случае наличие внутрижелудочковой обструкции у больной не осложнилось формированием апикальной аневризмы ЛЖ.

Пациенты с апикальной формой ГКМП чаще всего предъявляют жалобы на стенокардию, одышку при физической нагрузке, сердцебиение, перебои в работе сердца [9, 11, 12]. В ряде наблюдений продемонстрировано бессимптомное течение заболевания [6, 7]. На ЭКГ у данной категории пациентов выявляются признаки нарушения реполяризации в виде глубоких, иногда гигантских отрицательных зубцов Т в левых грудных отведениях, депрессия сегмента ST, гипертрофия ЛЖ [8, 10, 13]. Изолированное поражение верхушки ЛЖ при апикальной ГКМП создает трудности диагностики при ЭхоКГ, где зачастую не удается получить качественное изображение апикальных сегментов ЛЖ. Нередко гипокинез гипертрофированной верхушки ЛЖ при неоптимальной визуализации эндокарда трактуется врачами как аневризма ЛЖ, что в сочетании с изменениями на ЭКГ и клиническими симптомами (ангинозные боли) приводит к постановке диагноза перенесенного инфаркта миокарда, как было описано нами ранее при наблюдении пациента 56 лет с апикальной ГКМП [14].

В приведенном случае, учитывая возраст больной и наличие факторов риска ИБС (возраст, АГ, СД 2-го типа), могло иметь место сочетание ГКМП и атеросклеротического поражения коронарных артерий. Проведение КАГ позволило исключить наличие ИБС у данной пациентки. По данным литературы, сочетание ИБС с ГКМП наблюдается в 20 % случаев, поэтому, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца, пациентам с ГКМП, предъявляющим жалобы на стенокардию в возрасте старше 40 лет и/или имеющим факторы риска развития коронарного атеросклероза, необходимо проводить КАГ [1, 6].

Селективная КАГ с вентрикулографией является одним из наиболее информативных методов дифференциальной диагностики ГКМП и ИБС. При проведении вентрикулографии у пациентов с апикальной формой ГКМП выявляется характерное сужение полости ЛЖ в нижней трети с заострением в области верхушки [6, 10, 11]. При КАГ выявляются ангиографические признаки обеднения дистального русла, замедление антеградного кровотока, пристеночное баллотирование контрастного вещества [14].

Информативным методом диагностики апикальной формы ГКМП является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Метод позволяет с большой точностью определять морфофункциональные особенности сердца: толщину стенок, распределение гипертрофии миокарда, размеры камер сердца, фракцию выброса, степень фиброза миокарда [1, 7, 12]. МРТ может быть использована для проведения скрининга на наличие ГКМП у членов семьи больного.

Приведенный клинический случай демонстрирует классический вариант течения апикальной формы ГКМП с выраженным синдромом стенокардии и отсутствием эффекта от нитратов. Изменения на ЭКГ в виде отрицательных зубцов Т с отсутствием динамики ЭКГ, характерной для ИБС и инфаркта миокарда, в сочетании с отсутствием нарушений локальной сократимости по ЭхоКГ, наличием гипертрофии верхушечных сегментов ЛЖ являются характерными инструментально-морфологическими признаками данной патологии. Для верификации диагноза апикальной формы ГКМП, дифференциальной диагностики ГКМП и ИБС наиболее доступным методом является проведение КАГ в сочетании с вентрикулографией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice. Circulation 2011;124(24): 2761–96.
2. Maron B.J., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 2013;381(9862): 242–55.
3. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth Edition. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders, 2012. Pp. 1582–94.
4. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия: руководство для врачей. М., 2011. [Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu. Hypertrophic cardiomyopathy: manual for physicians. Moscow, 2011. (In Russ.)].
5. Delcrè S.D., Di Donna P., Leuzzi S. et al. Relationship of ECG findings to phenotypic expression in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance study. Int J Cardiol 2013; 167(3):1038–45.
6. Delfino M., Gemma D., Calcagno S., Sardella G. Complete systolic obliteration of the left ventricle due to an apical hypertrophic cardiomyopathy in a totally asymptomatic patient. Rom J Intern Med 2013;51(2):119–22.
7. Yusuf S.W., Bathina J.D., Banchs J. et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy. World J Cardiol 2011;3(7):256–9.
8. Madias J.E. Electrocardiogram in apical hypertrophic cardiomyopathy with a speculation as to the mechanism of its features. Neth Heart J 2013;21(6): 268–71.
9. Kim S.H., Kim S.O., Han S. et al. Long-term comparison of apical versus asymmetric hypertrophic cardiomyopathy Int Heart J 2013;54(4):207–11.
10. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Учебное пособие. М., 2007. 64 с. [Janashiya P.Kh., Nazarenko V.A., Nikolenko S.A. et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Study Guide. Moscow, 2007. 64 p. (In Russ.)].
11. Dahiya A., Thavendiranathan P., Thomas J.D., Flamm S.D. Apical hypertrophic cardiomyopathy with and without aneurysm. J Am Coll Cardiol 2012;60(17):1709.
12. Крылова Н.С., Гайдукова Н.И., Хашиева Ф.М., Потешкина Н.Г. Сложности диагностики апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии. Клиническое наблюдение. Лечебное дело 2012;(4):109–16. [Krylova N.S., Gaidukova N.I., Khashiyeva F.M., Poteshkina N.G. Difficulties of diagnostics of the apical form of hypertrophic cardiomyopathy. Clinical observation. Lechebnoye delo = General Medicine 2012;(4):109–16. (In Russ.)].
13. Malik A. Incidental diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy in an 18-year-old white man. Tex Heart Inst J 2012;39(5):756–7.
14. Крылова Н.С., Потешкина Н.Г. Коронароангиография у больных гипертрофической кардиомиопатией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6 прил 1):166. [Krylova N.S., Poteshkina N.G. Coronary angiography of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Kardiovaskylyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention 2011;10(6 annex 1):166. (In Russ.)].

РЕДКАЯ АНОМАЛИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ: КОРОНАРОЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ФИСТУЛЫ

Л.В. Саламатина, Е.Ю. Левченко, А.А. Сеитов, О.М. Золотенкова, А.А. Бурым
БУ ХМАО – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Россия, 628400, Сургут, ул. Ленина, 69/1

Контакты: *Людмила Викторовна Саламатина e-mail: salamatina48@mail.ru*

Цель исследования *– описание случая диагностики редкой аномалии коронарных сосудов – множественных коронаролевожелудочковых фистул.*

Материалы и методы. *Пациент Л. 45 лет (рост 168 см, вес 55 кг) обратился с жалобами на периодически возникающие жгучие боли за грудиной без связи с физической нагрузкой, беспокоящие чаще в ночные часы, купирующиеся приемом нитратов. Пациенту проведено обследование: клинический и биохимический анализы крови, электрокардиография (ЭКГ), мониторирование ЭКГ по Холтеру, велоэргометрия, эхокардиографическое исследование, коронароангиография), компьютерная томография.*

Результаты. *На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных объективного и инструментального обследований поставлен клинический диагноз: врожденный порок сердца. Аномальное окончание коронарных артерий: множественные коронаролевожелудочковые фистулы, синдром обкрадывания. Гипоплазия правой коронарной артерии (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – Q 24.5). Главным диагностическим методом, позволившим верифицировать диагноз, стала коронароангиография: тип коронарного кровообращения левый. Ствол левой коронарной артерии, передняя межжелудочковая ветвь, диагональная ветвь, огибающая ветвь, ветвь тупого края, правая коронарная артерия, задняя межжелудочковая ветвь – с неровными контурами. Визуализируется прямое аномальное соединение (густая сеть фистул) средней и нижней трети передней межжелудочковой ветви с полостью левого желудочка. Контрастное вещество практически в полном объеме выходит в полость левого желудочка. Выраженная паренхиматозная фаза; венозная фаза не визуализируется. Заключение. Врожденный порок сердца: множественные коронаролевожелудочковые фистулы. Ангиографических признаков стенотического гемодинамически значимого поражения коронарных артерий нет.*

Заключение. *Практический интерес данного наблюдения обусловлен редкостью порока, анализом современных возможностей диагностики и сложностью выбора тактики лечения. Хирургическая коррекция порока оказалась невозможной из-за большой площади сброса и слишком мелкой сети фистул. Подобрана лекарственная терапия, позволившая купировать болевой синдром – основное клиническое проявление врожденной аномалии коронарных сосудов – множественных коронаролевожелудочковых фистул.*

Ключевые слова: *ангинозные боли, ишемия, сброс крови, синдром обкрадывания, врожденный порок сердца, редкая аномалия, кровеносные сосуды, коронарные артерии, коронаролевожелудочковая фистула, коронароангиография*

RARE ANOMALY OF THE CORONARY VESSELS: CORONARY AND LEFT VENTRICULAR FISTULAS

L.V. Salamatina, Ye.Yu. Levchenko, A.A. Seitov, O.M. Zolotenkova, A.A. Burym
Khanty-Mansiysk Autonomous District "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", 69/1 Lenin St., Surgut, 628400, Russia

Study objective: *description of the case of diagnostics of rare anomaly of the coronary vessels: coronary and left ventricular fistulas.*

Materials and methods. *Patient L., 45 y.o. (height 168 cm, weight 55 kg), male, complained of periodical burning pain behind the breastbone without connection with physical activity, often disturbing at night, stopped with intake of nitrates. The following examination of the patient was performed: clinical and biochemical blood tests, electrocardiography (ECG), Holter ECG monitoring, bicycle ergometry, echocardiography, coronary angiography, computerized tomography.*

Results. *The following clinical diagnosis was set on the basis of complaints. data of objective and instrumental examination: congenital heart disease. Abnormal end of the coronary arteries: multiple coronary and left ventricular fistulas, steal syndrome. Hypoplasia of the right coronary artery (Q 24.5 in accordance with the International Classification of Diseases, revision 10). Coronary angiography has become the main diagnostic method that allowed diagnosis verification: left type of coronary blood circulation. The trunk of the left coronary artery, the anterior interventricular branch, the diagonal branch, the envelope branch, the obtuse marginal branch, the right coronary artery, the posterior interventricular branch have with irregular contours. Direct abnormal connection (dense grid of fistulas) is observed in the medium and lower third of the anterior interventricular branch with the left ventricle cavity. The contrast agent practically completely comes into the left ventricular cavity. The parenchymal phase is very well expressed; the venous phase is not visualized. Conclusion. Congenital heart disease: multiple coronary and left ventricular fistulas. No angiographic evidence of hemodynamically significant stenotic coronary lesions.*

Conclusion. *The practical interest of this observation is due to rarity of disease, analysis of modern possibilities of diagnostics and complexity of the choice of the therapy tactics. Surgical correction of the disorder has appeared impossible due to large area of discharge and too dense grid of fistulas. Medication therapy has been selected that allowed stopping the pain syndrome, which is the major clinical manifestation of the congenital anomaly of coronary vessels: multiple coronary and left ventricular fistulas.*

Key words: *chest pain, ischemic disease, discharge of blood, steal syndrome, congenital heart disease, rare anomaly, blood vessels, coronary arteries, coronary and left ventricular fistulas, coronary angiography*

Введение

Среди врожденных аномалий сердца прямое соединение коронарных артерий с другими сосудами или камерами сердца, минуя капиллярное русло (коронарные фистулы), – редкая патология. Частота ее, по различным данным, колеблется от 0,08 до 0,4 % от числа всех врожденных пороков сердца. В то же время удельный вес среди аномалий коронарных артерий довольно значительный – до 48,0 % [1–3]. Порок впервые описан W. Krause в 1865 г. на аутопсии. Накопление основного числа наблюдений относится к 1960–1970 гг. Теоретически при формировании порока каждая венечная артерия или ее ветвь могут дренироваться в любой из сосудов или сердечных камер, но в большинстве случаев имеется сообщение между системой правой венечной артерии и правым желудочком [4, 5]. Затем по частоте следуют сообщения с правым предсердием, легочной артерией [1]. Сообщения с левыми камерами сердца встречаются значительно реже [6]. Так, по результатам диагностики и хирургического лечения 75 пациентов с врожденными коронаросердечными фистулами (КСФ), впадение фистул в левый желудочек выявлено в 2,6 % случаев [7], а по данным эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования – в 3 % случаев [8].

Накопленный на сегодня опыт свидетельствует о том, что КСФ могут протекать бессимптомно и не сопровождаться осложнениями, особенно в первые десятилетия жизни. Но с возрастом наличие постоянного сброса через фистулу приводит к появлению симптомов ишемии миокарда или легочной гипертензии (в случае сброса в легочную артерию), что заставляет проводить диагностический поиск [9, 10]. Клинические проявления КСФ определяются объемом шунтированной крови и направлением сброса, не отличаются специфичностью, и потому для практического врача порок чаще является диагностической находкой. Поводом для обследования, как правило, служит обращение пациента в связи с развитием осложнений, среди которых наиболее частыми являются бактериальный эндокардит, тромбоз, дистальная эмболия, формирование аневризм, расслоение и спонтанный разрыв КСФ, развитие атеросклероза в молодом возрасте, легочная гипертензия, ишемия миокарда [5, 10, 11].

Нередко коронарные фистулы становятся интраоперационной находкой при выполнении операций в связи с другими пороками сердца [12].

Лечение КСФ, как и большинства других пороков сердца, хирургическое. Первыми перевязку фистулы коронарной артерии провели в 1947 г. G. Bjork и C. Crafoord. Операция проводилась на открытом сердце у 15-летнего мальчика с подозрением на открытый артериальный проток. К концу XX века в мировой литературе был накоплен опыт хирургического лечения КСФ почти у 500 пациентов. В настоящее время благодаря точной дооперационной диагностике (ЭхоКГ, компьютерная томография) все чаще используется эндоваскулярная методика. Первую в мире операцию закрытия врожденного свища коронарной артерии с полостью правого желудочка методом эмболизации произвел Ю.С. Петросян в 1982 г.

Общепризнано, что большой сброс крови с развитием сердечной недостаточности и ишемии является абсолютным показанием для операции [5, 10, 13]. В медицинской практике описаны случаи хирургического лечения коронарной фистулы в сочетании с другими врожденными пороками сердца [4, 14], с нарушениями ритма сердца [7].

В приведенном нами клиническом случае множественные коронаролевожелудочковые фистулы выявлены в результате диагностического поиска, где главным для практического врача был вопрос дифференциальной диагностики ангинозных болей, но хирургическое лечение порока оказалось невозможным.

Описание случая

Пациент Л.*, 45 лет (рост 168 см, вес 55 кг), был переведен 19.02.13 г. в окружной кардиологический диспансер г. Сургута из участковой больницы с жалобами на периодически возникающие жгучие боли за грудиной без связи с физической нагрузкой, беспокоящие чаще в ночные часы, купирующиеся приемом нитратов.*

Из анамнеза заболевания известно, что жгуче-давящие боли за грудиной с частотой 1 раз в 1–2 мес, чаще в ночные часы, беспокоят пациента с 2007 г. Боли купируются самостоятельно или после приема нитроглицерина. Пациент курит. Другие заболевания сердечно-сосудистой системы отрицает. В течение последнего года отмечает учащение эпизодов болевого синдрома до 2–3 раз в месяц. По рекомендации участкового терапевта постоянно принимает аспирин и панангин. Интенсивный болевой синдром в виде жгучих болей за грудиной, не купировавшихся приемом нитроглицерина, появился 4.02.13 г., пациент был госпитализирован в участковую больницу г. Радужный с диагнозом эндокардиальный инфаркт миокарда, где находился на лечении в течение 2 нед: с 4.02.13 по 19.02.13 г. На фоне проводимой антиангинальной терапии (нитраты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, деза-

греганты) сохранялись жгучие боли за грудиной, поэтому было принято решение о переводе пациента в окружной кардиологический диспансер для проведения коронароангиографии и определения дальнейшей тактики лечения.

При поступлении в кардиодиспансер: общее состояние средней тяжести. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Границы относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление (АД) 115/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) равна пульсу и составляет 68 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Отеки отсутствуют.

В общем и биохимическом анализах крови отклонений от нормы не обнаружено. Тропонин I – 0,2 нг/мл (норма до 1 нг/мл). N-концевой мозговой натрийуретический пептид – 112,3 нг/мл (норма 135,0–149,0 нг/мл).

Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый с ЧСС 63 в минуту. Электрическая ось расположена вертикально. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Неспецифические изменения передне-перегородочной области левого желудочка.

Мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ): во время исследования регистрировались практически постоянные нарушения процессов реполяризации в миокарде левого желудочка на I–III каналах (отведения V1, V3, V5) в виде элевации сегмента ST, отрицательного зубца T, не связанные с ЧСС, приемом лекарственных препаратов и самочувствием пациента.

Велоэргометрия: проба не доведена до субмаксимальной ЧСС в связи с выраженной артериальной гипертензией (АД на пике нагрузки 200/110 мм рт. ст.). Конечная мощность нагрузки 75 Вт. За 9 мин выполнена работа 2700 кгм (METS 5,7). Толерантность к физической нагрузке средняя. По ЭКГ признаки коронарной недостаточности не выявлены.

ЭхоКГ: сократительная способность миокарда сохранена (фракция выброса – 60 %). Камеры сердца в пределах нормы. Зон гипо- и акинеза не выявлено.

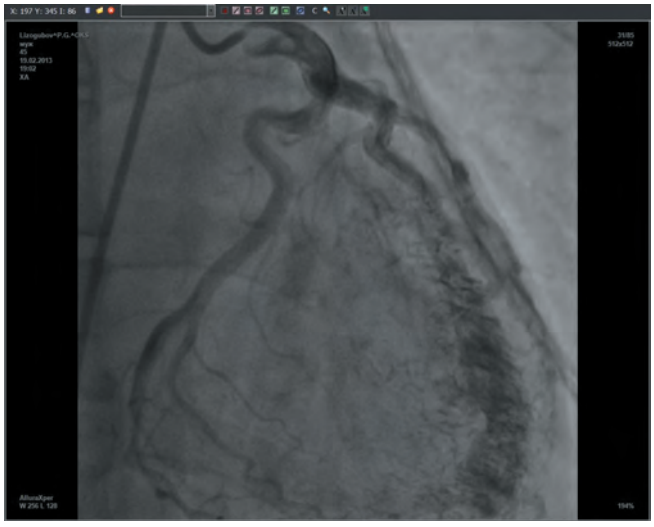
Коронароангиография (рисунок): тип коронарного кровообращения – левый. Ствол левой коронарной артерии, передняя межжелудочковая ветвь, диагональная ветвь, огибающая ветвь, ветвь тупого края, правая коронарная артерия, задняя межжелудочковая ветвь – с неровными контурами. Визуализируется прямое аномальное соединение (густая сеть фистул) средней и нижней трети передней межжелудочковой ветви с полостью левого желудочка. Контрастное вещество практически в полном объеме выходит в полость левого желудочка. Выраженная паренхиматозная фаза; венозная фаза не визуализируется. Заключение: врожденный порок сердца – множественные коронаролевожелудочковые фистулы. Ангиографических признаков стенотического гемодинамически значимого поражения коронарных артерий нет.

В целях уточнения анатомии передней межжелудочковой ветви и других коронарных артерий проведена компьютерная томография. Выявлены гипоплазия правой коронарной артерии, дилатация и патологическая извитость левой коронарной артерии.

На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных объективного и инструментального обследования поставлен клинический диагноз: врожденный порок сердца. Аномальное окончание коронарных артерий: множественные коронаролевожелудочковые фистулы, синдром обкрадывания. Гипоплазия правой коронарной артерии (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – Q 24.5).

Назначено лечение: амлодипин 10 мг 1 раз в сутки и ивабрадин 7,5 мг 1 раз в сутки, на фоне которого загрудинные боли не рецидивировали.

После выписки пациенту рекомендовано наблюдение кардиологом, кардиохирургом, продолжение консервативной терапии амлодипином и ивабрадином под контролем АД и частоты сердечных сокращений.



Пациент Л. Коронароангиография. Визуализируется прямое аномальное соединение (густая сеть фистул) средней и нижней трети передней межжелудочковой ветви с полостью левого желудочка. Контрастное вещество практически в полном объеме выходит в полость левого желудочка

Обсуждение

Аномалия развития коронарных артерий является весьма редкой патологией в целом, а описания коронаролевожелудочковых фистул и вовсе единичны. Так, по наблюдению и анализу нескольких исследований J. McNamara, R. Gross [15], из 97 случаев свищей 59 % исходили из правой коронарной артерии, 32 % – из левой, 2 % – из общих и 7 % – из единственной артерии. Свищи заканчивались в правом желудочке у 52 % больных, в правом предсердии – у 24 %, в легочной артерии – у 14 %, в левом предсердии или легочной вене – у 8 %. Самыми редкими оказались фистулы, заканчивающиеся, как и в нашем клиническом случае,

в левом желудочке, – 2 % больных. Наблюдаемый нами клинический случай и вовсе уникален, поскольку выявлено прямое аномальное соединение передней межжелудочковой ветви с полостью левого желудочка на большом протяжении (средняя и нижняя треть) через густую сеть фистул. В литературе нам встретилась только одна работа, где описано множество микрофистул. Микрофистулы отходили от передней и задней ветвей левожелудочковой артерии и заднежелудочковой ветви правой коронарной артерии и открывались в полость левого желудочка [16].

Что касается клинической картины, то, по данным большинства авторов, наблюдавших пациентов с КСФ [4, 15], больше половины больных не предъявляют никаких жалоб. При объективном обследовании может выслушиваться систоло-диастолический шум над областью сердца, выраженность которого зависит от диаметра фистулы. Кроме того, крупные фистулы (по диаметру в 3 и более раза больше нормальных артерий) могут приводить к развитию сердечной недостаточности, тромбоэмболии, эндокардитам. В нашем наблюдении у пациента основным клиническим проявлением аномалии коронарных артерий являются ангинозные боли. Однажды развившийся приступ жгучих болей за грудиной, не купировавшихся приемом нитроглицерина, стал причиной обращения к врачу, серьезного обследования в условиях специализированного кардиологического стационара и случайной находки при коронароангиографии – сети коронаролевожелудочковых фистул. Из-за многочисленности фистул лишь небольшая часть объема крови (во время коронарографии контрастное вещество практически в полном объеме выходит в полость левого желудочка) поступает в дистальные отделы артерии, в результате чего развивается ишемия миокарда, которая и проявляется жгучей давящей болью в области сердца. Ишемия миокарда в данном случае не является результатом атеросклеротического стеноза, спазма или тромботической окклюзии коронарных артерий. Несоответствие между величиной коронарного кровотока и уровнем потребления миокардом кислорода обусловлено массивным сбросом крови из бассейна левой коронарной артерии в полость левого желудочка, что с точки зрения патофизиологии представляет собой синдром обкрадывания. Клиническую картину стенокардии, в основе которой лежит синдром обкрадывания описывали и другие авторы [7, 9].

При столь большом сбросе крови следовало бы ожидать аускультативных находок. Но в условиях густой сети коронаролевожелудочковых фистул небольшого диаметра (до 0,2 см) скорость кровотока не увеличивается и патологический шум не формируется.

По литературным данным, осложнения, связанные с коронарными фистулами, возникают в возрасте до 20 лет у 11 % больных, а в возрасте старше 20 лет – у 35 % пациентов [15]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) наблюдается редко (в 14 % случаев), что, вероятнее всего, также связано с размерами фистул. У пациента в настоящее время нет признаков ХСН. Но, учитывая, что объем сбрасываемой крови достаточно велик, а жалобы пациента свидетельствуют о нарушении кровоснабжения миокарда, есть все основания прогнозировать снижение насосной функции сердца.

На ЭКГ у пациентов с фистулами обычно регистрируют небольшие объемные перегрузки в левых отделах сердца. Только у 3 % больных по результатам ЭКГ и ХМ-ЭКГ регистрируется ишемия переднебоковой области левого желудочка [1]. Мы также не получили явного подтверждения ишемии миокарда по результатам инструментального обследования. Решающим исследованием в постановке диагноза у пациента стала коронароангиография, поскольку именно обнаруженный объем сброса крови дает нам основание говорить о наличии ишемии. Это исследование позволило визуализировать густую сеть фистул, анастомозирующих с полостью левого желудочка, объяснить природу неспецифических изменений переднебоковой области левого желудочка и нарушение процессов реполяризации, которые были зарегистрированы на ЭКГ и при ХМ-ЭКГ.

Поскольку компьютерная томография дает представление о взаимоотношении КСФ и полостей сердца [17], что особенно важно для эффективной хирургической коррекции порока, нами было проведено и это обследование. Кроме уточнения анатомии КСФ выявлены гипоплазия правой коронарной артерии, дилатация и патологическая извитость левой коронарной артерии.

При выборе тактики лечения у больных с коронарожелудочковыми фистулами прежде всего учитывается клиническая картина заболевания. При наличии признаков большого сброса крови, недостаточности кровообращения или ишемии миокарда показания к операции абсолютные. У бессимптомных больных выбор тактики лечения сложнее. Так, ряд авторов считают, что небольшие свищи вполне совместимы с обычным образом жизни [2, 18, 19]. Наша ситуация в плане выбора лечения оказалась сложнее. Учитывая наличие мелкой густой сети фистул, впадающих в левый желудочек, проведение оперативного лечения не представляется возможным, несмотря на наличие большого сброса в желудочек и симптомов ишемии миокарда. Поэтому пациенту проведено консервативное лечение. В подобных случаях хороший клинический эффект можно получить с помощью бета-блокаторов [9]. Учитывая, что пациент имеет нормальный уровень АД, опасаясь гипотонии, в качестве препарата, уменьшающего потребность миокарда в кислороде, мы выбрали блокатор If-каналов – ивабрадин. Для увеличения доставки кислорода за счет расширения гипоплазированных и фенестрированных коронарных артерий был выбран амлодипин. Выбор антагони-

ста кальция был сделан исходя из того предположения, что ангинозные боли вызваны не только сбросом крови, но и спазмом аномально измененных и, следовательно, аномально реагирующих коронарных артерий (боли чаще возникали ночью). На фоне терапии блокатором If-каналов и антагонистом кальция ангинозные боли не рецидивировали. Для уменьшения риска тромбоза назначена ацетилсалициловая кислота по 100 мг ежедневно. Пациент наблюдается у кардиолога и кардиохирурга (мониторинг выраженности клинических симптомов), рекомендовано эхокардиографическое обследование 1 раз в год (контроль размера полостей сердца и насосной функции).

Заключение

Практический интерес данного наблюдения представляет как редкость порока, так и сложность выбора тактики лечения. Гемодинамика порока представляет собой шунт с синдромом обкрадывания, что клинически проявляется ангинозными болями. Но хирургическая коррекция порока, как в большинстве описанных наблюдений, невозможна из-за большой площади сброса и слишком мелкой сети фистул. Подобранная лекарственная терапия оказалась эффективной и позволила купировать болевой синдром – основное клиническое проявление врожденной аномалии коронарных сосудов – множественных коронаролевожелудочковых фистул.

ЛИТЕРАТУРА

1. Константинов Б.А., Петросян Ю.С. Хирургическое лечение врожденных свищей коронарных артерий. В кн.: Материалы советско-американского симпозиума по врожденным порокам сердца. М., 1973. С. 550–67. [Konstantinov B.A., Petrosyan Yu.S. Surgical therapy of congenital coronary artery fistulas. In: Materials of the soviet and american symposium on congenital heart diseases. Moscow, 1973. Pp. 550–67. (In Russ.)].
2. Бокерия Л.А., Беришвили И.И. Хирургическая анатомия венечных артерий. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2003. [Bokeria L.A., Berishvili I.I. Surgical anatomy of coronary arteries. Moscow: Bakoulev center for cardiovascular surgery with the Russian Academy of Medical Sciences, 2003. (In Russ.)].
3. Dodge-Khatami A., Mavroudis C., Backer C.L. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: anomalies of coronary arteries. Ann Thorac Surg 2000;69(4 Suppl):S270–97.
4. Целуйко В.И., Мищук Н.Е., Киношенко К.Ю. Аномалии строения коронарных артерий (часть 2). Діабет і сердце 2012;(10):56–61. [Tseluiko V.I., Mishchuk N.E., Kinoshenko K.Yu. Anomalies of coronary arteries structure (Part 2). Diabetes and the Heart 2012;(10):56–61. (In Russ.)].
5. Valente A.M., Lock J.E., Gauvreau K. et al. Predictors of long-term adverse outcomes in patient with congenital coronary artery fistulae. Circ Cardiovasc Interv 2010;3(2): 134–9.
6. Петросян Ю.С., Алекси-Месхишвили В.В., Крымский Л.Д., Чернова М.П. Отхождения левой коронарной артерии от легочной артерии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 1974;(4):6–13. [Petrosyan Yu.S., Aleksi-Meskhishvili V.V., Krymskiy L.D., Chernova M.P. Origins of the left coronary artery from the pulmonary artery. Chest and Cardiovascular Surgery 1974;(4):6–13. (In Russ.)].
7. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. и др. Опыт лечения врожденных коронарно-сердечных фистул в сочетании с нарушениями ритма сердца. Анналы аритмологии 2013;10(1):52–60. [Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Biniashvili M.B. et al. Experience of therapy of congenital coronary artery fistulas in combination with heart rhythm disorders. Annals of arrhythmology 2013;10(1):52–60. (In Russ.)].
8. http://www.endo-vascular.ru/articles.html?id=18.
9. Багманова З.А. Аномалии коронарных артерий. Кардиология 2010;50(8):48–55. [Bagmanova Z.A. Anomalies of the coronary arteries. Cardiology 2010;50(8):48-55. (In Russ.)].
10. Said S.M., Burkhart H.M., Schaff H.V. et al. Late outcome of repair of congenital coronary artery fistulas – a word of caution. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145(2): 455–60.
11. Bauer H.H., Allmendinger P.D., Flaherty J. et al. Congenital coronary arteriovenous fistula: spontaneous rupture and cardiac tamponade. Ann Thorac Surg 1996;62(5):1521–3.
12. Подзолков В.П., Алекян Б.Г., Гаджиев А.А. и др. Врожденные коронаро-сердечные фистулы: клиника, диагностика и результаты хирургического лечения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2001;(3):30–4. [Podzolkov V.P., Alekyan B.G., Gadjiyev A.A. et al. Congenital coronary artery fistulas: clinic, diagnostics, and results of surgical therapy. Chest and Cardiovascular Surgery 2001;(3):30–4. (In Russ.)].
13. Бокерия Л.А., Мироненко В.А., Бокерия О.Л. и др. Сочетание устранения множественных артериовенозных мальформаций и коронароправожелудочковых фистул с криодеструкцией аритмогенных зон выводного отдела правого желудочка. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2009;(1):61–6. [Bokeriya L.A., Mironenko V.A., Bokeriya O.L. et al. Combination of elimination of multiple arterial and venous malformations and fistulas with coronary and right ventricular fistulas with cryodestruction of arrhythmogenic zones of the discharge section of the right ventricle. Chest and Cardiovascular Surgery 2009;(1):61–6. (In Russ.)].
14. Dimitrakakis G., Wheeler R., Von Oppell U. et al. Surgical management of a double coronary cameral fistula associated with mitral and tricuspid regurgitation, patent foramen ovale, and chronic atrial fibrillation. Heart Surg Forum 2008;11(4): E209–12.
15. Angelini P., Villason S., Chan A.V., Diez J.G. Normal and anomalous coronary arteries in humans. In: Coronary Artery Anomalies. Angelini P. (ed.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. Pp. 27–154.
16. Багманова З.А. Коронаролевожелудочковая фистула. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2010;(2):88–93. [Bagmanova Z.A. Coronary and left ventricular fistula. Ultrasonic and Functional Diagnostics 2010;(2):88–93. (In Russ.)].
17. Mangukia C.M. Coronary artery fistula. Ann Thorac Surg 2012;93(6):2084–92.
18. Angelini P., Velasco J.A., Flamm S. Coronary artery anomalies: incidents, pathophysiology, and clinical relevance. Circulation 2002;105(20):2449–54.
19. Сердечно-сосудистая хирургия: руководство. Под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерия. М.: Медицина, 1989. [Cardiovascular surgery: manual. Under revision of V.I. Burakovskiy, L.A. Bokeriya. Moscow: Medicine, 1989. (In Russ.)].

КЛИНИЦИСТ № 2'2014

НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Е.С. Цветкова, Л.Н. Денисов
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Контакты: *Лев Николаевич Денисов sokrat@irramn.ru*

Цель исследования *– в условиях проспективного рандомизированного многоцентрового исследования, одобренного локальным этическим комитетом, изучить сравнительную эффективность и переносимость лечебного пластыря Нанопласт форте в сопоставлении с пластырем плацебо у больных остеоартрозом (ОА) коленных суставов (КС).*

Материалы и методы. *В исследование включены 120 больных ОА КС с I–III рентгенологическими стадиями по Kellgren и Lawrence, по 60 пациентов в обеих группах, сопоставимых по основным клиническим параметрам. Первичным критерием эффективности являлось уменьшение боли в целевом КС (индекс WOMAC, раздел А) на ≥ 50 % от исходного уровня. В процессе исследования в динамике проводилась оценка разделов В и С индекса WOMAC, общая оценка эффекта лечения раздельно больным и врачом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (в мм), ежедневная оценка больным интенсивности боли по ВАШ (в мм). Суммарная эффективность пластыря Нанопласт форте проводилась на 14-й день раздельно врачом и больным по следующим градациям: значительное улучшение; улучшение; отсутствие эффекта; ухудшение. Потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) определялась на протяжении исследования: рассчитывалась суточная доза, уменьшение дозы или полная отмена НПВП в связи с уменьшением интенсивности болевого синдрома. Пластырь наносился на целевой сустав один раз в сутки на 12 ч (с 9 до 21 ч). Переносимость пластыря Нанопласт форте и пластыря плацебо оценивалась по частоте и выраженности локальных и/или системных нежелательных явлений (от 1 до 3 баллов). Частота достижения 50 % уменьшения боли (индекса WOMAC, раздел А) была достоверно выше в группе активного пластыря Нанопласт форте, чем в группе плацебо (38,2 против 16,7 % соответственно; p = 0,013; точный критерий Фишера). Интенсивность боли при ходьбе уменьшилась только при использовании активного пластыря Нанопласт форте (p = 0,05; двухфакторный анализ ANOVA), причем достоверное уменьшение боли было отмечено уже на 4-й день применения. На фоне лечения в основной группе достоверно уменьшилась утренняя скованность и увеличилась функциональная активность. Общее состояние больных по субъективной оценке пациента (p = 0,05) и по мнению врача (p = 0,01) улучшилось статистически значимо. Отмена и уменьшение дозы НПВП происходили достоверно чаще (p = 0,007; точный критерий Фишера) в группе больных, применявших активный пластырь Нанопласт форте, чем в группе плацебо; в группе активного лечения все пациенты полностью завершили исследование. Нежелательных явлений, связанных с применением пластыря Нанопласт форте, не выявлено. На фоне применения пластыря Нанопласт форте 50 % больных отменили или уменьшили дозу ранее назначенных НПВП, а в группе плацебо – 25 % пациентов.*

Заключение. *Нанопласт форте может быть рекомендован как эффективный и безопасный метод локальной терапии ОА КС.*

Ключевые слова: *остеоартроз коленных суставов, локальная терапия, лечебный пластырь, Нанопласт форте, плацебо, эффективность, переносимость*

NEW DIRECTION IN LOCAL THERAPY OF OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINT

Ye.S. Tsvetkova, L.N. Denisov
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A Kashirskoye Highway, Moscow, 115522, Russia

Study objective: *to examine the comparative efficacy and tolerability of the Nanoplast forte therapeutic patch as compared with placebo patch with patients with osteoarthritis (OA) of the knee joint (KJ) in conditions of a prospective randomized multi-centered study approved by the local ethics committee.*

Materials and methods. *120 patients with OA of the KJ of the I to III radiographic stages according to Kellgren and Lawrence take part in the study, 2 groups with 60 patients each compared in major clinical parameters. The primary efficacy criterion was relieving of pain in the target KJ (WOMAC index, section A) by ≥ 50 % as compared to the initial level. Assessment of B and C section of the WOMAC index in dynamics was performed in the course of the study. Visual and analogous scale (in mm) was used for general assessment separately by the patient and the doctor; daily assessment of pain intensity was performed by the patient. The total efficiency of the Nanoplast forte patch was studied on the 14th day separately by the doctor and the patient in accordance with the following grades: significant improvement; improvement; no effect; aggravation. The need for intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was determined during the study as follows: daily dose, dose reduction or elimination of NSAIDs was determined due to the decrease in the intensity of pain. The patch was applied onto the target joint one a day at 12 o'clock (from 9 a. m. to 9 p. m.). Tolerability of the Nanoplast forte patch and the placebo patch was assessed in accordance with the frequency and manifestation of local and/or systemic undesired effects (from 1 to 3 points). The frequency of achievement of 50 % of pain decreasing*

(WOMAC index, section A) was evidently higher in the group of active Nanoplast forte patch than in the placebo group (38.2 as compared to 16.7 %, respectively; p = 0.013; Fisher exact criterion). Intensity of pain during walking was decreased only with the use of the active Nanoplast forte patch (p = 0.05; ANOVA two-factor analysis), and evident decreasing of pain was marked as quickly as on the 4th day of application. Due to the therapy, morning stiffness was evidently decreased and functional activity was increased in the main group. The general state of patients in accordance with their subjective assessment (p = 0.05) and with the doctor's opinion (p = 0.01) was improved with statistic significance. Elimination and decreasing of the dose of NSAIDs took place evidently more frequently (p = 0.007; Fisher exact criterion) in the group of patients that applied active Nanoplast forte patch than in the placebo group. All patients completed the study in the active therapy group. No side effects associated with application of the Nanoplast forte patch were revealed. Due to application of the Nanoplast forte patch, 50 percent of patients eliminated or decreased the dose of previously prescribed NSAIDs, while only 25 % of patients did the same in the placebo group.
Conclusion. *Nanoplast forte may be recommended as an efficient and safe method of local therapy of OA of the KJ.*

Key words: *osteoarthritis of the knee joint, local therapy, therapeutic patch, Nanoplast forte, placebo, efficacy, tolerability*

Введение

Болезни костно-мышечной системы широко распространены во всем мире. Остеоартроз (ОА) занимает лидирующее место среди всех заболеваний данной группы как наиболее частая причина временной нетрудоспособности и инвалидности.

Распространенность ОА зависит от локализации, возраста, пола, этнических особенностей, в среднем ОА страдает почти 10 % всего населения и почти половина всех пациентов в мире старше 50 лет [1, 2]. По данным Минздрава России, с 2000 по 2009 г. число больных ОА увеличилось более чем в 2 раза, и его распространенность (на 100 тыс. населения) возросла за 10 лет на 51,1 % [3].

Увеличение числа больных ОА может быть объяснено не только улучшением диагностики, но и увеличением продолжительности жизни и накоплением факторов риска ОА, в том числе избыточным весом.

ОА рассматривается как «гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходами, при которых в патологический процесс вовлекаются хрящ, субхондральная кость, связки, капсула, синовиальная оболочка и околосуставные мышцы» [4].

Основным клиническим симптомом ОА является боль в суставах различной интенсивности и продолжительности: у 25 % больных старше 50 лет боль столь сильна, что не только ограничивает функциональную активность, но и приводит к полной потере трудоспособности [5, 6].

Боль в суставах обусловливает обращение пациента к врачу, поддается количественной оценке, является адекватным показателем эффективности лечения и причиной увеличения затрат на терапию при ОА [7].

У пожилых пациентов продолжительность жизни зависит в большей степени от интенсивности боли, чем от сопутствующих заболеваний [6].

Факторами, повышающими риск гибели пациентов с хронической болью, являются длительная стимуляция симпатоадреналовой системы, приводящая к повышению артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений и склонности к тромбообразованию, ограничение двигательной активности, депрессия, нарушение сна, прием или наружное применение анальгетиков (в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)), способных вызывать потенциально жизнеугрожающие осложнения [8].

Таким образом, эффективная симптоматическая терапия не только уменьшает выраженность боли и улучшает качество жизни больных ОА, но и способствует увеличению продолжительности жизни пациентов.

Основная цель терапии ОА коленных суставов (КС) – минимизация боли и улучшение качества жизни пациентов. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы в лечении ОА КС, проблема безопасности применяемых лекарственных средств, особенно у больных пожилого возраста, выходит на первый план.

Наряду с системной фармакотерапией в ревматологии широко используются средства локального воздействия на болевые зоны, а появление новых методов местной анальгезии вызывает закономерный интерес.

Последние рекомендации OARSI (Osteoarthritis Research Society International) и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по терапии ОА КС регламентируют применение различных групп лекарственных средств, в том числе локальных НПВП [9, 10]. Локальные НПВП широко применяются при ОА, однако риск развития системных (желудочно-кишечных и кардиоваскулярных) нежелательных явлений достаточно высок [11–13]. При назначении локальных форм НПВП (гели, мази, пластыри) необходимо использовать препараты с наименьшим риском развития побочных реакций, главным образом кардиоваскулярных осложнений, проводить постоянный клинический и лабораторный мониторинг. В связи с этим поиск средств для локальной анальгезии продолжается, поскольку оптимальный лекарственный препарат (или метод) не должен представлять прямую или непрямую опасность для пациента и требовать постоянного медицинского наблюдения [11].

Относительно недавно в практике врача-ревматолога успешно используется так называемая трансдермальная терапевтическая система с 5 % лидокаином как средство периферической анальгезии при болях в нижней части спины, ОА и других состояниях. Метод относительно безопасен, местные нежелательные явления отмечены в 5–15 % случаев [13].

Особый интерес вызывают лечебные пластыри, созданные на основе нанотехнологий, в частности Нанопласт форте, содержащий магнитный слой из редкоземельных металлов и нанопорошок – продуцитор длинноволнового инфракрасного излучения, обладающий анальгетическим и миорелаксирующим действием.

К моменту начала нашего исследования работ, посвященных изучению сравнительной эффективности пластыря Нанопласт форте и плацебо, не проводилось.

В связи с вышеизложенным цель работы заключалась в оценке эффективности, системной и локальной переносимости пластыря Нанопласт форте в сопоставлении с пластырем плацебо у больных ОА КС.

Материалы и методы

В двойное слепое двухнедельное проспективное сравнительное рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, одобренное локальным этическим комитетом, были включены 120 пациентов с ОА КС с I–III рентгенологическими стадиями по Kellgren и Lawrence. Критериями включения в исследование являлись подписанное пациентом информированное согласие, интенсивность боли в анализируемом (целевом) суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), отсутствие клинически значимых нарушений функции печени и почек, прием НПВП в стабильной дозе не менее 4 нед до исследования, адекватная стабильная терапия сопутствующих заболеваний. В исследование не включали пациентов с вторичным ОА; иными ревматическими заболеваниями (ревматоидным артритом, болезнью Бехтерева и др.); синовитом коленных суставов, требующим введения кортикостероидов; тяжелыми сопутствующими заболеваниями; поражением кожных покровов в области коленного сустава.

Первичным критерием эффективности являлось уменьшение боли в целевом коленном суставе (индекс WOMAC, раздел А) на ≥ 50 % от исходного уровня. Кроме того, в процессе исследования проводилась в динамике оценка разделов В и С индекса WOMAC, общая оценка эффекта лечения раздельно больным и врачом по ВАШ (в мм), ежедневная оценка больным интенсивности боли по ВАШ (в мм). Суммарная эффективность Нанопласт форте проводилась на 14-й день раздельно врачом и больным по следующим градациям: значительное улучшение; улучшение; отсутствие эффекта; ухудшение. Потребность в приеме НПВП подсчитывалась на протяжении исследования: рассчитывалась суточная доза, уменьшение дозы или полная отмена НПВП в связи с уменьшением интенсивности болевого синдрома.

Пластырь наносился на целевой сустав один раз в сутки на 12 ч (с 9 до 21 ч).

Переносимость пластыря Нанопласт форте и пластыря плацебо оценивалась по частоте и выраженности (от 1 до 3 баллов) локальных и/или системных нежелательных явлений. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica.

Клинические характеристики больных

Показатель	Группа Нанопласт форте (n = 60)	Группа плацебо (n = 60)
Возраст, лет	63,2 ± 9,9 (30–81)	64,7 ± 10,6 (44–86)
Продолжительность ОА, лет	6,9 ± 5,8 (0,5–27)	8,5 ± 9,1 (1,0–50,0)
Длительность обострения, нед	9,1 ± 8,8 (2,0–52,0)	8,8 ± 8,7 (2,0–40,0)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м^2	30,1 ± 5,1	29,0 ± 4,42
Рентгенологическая стадия, n (%) I II III	 3 (5,0) 31 (51,6) 26 (43,4)	 5 (8,3) 39 (65,0) 16 (26,6)
Боль по шкале WOMAC, мм	235,1 ± 88,6	238,9 ± 86,7
Скованность по шкале WOMAC, мм	98,1 ± 49,4	94,9 ± 47,4
Функции по шкале WOMAC, мм	881,4 ± 324,3	865,9 ± 303,7
Суммарно по шкале WOMAC, мм	1197,4 ± 405,9	1219 ± 383,1
Общая оценка пациентом, мм	58,3 ± 16,7	59,5 ± 13,7
Общая оценка врачом, мм	47,6 ± 16,9	46,1 ± 15,6

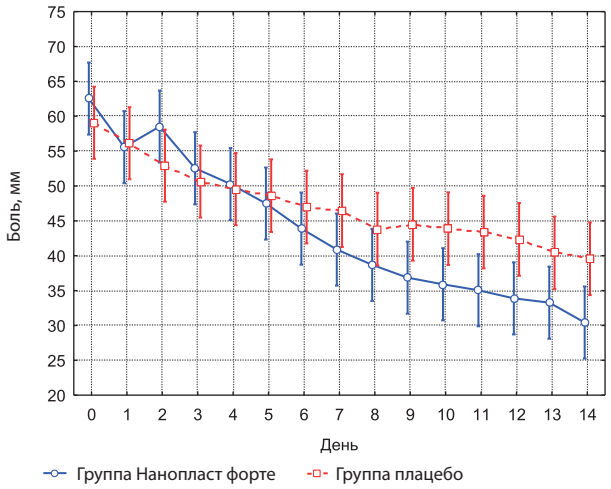


Рис. 1. *Изменение интенсивности боли при ходьбе в зависимости от используемого пластыря. Двухфакторный ANOVA: F = 1,69; p = 0,0508. Гипотеза об отсутствии различий в динамике снижения боли 95 % доверительный интервал среднего значения*

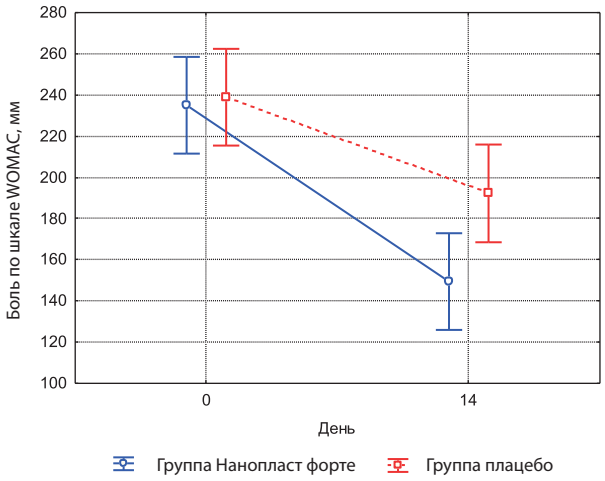


Рис. 2. *Изменение интенсивности боли по индексу WOMAC в зависимости от используемого пластыря. Двухфакторный ANOVA: F = 2,69; p = 0,102. Гипотеза об отсутствии различий в динамике снижения боли 95 % доверительный интервал среднего значения*

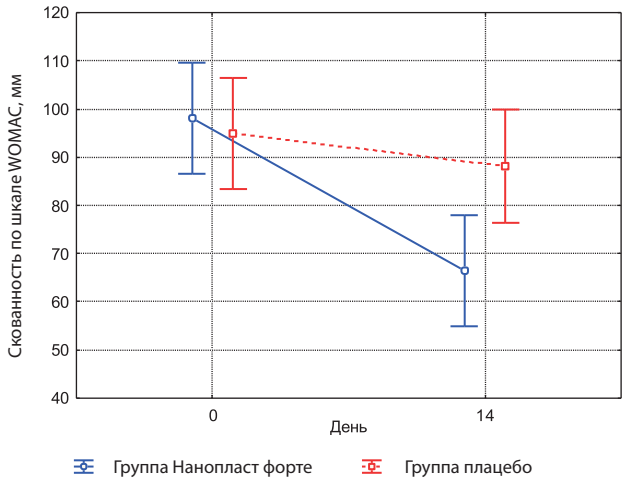


Рис. 3. *Изменение скованности по шкале WOMAC в зависимости от используемого пластыря. Двухфакторный ANOVA: F = 4,45; p = 0,035. Гипотеза об отсутствии различий в динамике снижения боли 95 % доверительный интервал среднего значения*

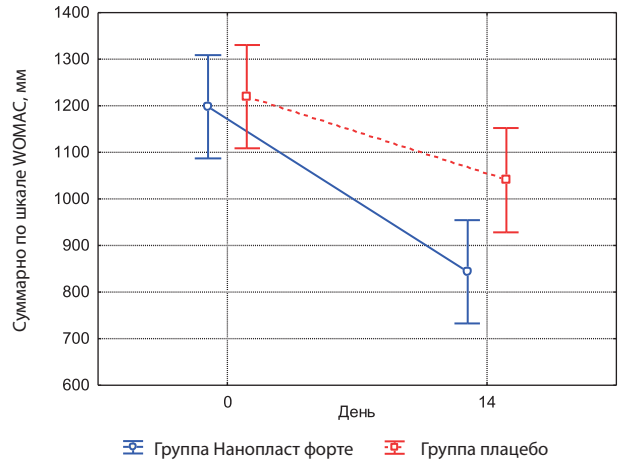


Рис. 4. *Изменение суммарного значения по шкале WOMAC в зависимости от используемого пластыря. Двухфакторный ANOVA: F = 2,39; p = 0,122. Гипотеза об отсутствии различий в динамике снижения боли 95 % доверительный интервал среднего значения*

Результаты и обсуждение

В исследование в соответствии с кодом рандомизации были включены 120 пациентов с ОА КС, по 60 больных в обеих группах. По возрасту, продолжительности ОА, длительности обострения, ИМТ, интенсивности боли в КС, другим клиническим параметрам и общей активности болезни обе группы были полностью сопоставимы (таблица).

В целом в анализируемых группах преобладали женщины (n = 97) с II–III стадиями ОА КС (93,3 %); продолжительность ОА составила 7,7 года, длительность обострения – 8,9 нед. Среднее значение ИМТ составило 29,5 кг/м^2. У 55 (73 %) больных был диагностирован двухсторонний ОА КС.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто (57,5 %) отмечалась артериальная гипертензия.

Частота достижения 50 % уменьшения боли (индекса WOMAC, раздел А) была выше в группе активного Нанопласт форте, чем в группе плацебо (38,2 и 16,7 % соответственно, p = 0,013; точный критерий Фишера). Интенсивность боли при ходьбе уменьшилась только при использовании активного Нанопласт форте (p = 0,05; двухфакторный анализ ANOVA), причем статистически значимое уменьшение боли было отмечено уже на 4-й день применения (рис. 1).

Суммарный показатель боли по индексу WOMAC в основной группе также уменьшился статистически значимо: с 235,1 до 149,4 мм, что свидетельствует о выраженном анальгетическом эффекте Нанопласт форте (рис. 2). На фоне лечения в основной группе значимо уменьшилась утренняя скованность (рис. 3) и увеличилась функциональная активность (рис. 4). Общее состояние больных по субъективной оценке (p = 0,05)

и по мнению врача ($p = 0,01$) улучшилось статистически значимо. Отмена и уменьшение дозы НПВП происходили чаще в группе больных, применявших активный Нанопласт форте, чем в группе плацебо ($p = 0,007$; точный критерий Фишера): у 23 и 7 пациентов соответственно.

При общей оценке эффективности пластыря Нанопласт форте в основной группе у 82 % пациентов отмечалось значительное улучшение. На фоне применения плацебо в 52 % случаев эффекта от лечения не было, 5 % больных оценили свое состояние как ухудшение.

В группе активного лечения все пациенты полностью завершили исследование. Нежелательных явлений, связанных с применением Нанопласт форте, не выявлено. У 1 пациента зарегистрировано обострение хронического гастрита, что исследователи не связали с использованием Нанопласт форте. В группе плацебо отмечались острые респираторные вирусные инфекции ($n = 1$), гипертонический криз ($n = 1$), не связанные с применением пластыря плацебо. Зарегистрированы 2 локальных нежелательных явления: кожный зуд слабой выраженности и аллергический дерматит. В связи с последним пластырь плацебо был отменен на 4-й день.

Отличительной характеристикой Нанопласт форте является отсутствие в его составе лекарственных компонентов, потенциально способных вызвать системные нежелательные реакции, как, например, в пластырях, содержащих анестетики или НПВП.

Полученные результаты двойного слепого многоцентрового исследования эффективности Нанопласт форте свидетельствуют о высоком анальгетическом действии пластыря и отсутствии побочных реакций при его использовании.

Заключение

Высокая анальгетическая активность Нанопласт форте способствует улучшению функциональной активности пациентов с ОА КС. Преимуществами Нанопласт форте являются его отличная переносимость и возможность уменьшения дозы или отмены НПВП на фоне применения пластыря. Нанопласт форте может быть рекомендован как безопасный метод локальной терапии при ОА КС, в том числе для пациентов, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных нежелательных явлений или противопоказания для применения НПВП.

Литература

1. Brand K.D., Doherty M., Lohmander L.S. (eds.). Osteoarthritis. Oxford: Oxford University Press, 1998.
2. Reginster J.Y. The prevalence and burder of arthritis. Rheumatology (Oxford) 2002;41 Supp 1:3–6.
3. Лыгина Е.В. Хондропротекторы в лечении остеоартроза. Современная ревматология 2012;(2):59–64. [Lygina E.V. Chondroprotectors in treatment of osteoarthritis. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology 2012;(2):59–64. (In Russ.)].
4. Lawrence R.S., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum 1998;41(5):778–99.
5. Фоломеева О.М., Лебедева Л.С., Ушакова М.А. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации. Научно-практическая ревматология 2001;(1):15–21 [Folomeyeva O.M., Lebedeva L.S., Ushakova M.A. Disability caused with rheumatic diseases among the population of the Russian Federation. Nauchno-practicheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2001;(1):15–21. (In Russ.)].
6. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. Научно-практическая ревматология 2007;(4):4–10. [Erdes Sh.F., Folomeyeva O.M. Rheumatic diseases and disability among the adult population of the Russian Federation. Nauchno-practicheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2007;(4):4–10. (In Russ.)].
7. Gore M., Tai K.S., Sadosky A. et al. Clinical comorbidities, treatment patterns, and direct medical costs of patients with osteoarthritis in usual care: a retrospective claims database analysis. J Med Econ 2011;14(4):497–507.
8. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Симптоматическая терапия при ревматических заболеваниях. М., 2012. С. 53. [Nasonov E.L., Karateyev A.E. Symptomatic therapy with rheumatic diseases. Moscow, 2012. P. 53. (In Russ.)].
9. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthritis Cartilage 2010;18(4):476–99.
10. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Rheumatology. Clinical recommendations. Under revision of E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p. (In Russ.)].
11. Lin J., Zhang W., Jones A., Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2004;329(7461):324–6.
12. Evans J.M., MacDonald T.M. Tolerability of topical NSAIDs in the elderly: do they really convey a safety advantage? Drugs Aging 1996;9(2):101–8 .
13. Ананьева Л.П., Панасюк Е.Ю., Денисов Л.Н., Кузин А.В. Боли в нижней части спины в практике ревматолога, локальная терапия Версатисом. Справочник поликлинического врача 2007;(9):43–6. [Ananiyeva L.P., Panasyuk E.Yu., Denisov L.N., Kuzin A.V. Pain in the lower back in the practice of a rheumatologist, local therapy with Versatis. Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Reference Book of a Polyclinic Physician 2007;(9):43–6. (In Russ.)].

Лечебный обезболивающий
противовоспалительный пластырь

НАНОПЛАСТ ФОРТЕ®

nanoplast forte®

NanoTech Pharma

www.nanoplast-forte.ru

Быстро и эффективно снимает воспаление и боль в СУСТАВАХ, ШЕЕ, СПИНЕ, ПОЯСНИЦЕ

Действует длительно. Удобен и безопасен

12 часов активного действия

Инновация
создан на основе нанотехнологий и восточной медицины.

Показания к применению

- артриты, артрозы, в том числе коленного, тазобедренного и плечевого суставов;
- шейный, грудной и поясничный остеохондрозы;
- спондилоартрозы;
- радикулит, люмбаго, ишиас и другие боли в шее, спине, пояснице;
- межреберные невралгии;
- закрытые травмы - ушибы, растяжения мышц и связок;
- вправленные вывихи суставов;
- кожные гематомы и кровоподтеки;
- спортивные травмы.

Спрашивайте в аптеках два размера
в зависимости от области применения

ЖИВИТЕ В УДОВОЛЬСТВИЕ

ДВИГАЙТЕСЬ БЕЗ БОЛИ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

РУ № ФСЗ 2008/03447 от 19.01.2009 Реклама

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Клиницист», следует руководствоваться обновленными правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, его (их) полный адрес с указанием индекса.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – 2000–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал:

• Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.

• Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

• Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.

• Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

• Список ссылок приводится в **порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

• При ссылке на ***статьи из журналов*** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на ***монографии*** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на ***авторефераты*** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на ***данные, полученные из Интернета***, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно **не более 20–25** источников, в обзорах литературы – **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Статьи следует направлять по e-mail: **klinitsist@gmail.com** (предпочтительно) или по адресу: 119049, Москва, Ленинский проспект, д. 8, к. 10, комн. 224 (Аничкову Дмитрию Александровичу). Тел.: +7 (495) 536-96-12, факс: +7 (499) 237-69-48.

МЕДИЦИНА
СЕГОДНЯ

ОБУЧЕНИЕ И СТАЖИРОВКИ ВРАЧЕЙ *за рубежом*

Лучшая медицинская практика в Европе на базе ведущих медицинских клиник Франции, Германии, США, Испании, Японии, Китая, Швейцарии, Израиля и др.

ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ:

- По индивидуально разработанным программам для врачей и среднего медперсонала
- Стажировки на базе клиник
- Участие в школе-семинаре (выездные, телеобучение)
- Участие в показательных операциях университетских клиник

Заявку на обучение можно подать по

тел.: +7 (495) 419 – 02 – 99

e-mail: info@protiv-raka.ru **www.mctoday.ru**

Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ

НАШИ КНИГИ

Книги и наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу: г. Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 15 и по телефону: +7 (499) 929-96-19. Адрес электронной почты: abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ

www.netoncology.ru

www.oncoproct.ru

www.roou.ru

www.hnonco.ru

www.urotoday.ru

www.neuromuscular.ru

www.breastcancersociety.ru

Москва, 2014